

1ª Edición

Alvaro Antonio Jerez Magaña.

Coordinador GIETSH.

Juan Carlos Lara Girón.

Elena Maricela Majano de Carías.

Jorge Alfredo León Aldana.

Reyna M. Durón.

José Manuel Pérez Córdova.

Luz Eleonora Vega Zeissig.

Juan José del Cid García.

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.

Jorge Alberto Martínez Cerrato.

Henry Hugo Gálvez Quiñonez.

Javier Contreras Rojas.

Gustavo Enrique Cosenza.

Guías Regionales de trastornos del sueño.

GIETSH

Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño de HUMANA



Una publicación de: Grunenthal y HUMANA
Coordinador del Grupo de Estudio: Dr Alvaro Antonio Jerez Magaña
Editores: Dr Alvaro Antonio Jerez Magaña
Dr Juan Carlos Lara Girón

Salvo que se especifique lo contrario, todas las fotografías e ilustraciones son originales y propiedad de los autores de cada capítulo.

Portada e ilustraciones interiores: Stephanie L Jerez Pietropaolo (DrMiasmias Art)

Primera edición digital (Febrero 2016): 1000.
Impreso por: HUMANA EDITORES

Fieles a la convicción de que el conocimiento científico es propiedad intelectual de la comunidad científica, autorizamos la reproducción parcial o total del contenido de este volumen, por cualquier medio conocido o por conocer, siempre y cuando sea una reproducción SIN FINES DE LUCRO, y se cite apropiadamente a las fuentes. En el caso de las herramientas puede solicitarse la autorización a los autores (Siempre y cuando sea sin fines de lucro)

Esta obra cuenta con el aval académico de:

- Academia de Epilepsia de Guatemala.
- Asociación Guatemalteca de Neumología.
- Asociación Psiquiátrica de Guatemala.
- Colegio Guatemalteco de Neuropsicofarmacología.
- Colegio Médico de Guatemala.
- Federación Centroamericana de Sociedades de Medicina del Sueño.
- Sociedad Guatemalteca de Medicina del Sueño.
- Sociedad Salvadoreña de Medicina del Sueño.
- Sociedad Hondureña de Medicina de Sueño.

ISBN: 978-9929-40-814-2



Como citar esta obra:

[Autor del capítulo][Título del capítulo] En: Jerez Magaña AA & GIETSH.: Guías Regionales de Trastornos del Sueño. 1° Ed, Guatemala. (2016) 358pp. (p-[número de página])

Contenido:

Autores.	VII
Agradecimientos.	XIII
I. Generalidades de los trastornos del sueño.	
Capítulo 1. Situación de la medicina del sueño en Centroamérica y Panamá Durón RM, Jerez Magaña AA, Valerio F, Majano de Carías EM & Martínez Cerrato JM.	3
Capítulo 2. Definición de trastornos del sueño Alvaro Antonio Jerez Magaña.	7
Capítulo 3. Neurofisiología del sueño. Jorge Alberto Martínez Cerrato.	11
Capítulo 4. Clasificación de los trastornos del Sueño. Juan Carlos Lara Girón & Raúl R Cardona.	23
Capítulo 5. Genética de los trastornos del sueño. Javier Contreras Rojas.	29
II. Trastornos del sueño	
Capítulo 6. Insomnio Reyna M Durón, Fernando Valerio & Tulio Bueso Aguilar.	37
Capítulo 7. Trastornos del sueño relacionados con la respiración. Juan José del Cid García.	47
Capítulo 8. Hipersomnia de origen central. Gustavo E. Cosenza.	57
Capítulo 9. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia. Alvaro Antonio Jerez Magaña.	73
Capítulo 10. Parasomnias. Henry Hugo Gálvez Quiñonez.	83
Capítulo 11. Trastornos del sueño relacionados con el movimiento. Henry Hugo Gálvez Quiñonez.	99
Capítulo 12. Otros trastornos del sueño. Juan Carlos Lara Girón & Raúl R Cardona.	107
Capítulo 13. Trastornos del sueño en niños. José Manuel Pérez Córdova	129
Capítulo 14. Trastornos del sueño en epilepsia. Jorge Alfredo León Aldana.	141
III. Diagnóstico de los trastornos del sueño.	
Capítulo 15. La historia clínica del sueño. Luz Eleonora Vega Zeissig.	155
Capítulo 16. Polisomnografía y otros métodos de estudio. Elena Maricela Majano de Carías.	171
IV. Tratamiento de los trastornos del sueño.	
Capítulo 17. Farmacología de los hipnóticos benzodiazepínicos. Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.	197
Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos.	

Capítulo 18.	Alvaro Antonio Jerez Magaña & Hilda María Gallegos Mazariegos.	213
Capítulo 19. Higiene del sueño y otras opciones terapéuticas.	Luz Eleonora Vega Zeissig.	261
V. Guías de Consenso.		
Capítulo 20. Diagnóstico de los trastornos del sueño.		GIETSH 275
Capítulo 21. Tratamiento de los trastornos del sueño.		GIETSH 289
Capítulo 22. Anexos.		307
Bibliografía		327

Autores:

Alvaro Antonio Jerez Magaña

Médico Psiquiatra, Adicciones, Trastornos Afectivos

Coordinador del Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño

Postgrado Universitario en Trastornos Bipolares

Universidad Favaloro, BA, Argentina

ACAP – Asociación Centroamericana de Psiquiatría

Past-President

AEG – Academia de Epilepsia de Guatemala

Miembro Fundador

CCuNP – Colegio Cubano de Neuropsicofarmacología

Miembro de Honor

CCuNP – Colegio Cubano de Neuropsicofarmacología

Miembro del Comité Científico Internacional

CNPL – Colegio de Neuropsicofarmacología del Litoral, Argentina

Miembro de Honor

Revista Carta Médica, Guatemala

Director Científico / Miembro del Comité Editorial

RIEEEN – Red Iberoamericana para el Estudio de las Epilepsias y Enf. Neurodegenerativas

Miembro fundador

RUDISME – Red Universitaria de Discapacidad y Salud Mental, Madrid, España

Miembro fundador

TTUHSC-CEN – Texas Tech University Health Science Center, Center of Excellence in Neurosciences

Member of the Sib-pair publications Committee

HUMANA – Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional

ajerezm@gmail.com

Elena Maricela Majano de Carías

Medicina Interna / Neurología / Medicina de Sueño

Medicina Interna

Hospital Militar de El Salvador

Neurología Clínica

Centro Neurológico Dr. Prof. Alfredo Thomson del Hospital Francés – Depto de Neurología – Instituto de Neuro-

ciencias, Universidad Favaloro, BA, Argentina

Especialista en Medicina de Sueño

Departamento de Neurología – Instituto de Neurociencias, Universidad Favaloro e Instituto SOMNOS Medicina

de Sueño, BA, Argentina

BERNES MEDICAL – NEUROLOGIA – MEDICINA DEL SUEÑO

Director Médico

Fellow Extranjero Extraordinario en Movimientos Anormales

Departamento de Neurología – Instituto de Neurociencias, Universidad Favaloro.

Ponente del Programa de Educación Médica Continua para Residentes.

Hospital Francés (UBA)

INSEL – Hospital Universitario de Berna, Suiza

Médico invitado, Servicio de Neurología de la Unidad de Medicina del Sueño y Movimientos Anormales)

Miembro del Staff del Instituto de Neurociencias del Hospital de Diagnóstico, Sn Salvador, El Salvador.

elena.carias@bernesmedical.com

Gustavo Enrique Cosenza

Neurología / Medicina del Sueño

Post grado en Neurología

Universidad de Minnesota

Fundador y Director del Centro Neurológico de Occidente

Quetzaltenango, Guatemala.

Centro Neurológico, Guatemala Ciudad.

Director y Fundador

Diplomado en Neurología

American Board of Psiquiatría and Neurology

Diplomado en Medicina del Sueño

American Board of Sleep Medicine

Clinica de Sueño, Guatemala Ciudad.

Director

Asociación Guatemalteca de Neurología.

Socio Fundador y Presidente

Federación Centroamericana de Ciencias Neurológicas.

Presidente

American Academy of Neurology.

Fellow

Congreso Panamericano de Neurología, 1996.

Vice-Presidente

guscosenza@hotmail.com

Henry Hugo Gálvez Quiñonez

Neurología Infantil / Neurofisiología

Neurólogo infantil

Universidad de Barcelona

Neurofisiología Clínica

Hospital Sn Juan de Dios, Barcelona, Universidad de Barcelona, España

Master en Investigación en Ciencias Clínicas

Universidad de Barcelona

Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG)

Vice-presidente

CENTRO GALO – Unidad de Neurología Infantil, Trastornos del Sueño y Unidad de Tratamiento del

Dolor

Director Médico

HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE

Neurólogo Pediatra

Unidad de Salud (USAC – Quetzaltenango)

Profesor de Pre-Grado

Revista Carta Médica, Guatemala

Miembro del Comité Científico Nacional

hugo.galvez@humanagt.org

Javier Contreras Rojas
Psiquiatría / Psiquiatría Genética

Médico Psiquiatra
Universidad de Costa Rica
Postdoctoral Research Fellow en Psiquiatría Genética
Universidad de Texas/Universidad de Costa Rica
Postgrado en Trastornos Bipolares
Universidad Favaloro, Argentina
Maestría Acad. en Biología con Énfasis en Genética y Biología Molecular
Universidad de Costa Rica
Universidad de Texas, San Antonio, TX, EEUU
Consultor en Psiquiatría Genética
Sección de Diagnóstico y Clasificación de la Asociación Psiquiátrica de América Latina (APAL)
Representante de Costa Rica
Revista European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience
Revisor
Investigación de Enfermedades Neuropsiquiátricas, US/UCR: Millenium promise award (TW006152)
Director del Programa de Entrenamiento
Centro Tecnológico en Ciencias de la Salud de Texas, USA
Consultor en psiquiatría genética
Universidad de California en San Francisco (UCSF), USA
Consultor en psiquiatría genética
Revista Neuroeje, Costa Rica
Miembro del Comité Editorial
Revista Carta Médica, Guatemala
Miembro del Comité Científico Internacional
dr.javiercontreras@gmail.com

Jorge Alberto Martínez Cerrato
Neurología, Neurofisiología, Medicina del Sueño

Medicina Interna
Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
Neurología
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México DF
Neurofisiología Clínica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México, DF
Máster en Medicina del Sueño
Universidad Pablo de Olavide y Colegio de las Américas, España
Hospital Metropolitano Vivian Pellas, Managua, Nicaragua
Jefe de la Clínica de Neurología y Neurofisiología
Sociedad Nicaragüense de Ciencias Neurológicas
Vicepresidente
Academia Americana de Neurología
World Federation of Neurology
International League Against Epilepsy
jamc@cable.net.ni

Jorge Alfredo León Aldana

Neurólogo pediatra, Epileptólogo.

Epileptólogo

Instituto de Neurología y Neurocirugía

"Manuel Velasco Suarez" México D.F.

Profesor de Postgrado de Neurología Pediátrica

USAC - HGSJDD

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA

Epileptólogo

Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG)

Jorge.leon@humanagt.org.

José Manuel Pérez Córdova

Neurólogo Pediatra. Neurofisiólogo

Neurología Neonatal y Neurofisiología

Miami Children's Hospital

Profesor de Postgrado de Neurología Pediátrica

USAC

Coordinador de Investigación, Neurología, Neurología Pediátrica y Neurofisiología

Escuela de Estudios de Postgrado USAC

Presidente Academia de Epilepsia de Guatemala.

jomaps@gmail.com

Juan Carlos Lara Girón

Neurocirugía / Cirugía Estereotáxica y Funcional

Neurocirujano

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, México

Cirugía de Epilepsia

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS, México

AEG – Academia de Epilepsia de Guatemala

Miembro Fundador

ASCAMEB – Asociación para el tratamiento de Espina Bífida

Miembro fundador

ILAE – International League Against Epilepsy

Miembro activo

Neurocirugía Funcional

Hospital General de México

HUMANA – Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional

Director Médico

juancarlos.lara@humanagt.org

Juan José Del Cid García
Medicina Interna, Neumología

Post grado de Medicina Interna
Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Especialidad de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), México, DF
Universidad Nacional Autónoma de México
Asociación Guatemalteca de Neumología y Cirugía de Tórax
Socio Activo
Federación Centroamericana y del Caribe de Neumología y Cirugía de Tórax
Socio Activo
Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)
Socio Activo
European Respiratory Society (ERS)
Socio Activo
Hospital General de Accidentes, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Sub-jefe Unidad de Cuidados Intensivos (1990-1998)
Hospital General de Accidentes, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos (1998-2011)
Hospital General de Accidentes, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Médico Neumólogo
Liga Nacional contra la Tuberculosis
Jefe de Neumología
Patronato Dr. Roberto Koch
Jefe de la Unidad de Espirometría
idelcidgarcia@yahoo.com

Luz Eleonora Vega Zeissig
Neurofisiología Clínica

HGSJDD – Hospital General San Juan de Dios
Jefe Adjunta del Depto. de Neurofisiología
Profa. En el post-grado de Neurología – Neurofisiología
HUMANA
Jefe de Laboratorio de Neurofisiología
UMG – Universidad Mariano Gálvez
Profa. de Neurofisiología
eleoshyrah@yahoo.com

Oscar Gerardo Ramírez Samayoa
Médico Internista, Neurólogo de Adultos.

Profesor de Postgrado de Medicina Interna (USAC-HGSJDD).
Profesor de Postgrado de Neurología (USAC-HGSJDD).
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG).
gerardo.ramirez@humanagt.org

Reyna M. Durón

Neurología, Neurofisiología, Epileptología.

Neurología

Universidad Nacional Autónoma de Honduras

Neurofisiología Clínica

UCLA – Universidad de California en Los Angeles y Epilepsy Center of Excellence, West LA VA Medical Center

Epileptología

UCLA – Universidad de California en Los Angeles y Epilepsy Center of Excellence, West LA VA Medical Center

Centro Médico Lucas – Unidad de Investigación Científica

Directora

Consortium for Neuroepidemiological Studies in the Americas

Co-founder

Postgrado de Neurología, Universidad Nacional Autónoma de Honduras

Profesora adjunta

Revista Médica Hondureña

Directora General

Agradecimientos

El Grupo Internacional de Estudios de Trastornos del Sueño de Humana (GIETSH) se complace en presentar las "Guías Regionales de Trastornos del Sueño" con el propósito de que estas sirvan al médico de Atención Primaria para el diagnóstico y tratamiento de los Trastornos del Sueño en la región.

En la elaboración de las guías se contó con la participación de profesionales de Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica; todos ellos con amplio reconocimiento a nivel nacional e internacional.

Los trastornos del sueño además de ser uno de los motivos de consulta más frecuentes, son una queja importante en pacientes que consultan por otros motivos no relacionados con el sueño, en la práctica clínica tanto de atención primaria como de clínicas de diversas especialidades. Su importancia epidemiológica es incuestionable y el impacto sobre la calidad de vida es enorme.

Desafortunadamente, en nuestro medio, no cuenta con materiales apropiados a nuestra región por lo que los clínicos se ven obligados a utilizar guías o referencias de países con características muy diferentes a los nuestros, que recomiendan opciones terapéuticas que no se encuentran disponibles en nuestros países o que sus costos son muy ajenos a nuestra realidad.

Este proyecto nació por iniciativa del Dr. Jorge López Berroa, quien contactó al Coordinador del Grupo para formar un equipo con representantes de la región que se encargara de la elaboración de las mismas y de los consensos diagnóstico y terapéutico.

El trabajo inició en el Primer Trimestre del 2014, ha sido un trabajo muy arduo que implicó largas jornadas de discusión, para culminar satisfactoriamente a finales del segundo semestre del 2015.

La necesidad de estas guías nace de:

- El impacto de los trastornos del sueño sobre la salud física y mental así como la calidad de vida de la persona afectada.
- El poco conocimiento de los trastornos del sueño en la práctica clínica de atención primaria.
- La escasa relevancia que se da a los trastornos del sueño en dicho entorno.
- La excesiva prescripción de hipnóticos benzodiazepínicos y no benzodiazepínicos.

El propósito de estas Guías es el proporcionar una herramienta práctica y actualizada, que ayude al médico a comprender, identificar, diagnosticar y tratar adecuadamente estos trastornos. En la medida que el médico haga uso de este material con el propósito descrito habremos cumplido con nuestra tarea.

Como coordinador del GIETSH quiero expresar mi agradecimiento a todos y cada uno de los profesores que participaron en la elaboración de este material, este es un esfuerzo de grupo y no hubiera sido posible la realización de este proyecto sin la participación de cada uno de ellos.

Dr Alvaro Antonio Jerez Magaña

Coordinador del Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño de Humana (GIETSH)

Capítulo 1.

“Refugio del desdichado, liberación del prisionero, blando regazo del desesperanzado, del extenuado, del acongojado. Primera y principal de todas las funciones agradables y deliciosas de la Naturaleza. Felicidad que desciende sobre el hombre cuando la ansiedad y la pasión de la jornada ha concluido”.

Tristram Shandy

Situación de la Medicina del Sueño en Centroamérica.

Profa. Dra. Reyna M. Durón ^{a, b}
Prof. Dr. Alvaro A. Jerez Magaña ^c
Prof. Dr. Fernando Valerio ^{d, e}
Prof. Dr. Elena M Majano de Carías ^f
Prof. Dr. Jorge A Martínez Cerrato ^g



reynaduron2002@yahoo.com

- a. Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Tecnológica Centroamericana.
Tegucigalpa, Honduras.
- b. CENE, Clínica de Especialidades y Neurocentro.
Centro Morazan, piso Médico, Blvd Morazán.
Tegucigalpa, Honduras.
- c. Hygea Neurociencias.
6^a Ave 9-18 zona 10.
Edificio Sixtino II, Ala 2, 3er Nivel, Of. 303.
Guatemala, 01010 Guatemala.
- d. Hospital CEMESA - Unidad de Medicina de Sueño.
Col. Altamira, Blvd. del Sur
Consultorio # 51, Planta 3
San Pedro Sula, Honduras
- e. Medicina Interna, Medicina Crítica e Intensiva,
Medicina del Sueño, Neumología, Ecocardiografía.
- f. BERNES MEDICAL
Neurología y Medicina de Sueño.
Unidad de Medicina de Sueño.
7^o, C Pnte. # 4021.
Entre 77y 79 Ave Nte.
San Salvador, El Salvador.
- a. Clínica de Neurología y Neurofisiología.
Hospital Metropolitano Vivian Pellas.
Km. 9.5 Carretera a Masaya.
250 metros al Oeste.
Managua, Nicaragua.

En este capítulo presentamos los resultados de una encuesta preliminar de la situación de la investigación y desarrollo de la medicina del sueño (MS) en la región centroamericana. El desarrollo de la MS en la región ha sido importante en la última década, cuando más especialistas y tecnologías están disponibles para los pacientes aquejados por trastornos del dormir. Sin embargo, aún debe avanzarse mucho y hacer más labor preventiva de estos trastornos.

En la región latinoamericana hay algunos antecedentes de estudios multicéntricos sobre problemas de sueño en la región, pero no hay datos publicados en bases de revistas indizadas sobre el status de la MS en la región centroamericana. De esfuerzos investigativos latinoamericanos se conoce la primera encuesta sobre dificultades del sueño en la población urbana mediante entrevistas personales y telefónicas a 2,076 adultos entre 18 a 70 años en Buenos Aires, São Paulo y Ciudad de México (Blanco *et al*, 2004). Se encontró que dos tercios comunicaron haber padecido algún trastorno del sueño en los últimos 12 meses y un 25% de ellos declaró haber estado afectado moderada o gravemente por las alteraciones del sueño. Este tipo de evaluación podría hacerse como línea base en Centroamérica para fines de un plan de desarrollo de la MS individualizado para la región.

En Centroamérica se cuenta con los estudios epidemiológicos realizados en Honduras, donde una encuesta casa por casa encontró reporte de problemas para dormir en todas las edades en un 15.4%, especialmente disomnias que condicionaban afectación de la vida diaria en 42% de los afectados, con alta frecuencia de automedicación y uso de benzodiazepinas (Blader *et al*, 1997). Considerando estos datos y teniendo Centroamérica una población de al menos 26 millones y medio de habitantes, existe alrededor de 4 millones de personas de cualquier edad que sufre

alguna problemática crónica del sueño. El Cuadro 1.1 muestra que además de requerirse estudios, se necesita el establecimiento de guías para el manejo de trastornos del sueño en casi todos

Cuadro 1.1. Situación epidemiológica, gremial y curricular en Medicina del sueño (MS) en la región centroamericana.

País	Población (millones)	¿Existen datos epidemiológicos sobre trast. de sueño en los últimos 10 años?	¿Existen normas sobre el manejo de trast. de sueño en el país?	¿Existe sociedad médica del sueño en el país?	¿Se incluye temas de MS en currículo de pregrado médico?	¿Se incluye temas de MS en currículo de postgrado no neurológico?	¿Existe postgrado de neurología en el país?	¿Se incluye temas de MS en currículo de postgrado de neurología?
Guatemala	14	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Honduras	8	Sí	No	No	No	No	Sí	Sí, pocos
El Salvador	7	No	No	No	No	No	Sí	No
Nicaragua	6	No	No	No	No	No	No	No
Costa Rica	4,5	No	Sí*	No	No	Sí	Sí	Sí
TOTAL	26,5	20%	20%	0%	20%	40%	60%	60%

*Hospital San Juan de Dios

los países, así como la inclusión de temas de MS en pregrado médico y en postgrados no neurológicos. El establecimiento de asociaciones de MS también daría impulso al mejor abordaje de la problemática del dormir en la región.

El Cuadro 1.2 muestra que hay pocos neurólogos y neumólogos subespecializados en MS y pocos neurofisiólogos disponibles en esta rama, aunque es positivo que ya existan 8 clínicas que atienden pacientes con trastornos del sueño y 16 laboratorios realizando polisomnografías (PSG) en unidad o ambulatorias. Todas excepto una (en Costa Rica) de estas unidades de atención están en centros privados. Hay disponibilidad de dispositivos C-Pap, aunque no muchos acceden por dificultades económicas (Cuadro 1.3). Solo 5 médicos en la región se dedican exclusivamente a la MS.

Cuadro 2. Disponibilidad de recursos humanos y técnicos para MS por país.

PAIS	Población (millones)	Neurólogo con sub-especialidad en MS	Neumólogo con sub-especialidad en MS	Neuro-fisiólogos realizan PSG	# de clínicas de sueño	# de laboratorios de sueño	# de PSG para estudios ambulatorios	# de unidades que distribuyen C-Pap localmente	# de médicos en MS a tiempo completo	# de técnicos capacitados en PSG y otros tests de
Guatemala	14	1	0	1	2	2	0	2	3	4
Honduras	8	0	3	2	2	3	2	2	1	5
El Salvador	7	3	0	1	1	7	1	7	1	4
Nicaragua	6	1	0	2	1	1	1	1	0	1
Costa Rica	4,5	1	1	?	3	3	2	3	0	?
Total	26,5	6	4	5	8	16	6	15	5	14

Aunque la encuesta realizada no pudo cuantificarlo, se confirmó que los trastornos del sueño en pediatría son comunes, al igual que los trastornos en adultos, no están suficientemente contemplados en los currículos de pregrado y postgrados médicos no neurológicos. Este es un aspecto en que se puede mejorar en la región, considerando que alrededor de un tercio de los niños menores de 5 años presentan alteraciones del sueño de diverso orden. Varios estudios muestran que entre 6% y 27% de los padres de niños de 4 a 12 años de edad, refieren la presencia de dificultades con el sueño que incluyen resistencia a acostarse, ansiedad

Cuadro 3. Costo y limitaciones en medicina del sueño por país (en USD)

País	PSG en laboratorio de sueño	PSG ambulatoria	C-Pap	Limitaciones para desarrollo de la medicina del sueño		
				Económica	Conciencia del problema	Otras
Costa Rica	700.00	700.00	1500.00	No	Sí	No se le da el énfasis debido
Nicaragua	500.00	500.00	800.00 a 1000.00	Sí	Sí	No se le considera prioritaria
El Salvador	650.00	500.00	700.00 a 1200.00	Sí	Sí	Desconocimiento del impacto de los trastornos del sueño
Guatemala	532.00	-	616.00	Sí	Sí	Falta de educación sobre los trastornos del sueño
Honduras	525.00	300.00	750.00 a 1500.00	Sí	Sí	Falta de más especialistas en MS

en el momento de acostarse, inicio de sueño retrasado, colecho reactivo, ronquido, enuresis, despertares nocturnos, pesadillas, terrores del sueño, sonambulismo, despertar matinal precoz y somnolencia diurna excesiva (Smedje *et al*, 1999; National Sleep Foundation 2004; Duron *et al*, en preparación).

La encuesta regional realizada indica que las principales limitaciones para el desarrollo de la medicina del sueño son el acceso a los estudios diagnósticos y probablemente a algunos tratamientos como el C-Pap, así como a la limitada conciencia del problema del mal dormir. Una ventaja regional es la disponibilidad de al menos 22 fármacos para diferentes trastornos del sueño (Cuadro 1.4).

No existen datos sobre las pérdidas económicas específicas asociadas con la disminución de la calidad y cantidad de sueño en la región, aunque hay reportes aislados de incidentes accidentes automovilísticos y/o laborales asociados a alteraciones del sueño. La planificación de estudios del impacto de los problemas de sueño en la comunidad deberá evaluar factores como:

- Somnolencia excesiva durante el día
- Distractibilidad asociada al mal dormir
- Microsueños durante algunas actividades de la vida diaria
- Reducción de la capacidad de reacción y su impacto funcional y laboral
- Alteraciones en las capacidades y umbrales sensoriales
- Mayor irritabilidad y conducta agresiva
- Disminución de la eficiencia laboral y académica

Considerando que los trastornos del sueño tienen consecuencias importantes en la salud en cualquier edad, es aconsejable se dé énfasis a la celebración del Día Mundial del Sueño cada 18 de marzo. Esta es una celebración establecida en el 2008 para socializar el impacto de los trastornos del sueño y para promover la importancia del dormir bien para la salud, la educación, la sociedad y la seguridad. Los datos proporcionados por esta encuesta regional podrían orientar el desarrollo de estrategias para el avance de la Medicina del Sueño en Centroamérica.

Cuadro 1.4. Disponibilidad de tratamientos farmacológicos y dispositivos por país.

Tratamiento	País				
	Guatemala	Honduras	El Salvador	Nicaragua	Costa Rica
Alprazolam	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Amitriptilina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Clonazepam	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Clorfeniramina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Escitalopram, citalopram	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Eszopiclona	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Flunitrazepam	NO	SÍ	SÍ	NO	NO
Gabapentina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Hidroxicina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Loprazolam	NO	SÍ	SÍ	NO	SÍ
Lorazepam	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Melatonina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Metilfenidato	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Midazolam	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Mirtazapina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Modafinilo	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Pregabalina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Quetiapina	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Trazodona	SÍ	NO	SÍ	NO	NO
Triazolam	NO	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Zolpidem	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Zopiclona	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ
C-Pap	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

Capítulo 2.

Definición de trastornos del sueño.

Prof. Dr. Alvaro A. Jerez Magaña, MD MS ^{a, b}

^a NEUROCIENCIAS HYGEA.
6°. Ave. 9-18, Zona 10.
Edificio Sixtino II, Ala 2, Oficina 303.
Guatemala, Guatemala

^b HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
7°. Calle "A" 1-62, Zona 10.
Guatemala, Guatemala.



alvaro.jerez@humanagt.org

Resumen.

El sueño es una función fisiológica esencial para la salud física y mental del individuo, su horario, duración y calidad constituyen aspectos críticos para mantenernos física y mentalmente saludables. El sueño normal es una función crítica del sistema nervioso central, que reviste la misma importancia de otras funciones vitales del organismo. Este es un ciclo gobernado por el flujo y reflujo de varias moléculas y la presencia o ausencia de luz. De forma muy general podemos decir que los trastornos del sueño están constituidos por un grupo de síndromes caracterizados por: alteración en la cantidad de sueño del paciente, alteraciones en la calidad y horarios de sueño o alteraciones en la conducta o en condiciones fisiológicas asociadas al sueño, estas alteraciones van a tener repercusiones de diferente magnitud sobre el funcionamiento de la persona al día siguiente, su estado anímico, desempeño cognitivo y su calidad de vida. A lo

largo de esta obra, en cada uno de los capítulos que la integran, iremos abordando detalladamente los aspectos más relevantes para la comprensión, el reconocimiento y el abordaje de estos trastornos.

Introducción.

El hecho es que el ser humano pasa la tercera parte de su vida durmiendo, pero ¿Por qué dormimos?... Paradójicamente, esta pregunta ha quitado el sueño a muchos investigadores a lo largo del tiempo.

Afortunadamente, poco a poco nuestra comprensión de diferentes funciones fisiológicas involucradas en el control del sueño y del despertar se ha ido ampliando gracias a las observaciones hechas por diferentes investigadores a lo largo del mundo, así como a una variedad de descubrimientos novedosos hechos recientemente, tanto en la clínica como en el laboratorio, y aunque hoy en día contamos con una gran amplitud de respuestas, el hecho es que esta, como muchas otras funciones del sistema nervioso central, continúa siendo una incógnita no resuelta: "otro misterio sin resolver" (Brown *et al*, 2012).

Recientemente, el Dr Andrew D. Krystal (Programa de Investigación en Insomnio y Sueño, Departamento de Psiquiatría y Ciencias de la Conducta, Escuela de Medicina de la Universidad de Duke, Durham, North Carolina) reunió un panel de expertos para revisar las investigaciones y avances en la comprensión y tratamientos actuales para el insomnio; en este panel, publicado recientemente, el Dr Krystal definió el sueño como "un estado de disminución de las respuestas a los estímulos ambientales que ocurren regularmente...", además nos recordó el ciclo sueño/vigilia como resultante de la interacción de dos procesos que determinan cuando la persona está dormida o alerta: el proceso homeostático (que regula la cantidad de sueño) y el circadiano (que regula el tiempo de sueño) (Krystal *et al*, 2013).

El sueño es una función fisiológica esencial para la salud física y mental del individuo, su horario, duración y calidad constituyen aspectos críticos para mantenernos física y mentalmente saludables (Colten & Altevogt, 2006). El sueño normal es una función crítica del sistema nervioso central, que reviste la misma importancia de otras funciones vitales del organismo, asociada a una gran cantidad de actividades físicas. No vamos a detenernos aquí a revisar los aspectos fisiológicos del sueño, ya que estos serán ampliamente abordados en el capítulo 3, baste decir aquí, que ésta desafortunadamente es una función que en la clínica suele considerarse muy a la ligera y no se le concede la importancia que debería de dársele.

Este es un ciclo gobernado por la presencia o ausencia de luz, además de la existencia de diversos factores genéticos que, de alguna forma, determinan el flujo y reflujo de varias moléculas (hormonas, neuropéptidos y otros neurotransmisores).

Cuando revisemos las características de la arquitectura del sueño (capítulo 3) recordaremos que esta se halla dividida en dos fases, la fase NoMOR (sin movimientos oculares rápidos) y la fase MOR (movimientos oculares rápidos). Se ha reconocido que, durante la fase de sueño MOR, existe activación de los centros emocionales y de la recompensa, con incremento de la actividad en la amígdala a lo largo de las regiones dopaminérgicas mesolímbicas, lo cual favorece la consolidación de fragmentos de memoria con alto valor emocional/motivacional (Perogramvros et al. 2013).

El sueño como actividad fisiológica es una función del organismo a la cual no es usual que le pongamos mayor atención... La mayor parte de personas tiene consciencia de que duerme, pero no de cómo duerme, hasta que esta función se ve entorpecida por alguna razón.

Es precisamente hasta el momento en que el sueño como función fisiológica comienza a ver comprometida su eficiencia que nos comenzamos a percatar de la importancia del mismo; hasta entonces hemos pasado por alto aspectos tan importantes como la higiene del sueño que, en muchos casos, es el aspecto causal del "poco dormir" o del sueño no satisfactorio.

El término "insomnio" es de origen latino, "in" (sin, falta o ausencia de) y "somnos" (sueño), y sus manifestaciones principales incluyen incapacidad o dificultad para conciliar el sueño, o para mantenerse dormido (Saddichha, 2010), es un trastorno que se presenta de forma mucho más común de lo que usualmente se considera, que muestra una tendencia a cronificarse y que afecta el desempeño del individuo al día siguiente. Dentro de los posibles mecanismos que determinan el insomnio se ha señalado, por un lado, la disminución del GABA; y por el otro, la elevación en los niveles de orexina (Krystal et al, 2013). (Este tema será abordado en profundidad en el capítulo 5).

Los trastornos del sueño constituyen un problema frecuente en la población adulta, cuya incidencia, aunque sigue siendo subestimada, va creciendo en la medida que la edad se incrementa (Simon & VonKorff, 1997), además, la presencia de alteraciones en el sueño genera un impacto negativo sobre la salud y calidad de vida del individuo, incide de forma negativa en la productividad de la persona afectada lo cual genera un costo elevado para la familia y la sociedad (Scammel & Winrow, 2011). El insomnio es un importante problema de salud pública que se asocia de alteración funcional, a incremento de la utilización de los servicios de salud y a discapacidad (Simon & VonKorff, 1997).

Además, los trastornos del sueño se asocian a déficit de atención, pérdida de la memoria, somnolencia diurna, incremento del riesgo laboral y accidentes automovilísticos (Phillip & Akerstedt, 2006; Rodenstein, 2009), comorbilidades médicas, mayor riesgo de trastornos afectivos, menor calidad de vida, etc. (Ohayon et al, 1997; Riemann & Voderholzer, 2003; Edinger et al, 2004; Pearson et al, 2006; LeBlanc et al, 2007); además los trastornos del sueño en comorbilidad con otras enfermedades crónicas, contribuyen a incrementar la morbilidad, mortalidad, disminuir su calidad de vida y puede conducir a severa disfunción social y profesional (Ohayon et al, 1997).

De forma muy general podemos decir que los trastornos del sueño están constituidos por un grupo de síndromes caracterizados por: alteración en la cantidad de sueño del paciente, alteraciones en la calidad y horarios de sueño o alteraciones en la conducta o en condiciones fisiológicas asociadas al sueño, estas alteraciones van a tener repercusiones de diferente magnitud sobre el funcionamiento de la persona al día siguiente, su estado anímico, desempeño cognitivo y su calidad de vida.

Existen docenas de tipos de trastornos del sueño, pero el insomnio, las apneas del sueño y los trastornos del ritmo circadiano son los más frecuentes (Wolfson, 2009).

Tabla 2.1.	Insomnio.
Trastornos del sueño (AASM, 2014)	Trastornos del sueño relacionados con la respiración.
	Hipersomnias de origen central.
	Trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia.
	Parasomnias.
	Trastornos del sueño relacionados con el movimiento.
	Otros trastornos del sueño.

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, en su tercera edición (AASM, 2014), divide los trastornos del sueño en varios apartados los cuales han sido señalados en la tabla 2.1.

Ante la carencia de estadísticas confiables en nuestro medio, podemos utilizar los reportes provenientes de países desarrollados para advertir la magnitud de este problema y su implicancia para la salud pública.

blica. En EEUU se estima que existen aproximadamente 40 millones de personas afectadas por diferentes trastornos del sueño y del despertar (Abad & Guilleminault, 2003). El insomnio crónico afecta al 10% de los adultos en países industrializados y se asocia a una amplia variedad de comorbilidades médicas (Winkelman *et al*, 2008a; Scammell & Winrow, 2011; Plante *et al*, 2012). En los EEUU, cerca de un tercio de los adultos reporta semanalmente problemas para dormir (Hopkins, 2012), y el costo anual de la pérdida de productividad por el insomnio, en los EEUU, se ha estimado en USD\$ 63.2 billones (Kessler *et al*, 2011; Sullivan, 2012).

Aunque la medicina del sueño sea una especialidad relativamente nueva, desde tiempos inmemoriales ha existido un interés tanto en el sueño como en el estudio de sus desórdenes. Estos problemas han sido abordados de formas muy diferentes en las distintas culturas y momentos históricos, sin embargo sólo en últimos cincuenta años comenzó a estudiarse formalmente desde la perspectiva de las ciencias médicas.

Esto llevó al surgimiento de la medicina de sueño como una especialidad de la medicina, y este hecho condujo a un caudal de conocimientos que han conducido a la identificación de alrededor de un centenar de diferentes trastornos.

Uno de los problemas del estudio de los trastornos del sueño viene dado por el hecho que una gran cantidad de los mismos forman parte de las manifestaciones clínicas de un trastorno primario, por ejemplo, ansiedad, trastornos del espectro bipolar, fibromialgia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, demencia, etc... (Wolfson, 2009) lo cual ha diluido la importancia de los mismos que se pierden dentro del síndrome primario.

La transición entre el estado de vigilia y el sueño NoMOR se ha relacionado a cambios en la excitabilidad cortical asociados a hiperpolarización e incremento de la conductancia de las neuronas tálamo-corticales (Steriade, 2003).

Los mecanismos que regulan la transición del ciclo sueño/despertar son muy variados, el rol de los receptores GABA-benzodiazepínicos es conocido desde hace varias décadas. Este es el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro y se involucra en los circuitos inhibitorios, y su rol como facilitador del sueño se conoce desde hace muchos años (Ver tabla 2.2). Su contraparte es la orexina, cuyos receptores se hallan involucrados en la estimulación de los sistemas promotores del despertar. También se ha señalado la importancia de los receptores de adenosina, histaminérgicos, melatoninérgicos, serotoninérgicos, norepinefrínicos y colinérgicos (Bourgin *et al*, 2000; Piper *et al*, 2000; España *et al*, 2001; Scammell & Winrow, 2011; Krystal *et al*, 2013). La interacción entre los sistemas que regulan el ciclo sueño/vigilia se ejemplifica en la figura 2.1.

La mayoría de los casos de insomnio son transitorios, muchos de ellos son causados por mala higiene del sueño, otros por stress. Entre otras causas de insomnio también se ha mencionado el consumo de alcohol, la cafeína, la nicotina y ciertas drogas prescritas o no (Wolfson, 2009).

También es importante considerar una serie de situaciones y condiciones para las cuales a la fecha no existen suficientes datos epidemiológicos ni hallazgos de laboratorio para ubicarlas en una categoría específica dentro de los trastornos del sueño, y para las que la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño se ha reservado apartados dentro de las diferentes categorías denominados: "Síntomas aislados y variantes normales" (AASM, 2014).

Dentro del grupo descrito se incluyen:

Tabla 2.2. Evidencia que apoya el rol del GABA en la etiología y/o persistencia del insomnio (Abad & Guilleminault, 2003).

Los agonistas del receptor de benzodiazepinas, eficaces en el tratamiento del insomnio, incrementan la actividad en las neuronas GABA.

Los métodos de estudio fisiológicos, de neuroimágenes y cognitivos demuestran hiperdespertar en el insomnio primario, lo cual puede estar relacionado con un imbalance de las influencias excitatorias e inhibitorias del sistema nervioso central, donde el GABA juega un rol potencial.

Las neuronas en el núcleo preóptico ventrolateral, que contienen GABA, promueven el sueño en animales inferiores a través de la supresión de los sistemas del despertar en el sistema nervioso central en los núcleos tuberomamilaes y los sistemas monoaminérgicos del tallo cerebral.

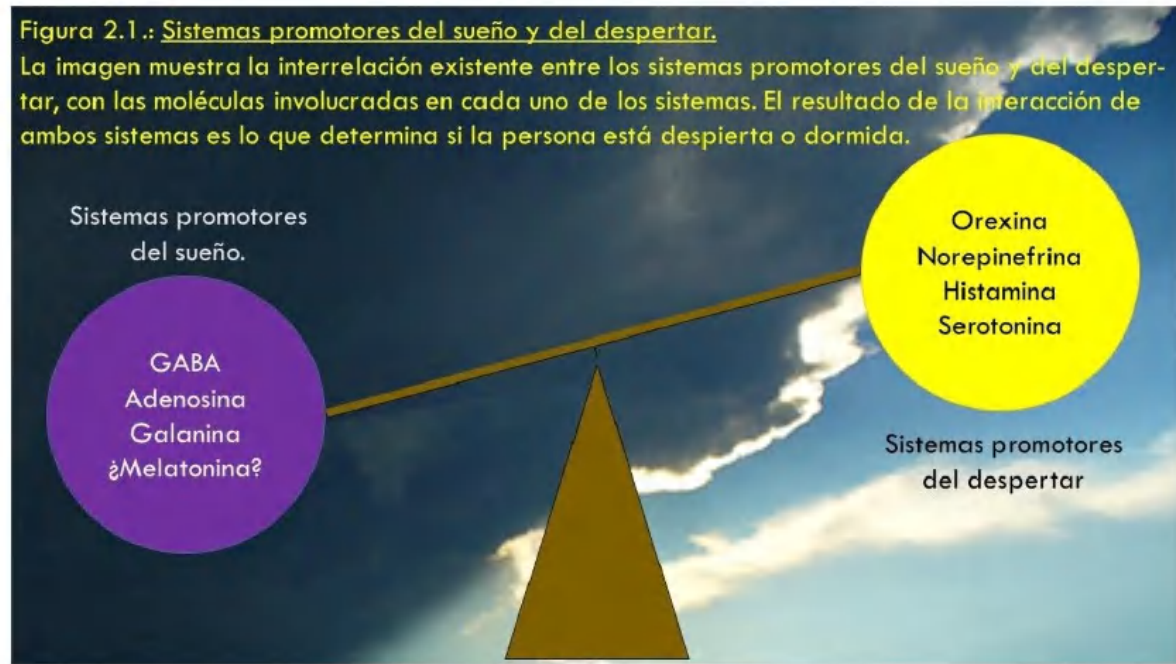
- El pasar tiempo excesivo en la cama, que puede presentarse en algunos individuos que pueden presentar síntomas aislados de insomnio como latencias de sueño prolongada o períodos de despertar durante la noche, pero no cumplen los criterios necesarios para hacer diagnóstico de insomnio o no muestran deterioro del funcionamiento diurno (AASM, 2014).
- Los que duermen poco, donde se incluyen algunos individuos que rutinariamente duermen menos de 6 horas por noche pero no se quejan del sueño o el despertar (AASM, 2014).
- Los ronquidos, los cuales si bien constituyen un síntoma cardinal en las apneas obstructivas del sueño; cuando se presentan de forma ocasional constituyen un síntoma casi universal (AASM, 2014).
- La catatrenia (gemidos asociados al sueño), al parecer está relacionada con la espiración prolongada y suelo presentarse por lo general (aunque no exclusivamente) durante el sueño MOR. Es rara, más frecuente en hombres y usualmente las personas no son conscientes de los gemidos (AASM, 2014).
- Los que duermen mucho, incluye a personas que duermen más del tiempo que utiliza para dormir una persona de su mismo sexo y edad en un período de 24 horas (AASM, 2014).
- Los que hablan dormidos, incluye a aquellas que hablan durante el sueño. El hablar durante el sueño puede ocurrir tanto durante el sueño MOR como durante el sueño NMOR (AASM, 2014).
- Las mioclonías fragmentarias excesivas son hallazgos polisomnográficos incidentales en el electromiograma que se caracterizan por contracciones mínimas (prácticamente inapreciables) en la comisura labial, los dedos o los pies, puede presentarse al inicio del sueño, durante el sueño NMOR y durante el sueño MOR. Este hallazgo no ha sido relacionado con consecuencias clínicas (AASM, 2014).
- El Tremor hipnagógico del pie, es un movimiento rítmico del pie o de los dedos, que ocurre durante la transición entre la vigilia y el sueño; y la activación muscular de la pierna alterna se caracteriza por la leve activación tibial anterior de una pierna de forma alterna con la activación muscular de la otra pierna durante el sueño o el despertar (AASM, 2014).
- Las sacudidas hipnicas consisten en contracciones simultáneas asimétricas del cuerpo o de uno o más segmentos corporales al inicio del sueño, que pueden ocurrir de forma espontánea o en respuesta a un estímulo (AASM, 2014).

Por otra parte, los trastornos del sueño se interrelacionan con una amplia variedad de alteraciones psiquiátricas, directa o indirectamente, y en una relación causa-efecto bastante difusa. Sin embargo este es un capítulo tan extenso que será objeto de un abordaje más detallado posteriormente.

En lo que respecta a los trastornos del sueño, a lo largo de esta obra iremos abordando detalladamente los aspectos más relevantes para la comprensión, el reconocimiento y el abordaje de los mismos

Figura 2.1.: Sistemas promotores del sueño y del despertar.

La imagen muestra la interrelación existente entre los sistemas promotores del sueño y del despertar, con las moléculas involucradas en cada uno de los sistemas. El resultado de la interacción de ambos sistemas es lo que determina si la persona está despierta o dormida.



Capítulo 3.

Neurofisiología del Sueño.

Prof. Dr. Jorge Alberto Martínez Cerrato.

Clínica de Neurología y Neurofisiología.
Hospital Metropolitano Vivian Pellas.
Km. 9.5 Carretera a Masaya
250 metros al Oeste
Managua, Nicaragua



jamc@cablenet.com.ni

Resumen:

El sueño es un tercio de tiempo de nuestra vida y es un estado activo con funciones fisiológicas bien definidas. El sueño es un ciclo ultradiano compuesto de dos estados: sueño No-MOR con tres fases (N1, N2, N3) y el sueño MOR. Hay un sistema promotor de la vigilia integrado por neuronas colinérgicas (LDT/PPT), neuronas monoaminérgicas (LC, PB, DR, vPAG y TMN), y neuronas peptidérgicas (orexinas/hipocretinas) que garantizan que la corteza cerebral se active y reciba todo el influjo sensorial. El sueño es desencadenado por el núcleo preóptico (VLPO y

MnPO) que inhibe directamente los componentes del sistema de la vigilia. En el sueño MOR tiene neuronas MOR-on (SLD/PC) y neuronas MOR-off (vPAG/LPT). Los sistemas de interruptores flip-flop son los que garantizan transiciones rápidas de la vigilia a sueño o viceversa y asimismo entre el sueño NoMOR a MOR y viceversa. El sistema de orexinas y las neuronas que concentran melanina (MCH) garantizan la estabilidad de los estados del ciclo vigilia/sueño y de la fases del sueño. El sueño es regulado por un proceso homeostático y por influencias circadianas. Las lesiones en los sistemas promotores de vigilia, sueño o en los interruptores explican muchos de los síntomas de las enfermedades relacionadas con el sueño.

Abreviaturas.

ACh = Acetilcolina | cps = ciclos por segundo | DMH = Núcleos dorso-medial del hipotálamo | DR = Rafé dorsal | EEG = Electroencefalografía / Electroencefalograma | LC = Locus cerúleo | LDT = Tegmento látero-dorsal | LPT = Tegmento pontino lateral | MCH = Hormona concentradora de Melanina | MnPO = Núcleo pre-óptico mediano | N1 = Fase NMOR de sueño superficial | N2 = Fase NMOR de sueño que se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K | N3 = fase NMOR de sueño profundo que se caracteriza por la presencia de sueño de ondas lentas | NMOR = Sueño sin movimientos oculares rápidos | PB = Parabraquial | PC = Neuronas de la región prece-rúlea | PGO = Ponto-genículo-occipital | PPT = Tegmento pedúnculo-pontino | RBD = Trastorno de conducta del sueño | MOR = Sueño con movimientos oculares rápidos | SCN = Núcleo supraquiasmático | SLD = Sublaterodorsal | SPZ = Zona supraventricular | TMN = Núcleo tuberomamilar | VLPO = Núcleo pre-óptico ventrolateral | vPAG = Substancia gris periacueductal ventral | vPAG = Substancia gris periacueductal ventrolateral

Aspectos históricos.

John Hughlings, a fines del siglo 19 propuso una teoría acerca de la vigilia, la cual era debido a la sumatoria total de la actividad de la corteza cerebral y la pérdida de la conciencia ocurría si esta actividad era impedida. En 1890, Ludwig Mauthner reporta que en los pacientes con encefalopatía de Wernicke desarrollan somnolencia y alteración de los movimientos oculares por lesiones a lo largo del III ventrículo y del acueducto cerebral. A inicios del siglo XX, Baron Constantin von Economo da a conocer que los pacientes con encefalitis letárgica con somnolencia tenían lesiones similares a las reportadas por Mauthner y propone que hay un sistema activador ascendente que se origina en la porción rostral del tallo superior que mantiene el cerebro anterior despierto en cerebros normales. También, von Economo encontró otro grupo de pacientes con encefalitis que no podían conciliar el sueño y las lesiones encontradas se localizaban alrededor de la porción rostral del III ventrículo y se extendían a los ganglios basales. Estos hallazgos hacen que von Economo proponga que la influencia promotora del sueño se localiza a nivel rostral del III ventrículo.

En 1930, Frédéric Bremer demostró que si el tallo cerebral del gato era seccionado entre el colículo superior e inferior, el animal tendría un coma irreversible. Otros estudios posteriores no demostraron pérdida de la vigilia si la sección era a nivel del puente o del bulbo.

En 1949, Moruzzi y Magoun identificaron el sistema activador reticular ascendente, cuya estimulación directa activa o desincroniza el electroencefalograma (EEG), reemplazando ondas lentas de alto voltaje con actividad rápida de bajo voltaje. Ellos afirmaron que este efecto era ejercido por la corteza cerebral y era mediado, en parte, por el sistema de proyección talámo-cortical. El sistema reticular activador ascendente es la estructura que mantiene el cerebro despierto.

En 1955, Aserinsky y Kleitman descubren el sueño MOR y el sueño No-MOR (NMOR) y en 1957, Dement y Kleitman describen las secuencias repetitivas de sueño NMOR y sueño MOR durante la noche.

Ciclo Vigilia-Sueño.

El ciclo vigilia-sueño es un ciclo circadiano que oscila alrededor de las 24 horas. El sueño ocupa alrededor de un tercio de nuestra vida y los otros dos tercios son de vigilia.

La vigilia es un estado particular que nos relaciona con el ambiente debido a la interacción de diferentes redes neuronales que involucran a todo el cerebro y a estructuras localizadas a nivel caudal del mesencéfalo.

El sueño es un proceso activo, crucial para el mantenimiento de las funciones corporales y hormonales normales, crecimiento y curación de tejidos, aprendizaje y procesamiento de memorias y reparación del sistema nervioso central. Está constituido por dos estados bien diferenciados: el sueño de ondas lentas (NMOR) y el sueño paradójico o sueño MOR. Estos estados alternan durante la noche y constituyen un ritmo ultradiano, es decir que oscilan alrededor de 90 a 120 minutos durante la noche.

Funciones del sueño.

El sueño tiene las siguientes funciones:

1. Restauración y recuperación de la energía;
2. Reparación tisular;
3. Descanso para el cuerpo y para el cerebro;
4. Anabolismo cerebral;
5. Consolidación de la memoria y de las experiencias de la vida;
6. Conservación de energía;
7. Crecimiento y desarrollo del cerebro;
8. Estrategias para la presa y el depredador y
9. Programación del comportamiento innato (Grigg-Damberger, 2007).

En cuanto a la función de restauración de energía, en las ocho horas de sueño de una persona solo se conservan 120 calorías y es poco probable que sea la razón por lo cual dormimos, pero el sueño NMOR es un estado anabólico que permite que el cuerpo se reconstruya y restaure. Se ha sugerido que el sueño NMOR nos provee el tiempo para que el cerebro restaure las reservas de glucógeno las cuales se ven disminuidas durante la vigilia y durante el sueño NMOR se gasta menos energía que en la vigilia.

El cerebro necesita tiempo para integrar los nuevos patrones neuronales de disparo y mejorar las conexiones sinápticas, por lo tanto el sueño es importante en el proceso de la plasticidad cerebral (Walker & Stickgold, 2006).

En algunos animales, los tiempos del ciclo vigilia-sueño coincide con sus necesidades de búsqueda de alimentos y seguridad (DeCoursey *et al*, 2000).

En la codificación de la memoria, las fases N2 y N3 del sueño son muy importantes. El sueño MOR refuerza el aprendizaje pero también se requiere de adecuadas cantidades de sueño N2 y N3 para aprender (Gais *et al*, 2000). A través de la resonancia magnética funcional se ha confirmado que la memoria y el aprendizaje son reforzados al conseguir suficientes cantidades de sueño (Walker & Stickgold, 2006).

El sueño refuerza nuestras defensas inmunes y al contrario, el sueño insuficiente puede disminuirlas (Lange *et al*, 2006).

El sueño MOR fomenta el crecimiento y el desarrollo del cerebro en infantes. El tiempo de evolución del desarrollo y declinación del sueño MOR coincide con períodos críticos de maduración del cerebro (Mirmiran *et al*, 2003). El sueño MOR durante la infancia puede ayudarnos a establecer el correcto balance de la activación sináptica.

Fases del sueño.

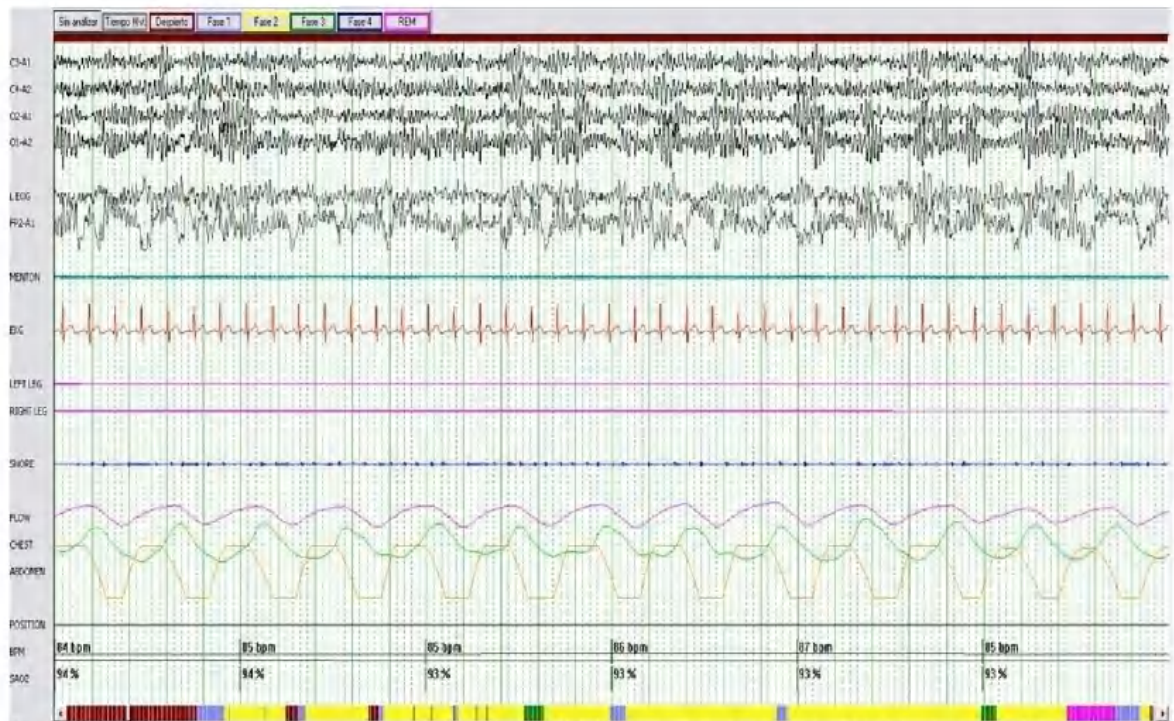


Figura 3.1. La vigilia se caracteriza por una actividad de 8 a 12 ciclos por segundo y con amplitud de menos de 50 mV. Este ritmo, llamado "alfa", es evidente en regiones parieto-occipitales.

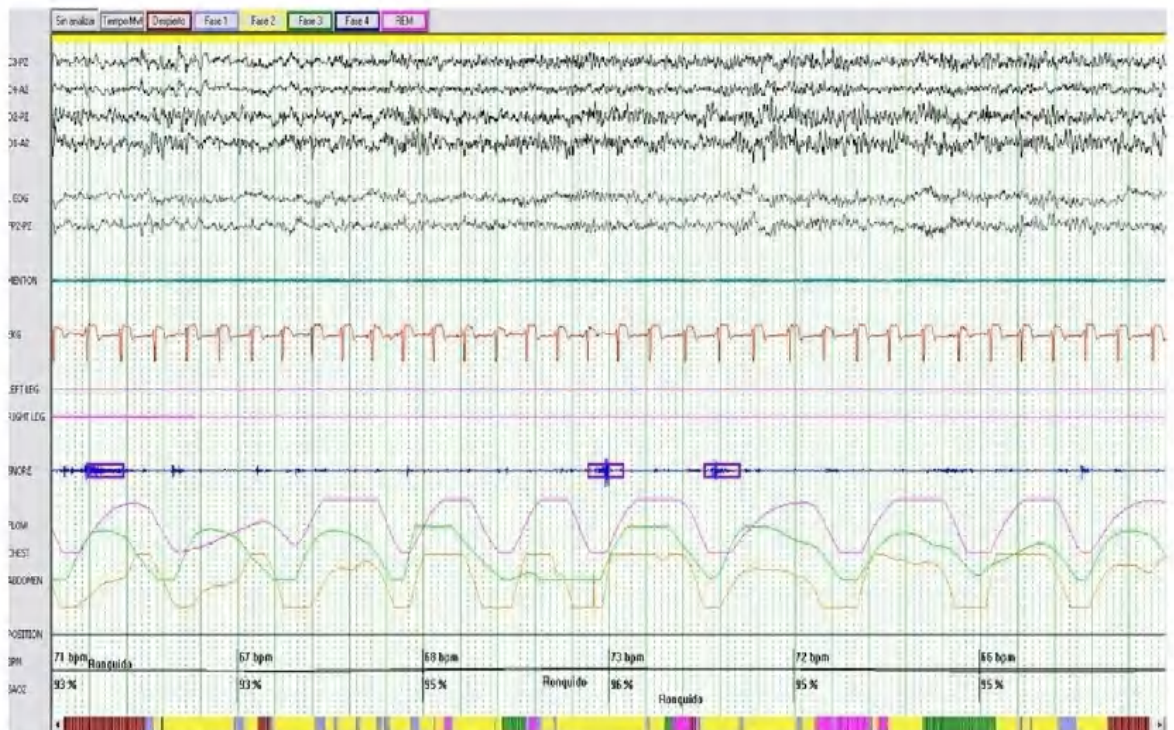


Figura 3.2. La fase N1 se caracteriza por actividad de 3 a 7 ciclos por segundo de bajo voltaje, menor tono muscular que en la vigilia, y los movimientos oculares son lentos.

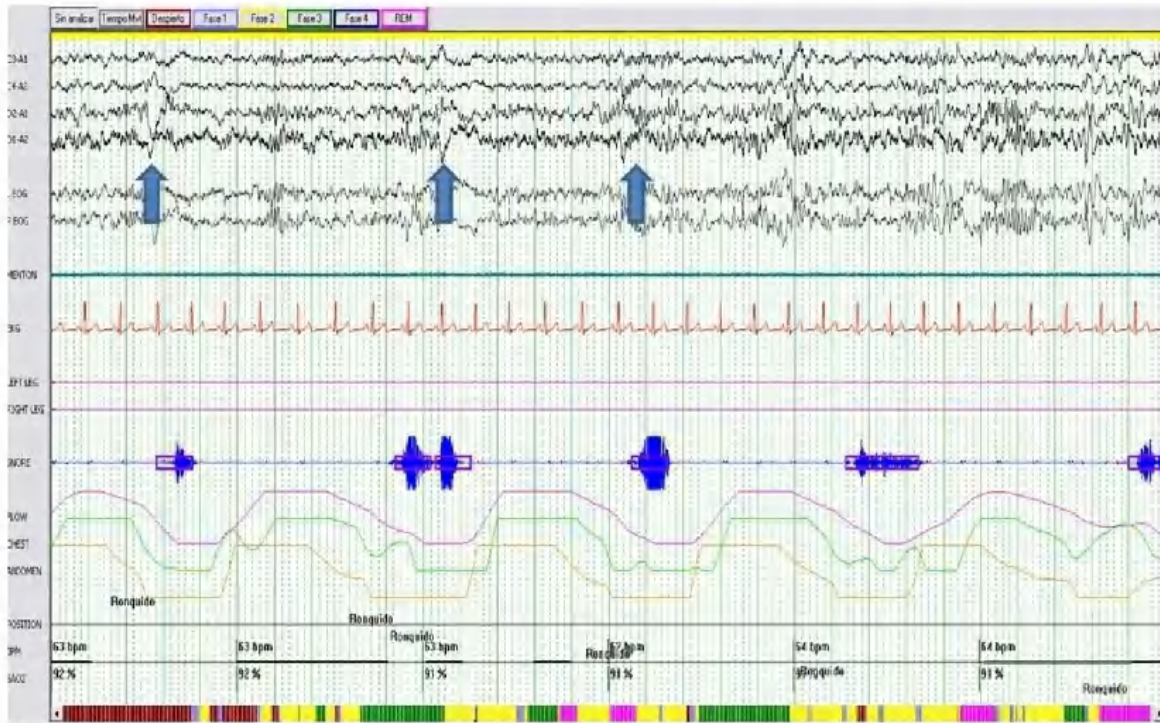


Figura 3.3. La fase N2 se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K.

La vigilia está caracterizada por una actividad de 8 a 12 cps y con amplitud menor a 50 μ V que ocurre cuando las personas están descansando con los ojos cerrados. Este ritmo, llamado alfa, es evidente en regiones parieto-occipitales y su actividad se suprime por la atención y el esfuerzo mental. Los movimientos de los ojos son propositivos y conjugados y el tono muscular es variable pero nunca ausente (vea figura 3.1).

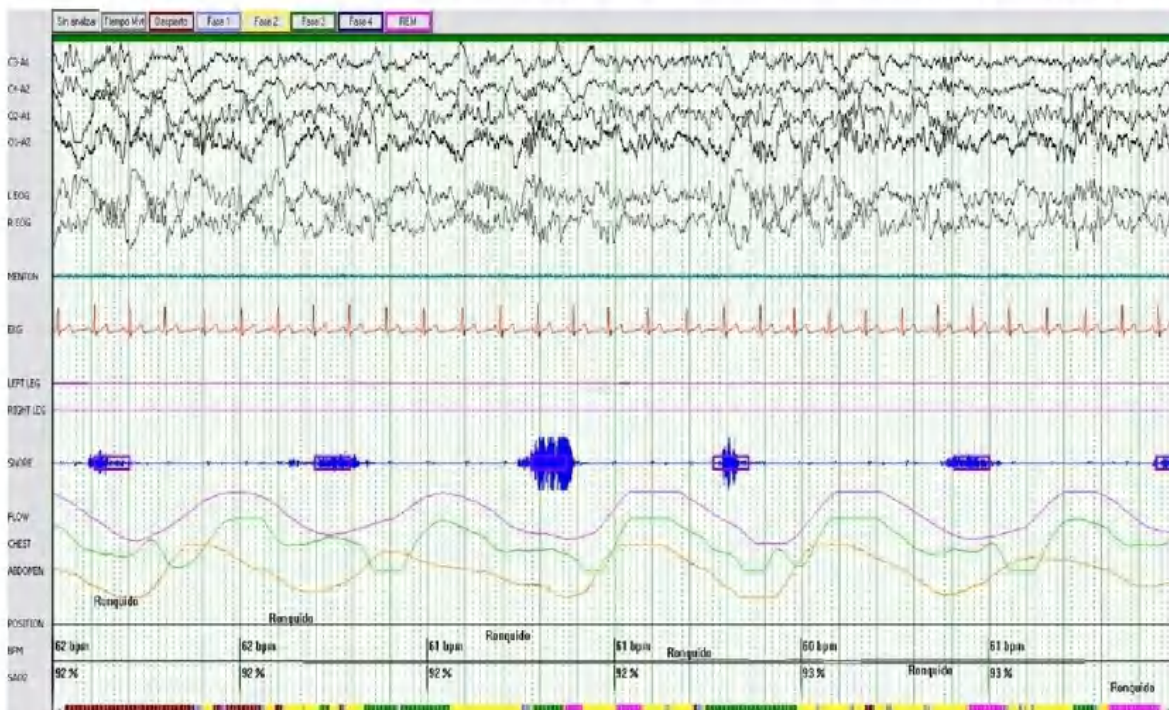


Figura 3.4. La fase N3 es el sueño de ondas lentas, con ondas de 0.5 a 2 Hz con una amplitud mayor de 75 mV que ocupan más del 20% de una época.

El sueño es un estado activo tiene diferentes fases con patrones particulares de flujo sanguíneo regional, metabolismo cerebral y neuroanatomía funcional (Nofzinger, 2005).

El sueño está constituido por el sueño NMOR y el sueño MOR. El sueño NMOR se divide en tres fases (fase N1, fase N2 y fase N3). La diferencia entre las fases se realiza con la actividad electroencefalográfica, movimientos oculares, electromiograma y la actividad conductual.

La fase N1 se observa inmediatamente después de la vigilia y dura unos pocos minutos. El ritmo alfa de la vigilia con ojos cerrados de 8 a 12 cps desaparece, y es reemplazado por una actividad de bajo voltaje con frecuencias de 3 a 7 cps. El tono muscular es menor que la vigilia y los movimientos oculares son lentos y aparecen de forma intermitente (ver figura 3.2).

La fase N2 se caracteriza por la presencia de husos de sueño y complejos K. Los husos de sueño tiene una duración de al menos medio segundo y son intermitentes, con una frecuencia de 12 a 16 Hz y una amplitud de 20-30 μ V y se consideran que su generador es el núcleo reticular del tálamo. Los complejos K son una onda bifásica y pueden ir seguidos de husos de sueños, con una duración mínima de 0.5 segundos y estos ocurren espontáneamente o como una reacción cortical de despertar (ver la figura 3.3).

La fase N3 es el sueño de ondas lentas con ondas de 0.5-2 Hz con una amplitud mayor de 75 μ V que ocupan más del 20% de una época de la polisomnografía. Esta fase predomina más en la primera mitad de la noche (ver la figura 3.4). La actividad lenta delta es originada de las células corticales que son reguladas por las neuronas del tálamo dorsal que envía sus proyecciones por el haz tálamo-cortical. Al estar más hiperpolarizados los núcleos tálamo dorsal y reticular, los husos de sueño disminuyen y se incrementa la actividad lenta delta.

El sueño MOR es un ritmo muy parecido al de la vigilia con un ritmo de bajo voltaje de frecuencia rápida pero desde el punto de vista conductual, la persona está dormida. Hay dientes de sierra de 2 a 6 Hz en regiones frontales o del vértex y a veces concomitantes con movimientos oculares. Hay una notable disminución o pérdida del tono muscular, durante el cual ocurren sacudidas musculares bruscas y movimientos oculares rápidos aislados y en salvas, que constituyen los fenómenos fásicos (ver la figura 3.5).

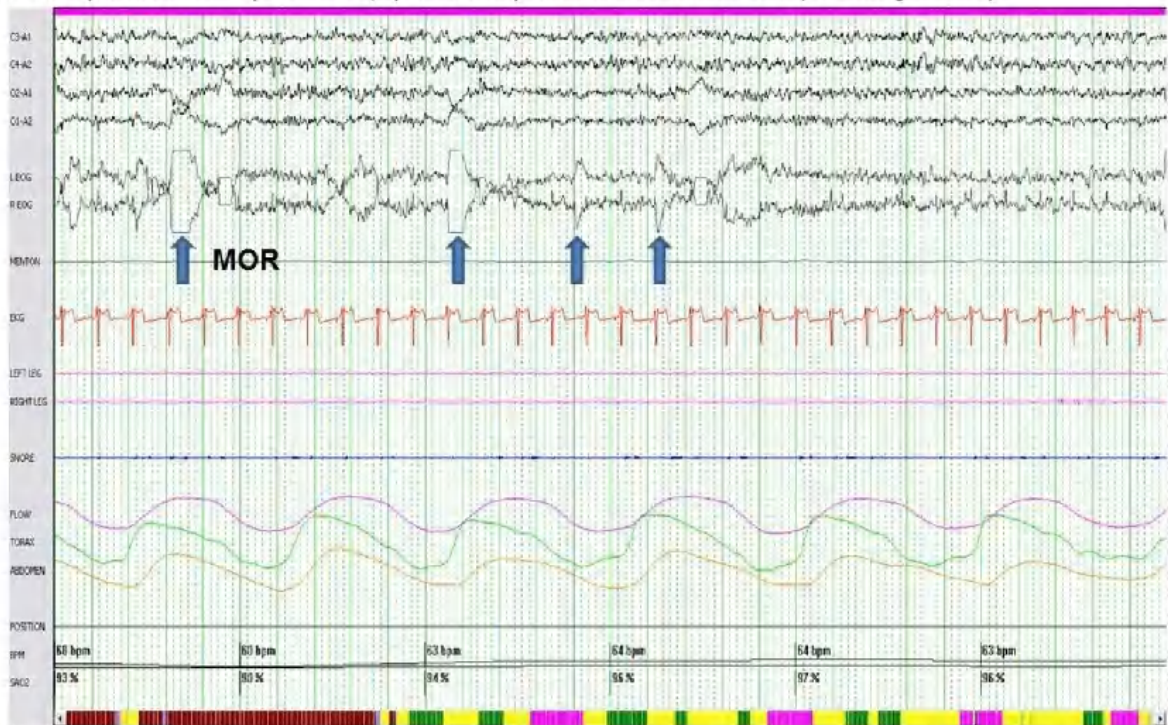


Figura 3.5. El sueño MOR es un ritmo de bajo voltaje de frecuencia rápida con movimientos oculares rápidos y tono muscular muy disminuido.

Los movimientos oculares rápidos se originan de potenciales a nivel del núcleo pontino SLD transmitidos al cuerpo geniculado lateral y después a la corteza occipital (ondas PGO).

Organización del sueño durante la noche.

En una noche normal de un adulto encontramos que el 75 a 80% del sueño corresponde a sueño NMOR y se reparte de la siguiente forma: 5% para la fase N1, 50% para la fase N2, 20% para la fase N3. La duración del sueño paradójico o sueño MOR oscila entre un 20 a 25% del total de sueño y su primera aparición es entre los 60 a 90 minutos del comienzo de la fase N1.

El sueño se organiza en 4 a 6 ciclos ultradianos durante toda la noche. Se entiende por ciclo ultradiano aquel ciclo que inicia al empezar el sueño NMOR y termina al finalizar el sueño MOR. La duración de cada ciclo es variable pero el promedio es de 90 a 120 minutos.

Ontogenia del sueño

El ciclo vigilia-sueño al nacer es ultradiano y a medida que aumenta en edad, el tiempo de vigilia va aumentando a expensas de menor tiempo del estado de sueño. El recién nacido duerme 16 horas diarias, con un sueño polifásico, organizado en etapas sucesivas de vigilia y sueño. A los 4-5 años el sueño se hace bifásico con sueño durante la noche y la siesta durante el día y al llegar a adulto, el sueño es monofásico, sueño durante la noche y vigilia durante el día. El sueño MOR o paradójico dura ocho horas en el recién nacido, pero en el anciano disminuye a una hora. La duración del sueño en el adulto tiene una duración de siete horas y media, con variaciones de cinco hasta diez horas. Este promedio disminuye a cinco a seis horas en el anciano.

Sistema inductor de la vigilia.

El sistema de activación de la vigilia tiene dos vías ascendentes principales (ver la figura 3.6). Una vía, se

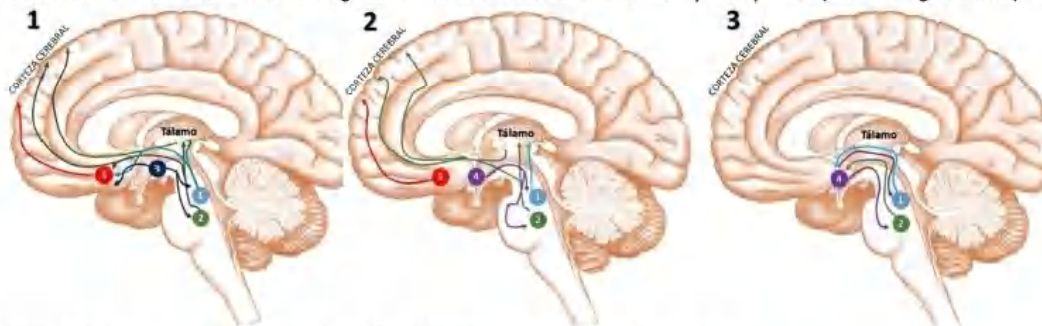


Figura 3.6 Esquemas del sistema de vigilia, del sueño y de sus interacciones.

1. El sistema inductor de vigilia consta de dos vías. Una es el sistema colinérgico ① que inerva núcleos de relevo del tálamo, hipotálamo lateral ③, cerebro anterior basal ⑤ y corteza prefrontal. La otra vía es el sistema monoaminérgico ② que envía axones al hipotálamo lateral ③, cerebro anterior basal ⑤ y la corteza prefrontal.
2. El sistema inductor y de mantenimiento del sueño, núcleo preóptico ventrolateral y el núcleo preóptico mediano ④ inhiben activamente los componentes del sistema inductor de la vigilia durante el sueño ① ②.
3. El sistema del despertar ① y ② también inerva los grupos celulares preópticos promotores del sueño ④, inhibiéndolos.

- ① Neuronas colinérgicas del núcleo pedúnculo pontino y núcleo tegmental dorsolateral.
- ② Locus cerúleo, núcleo parabraquial, área pre-cerúlea, rafé dorsal, sustancia gris periacueductal ventral, núcleos tuberomilares.
- ③ Neuronas Orexinérgicas (hipotálamo lateral)
- ④ Núcleo preóptico ventrolateral, Núcleo preóptico mediano
- ⑤ Cerebro anterior basal

origina de neuronas colinérgicas en los núcleos pedúnculo pontino (PPT) y tegmento laterodorsal (LDT) inervando los núcleos de relevo del tálamo, específicamente el complejo ventroposterior o núcleos mediodorsal, y el núcleo reticular. El núcleo reticular tiene neuronas gabaérgicas que se proyectan de regreso al tálamo y lo inhiben. El sistema de activación de la vigilia inhibe el núcleo reticular, y abre la vía para la transmisión tálamo-cortical. También esta vía, se proyecta al hipotálamo lateral, al cerebro anterior basal y a la corteza prefrontal (Hallanger *et al*, 1987; Satoh & Fibiger, 1986).

La segunda vía se origina de neuronas monoaminérgicas localizadas en el núcleo cerúleo noradrenérgico (LC), en los núcleos serotoninérgicos del rafé medio y dorsal (DR), núcleo parabraquial glutamatérgico (PB),

sustancia gris periacueductal ventral dopaminérgica (vPAG) y en el núcleo histaminérgico tubero-mamilar (TMN). Las neuronas que se originan en cada uno de estos sitios envían axones a través del hipotálamo lateral al cerebro anterior basal y la corteza cerebral sobre todo a la corteza cerebral prefrontal. Estos grupos neuronales disparan más activamente durante la vigilia, disminuyen su actividad durante el sueño NMOR y están casi silentes durante el sueño MOR (Jones, 2003; Saper, 1985).

Además, las neuronas peptidérgicas (orexinas o hipocretinas) y glutamatérgicas en el hipotálamo lateral y las neuronas colinérgicas y gabaérgicas en el cerebro anterior basal se proyectan a la corteza cerebral. Todas estas vías activan la corteza cerebral y así puede eficientemente procesar todo el influjo sensorial (Saper *et al*, 2005; Saper, 2013).

Vigilia es un estado de activación colinérgica.

Las neuronas de los núcleos LDT y PPT son neuronas colinérgicas que se proyectan al tálamo, hipotálamo lateral y al cerebro anterior basal. Estas neuronas son activas durante la vigilia y el sueño MOR y promueven la vigilia liberando ACh en el tálamo.

El cerebro anterior basal es la región que está delante del hipotálamo e incluye el septo medial, el núcleo preóptico magnocelular, banda diagonal de Broca y la sustancia innominada. La mayoría de sus neuronas son colinérgicas que están activas durante la vigilia y también durante el sueño MOR y son los responsables de los ritmos rápidos del electroencefalograma (EEG) a través de proyecciones a la corteza cerebral y el hipocampo. El cerebro anterior basal, también tiene neuronas inhibitorias gabaérgicas y éstas promueven la vigilia reduciendo la actividad inhibitoria de interneuronas corticales (Gritti *et al*, 1997; Henny & Jones, 2008).

La ACh y los fármacos agonistas de ACh promueven la vigilia y los antagonistas muscarínicos de ACh y atropina producen sueño de ondas lentas.

La vigilia es un estado de activación monoaminérgica.

La mayor fuente de norepinefrina para el cerebro anterior basal se origina del LC. Estas neuronas disparan más rápidamente durante la vigilia, menos rápido en el sueño de ondas lentas y son casi silentes en el sueño MOR. El LC promueve la vigilia durante actividades que requieren mucha atención. Los fármacos que incrementan la norepinefrina o los agonistas de norepinefrina incrementan la vigilia.

El núcleo tuberomamilar (TMN) es la única fuente de histamina del cerebro y las neuronas histaminérgicas tienen una tasa de disparo alta en la vigilia, menor en el sueño no MOR y casi silentes en el sueño MOR. Los bloqueadores de histamina inducen el inicio del sueño e incrementan la fase N2 de sueño. Los agonistas de receptores H3, incrementan el inicio del sueño y se ha sugerido que estimulan receptores auto-inhibitorios en neuronas aminérgicas o histaminérgicas (Tasaka *et al*, 1989; Mignot *et al*, 2002b).

La serotonina promueve la vigilia, suprime el sueño MOR e influyen aspectos del comportamiento tales como afecto, ansiedad, agresión y el apetito. Es producida a nivel del núcleo dorsal del rafé (DR). El patrón de disparo es muy similar a la de la norepinefrina y de la histamina. Los inhibidores de recaptación de serotonina, paradójicamente, pueden producir hipersomnia y se explica por la regulación a la baja de señalización de la serotonina (Dzolja *et al*, 1992).

La dopamina está implicada en la función motora, motivación, recompensa y el aprendizaje. También, promueve la vigilia y se libera de la sustancia gris periacueductal (vPAG). La dopamina que es liberada para promover la vigilia se da cuando la persona está altamente motivada o físicamente activa. Los fármacos que liberan dopamina o inhiben la recaptación de dopamina, tales como anfetaminas, tienen propiedades promotoras de vigilia. Los agonistas dopaminérgicos, paradójicamente pueden producir ataques súbitos de sueño que puede explicarse porque pequeñas cantidades del agonista se une a receptores auto-inhibitorios en las neuronas dopaminérgicas, disminuyendo la señalización de dopamina y por lo tanto disminuye la vigilia (Wisor *et al*, 2001; Isaac & Berridge, 2003; Rye, 2004).

La vigilia es un estado de activación de orexina/hipocretina.

Las orexinas A y B (hipocretinas 1 y 2 respectivamente) son producidas en el hipotálamo lateral y posterior, tienen un rol esencial en la regulación de la vigilia y el sueño. Las neuronas orexinérgicas se proyectan a todas las regiones del despertar o la vigilia, pero tienen una inervación densa al LC y TMN (Sakurai *et al*, 1998; Peyron *et al*, 1998).

Las neuronas orexinérgicas disparan durante la vigilia, especialmente durante la exploración activa, y son silentes en el sueño NMOR y MOR. El sistema de orexinas ayuda a sostener la vigilia durante el día e incrementa el despertar en respuesta a desafíos homeostáticos, como es la búsqueda de comida y son activadas por indicadores de hambre como bajos niveles de glucosa o altos niveles de ghrelina.

Sistema inductor del sueño.

Las neuronas activas durante el sueño están en el núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO) y en el núcleo pre-óptico mediano (MnPO) que son responsables del inicio y mantenimiento del sueño (ver figura 3.6). El VLPO inhibe la mayoría de los núcleos del sistema de activación de la vigilia (LDT/PPT, LC, DR, TMN y el hipotálamo lateral) a través de neuropéptidos inhibitorios, tales como GABA y galanina (Sherin *et al*, 1996; Saper *et al*, 2005; Saper *et al*, 2010).

Las neuronas pre-ópticas ventrolaterales están principalmente activas durante el sueño NMOR, menos activas durante el MOR y silentes durante la vigilia (Szymusiak *et al*, 1998).

Las neuronas pre-ópticas medias (MnPO) son gabaérgicas pero no contienen galanina y demuestran activación durante la privación de sueño en animales y las neuronas pre-ópticas ventrolaterales son activadas hasta que el animal cae dormido (Gvillia *et al*, 2006; Uschakov *et al*, 2007).

Así, el MnPO empieza a descargar al inicio del sueño respondiendo a señales homeostática como la acumulación extracelular de adenosina, y posteriormente activa las neuronas

pre-ópticas ventrolaterales, para el mantenimiento del sueño. Las lesiones a nivel del VLPO disminuyen el sueño No MOR y el sueño MOR.

Otras neuronas en el hipotálamo, las cuales contienen el péptido de la hormona concentradora de melanina (MCH) y también GABA, son muy activas durante el sueño (Verret *et al*, 2003). MCH facilita ambos estados del sueño, sueño NMOR y MOR; sin embargo, cuando las neuronas MCH están disparando hay mayor actividad MOR. Estas neuronas activamente inhiben el sistema monoaminérgico ascendente para suprimir la vigilia a través de un sistema de retroalimentación (Tortero, *et al*, 2011).

Además, hay influencias ascendentes promotoras de sueño que se han localizado a nivel del puente inferior o del bulbo y pueden originarse en neuronas gabaérgicas de la formación reticular pontina caudo-lateral (Batini, *et al*, 1958).

Cambio de la vigilia al sueño o viceversa.

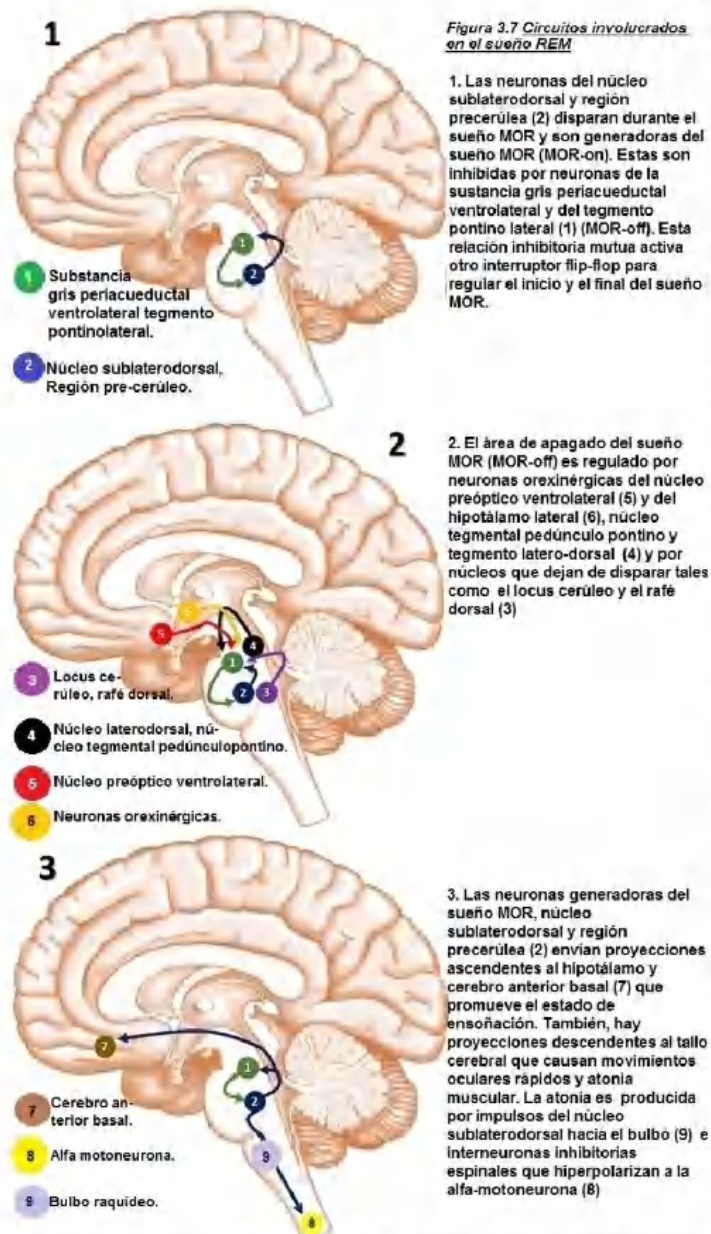
El núcleo pre-óptico ventrolateral (VLPO) y el núcleo pre-óptico mediano (MnPO) son los promotores del sueño. Las neuronas gabaérgicas en el núcleo pre-óptico ventrolateral están inervadas por neuronas de muchos de los sistemas de activación de la vigilia y sus efectos son inhibitorios. Durante la vigilia, al descargarse intensamente los núcleos monoaminérgicos, el VLPO se inhibe, y al contrario, en el sueño el VLPO se descarga intensamente y se bloquea las descargas del sistema monoaminérgico (Saper, *et al*, 2001). La inhibición mutua entre los circuitos que producen vigilia y sueño, es lo que hace que haya transiciones abruptas entre ellos. Estas dos vías que se inhiben una a la otra, produce un interruptor flip-flop. Estos interruptores producen dos estados estables con rápida transición entre ellos. Si no hubiera este tipo de interruptor flip-flop en el sistema vigilia-sueño, la persona podría pasar del estado de vigilia al sueño lentamente durante el curso del día por la entrada homeostática (necesidad acumulada de sueño) y por la entrada circadiana. El interruptor hace que la persona transcurre de la vigilia al sueño o del sueño a la vigilia en segundos o minutos (Saper, *et al*, 2005). Si cualquier lado del interruptor flip-flop se debilita, inestabilidad de la vigilia o del sueño puede ocurrir independientemente de que lado se afecte. Si las neuronas del VLPO disminuyen como en las personas ancianas, entonces el sueño puede reducirse tanto el NMOR como el MOR y pueden ocurrir despertares frecuentes durante el sueño.

Sistema inductor del sueño MOR o sueño paradójico.

El estado de sueño MOR se genera en neuronas localizadas en la región rostral del puente (Lu, *et al*, 2006; Luppi, *et al*, 2006). Estas neuronas están localizadas ventral al LC y ventral al núcleo tegmental laterodorsal y son llamadas área precerúlea (PC) o núcleo sublateralodorsal (SLD). Los núcleos PC y SLD son denominados MOR-on. (Figura 3.7) El área MOR-on tiene neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas.

Las neuronas sublaterodorsal (SLD) y de la región precerúlea (PC) están bajo inhibición gabaérgica de interneuronas cercanas localizadas rostralmente, en la sustancia gris periacueductal ventrolateral (vIPAG) y en la parte adyacente del tegmento pontino lateral (LPT), denominándose neuronas MOR-off (Lu, *et al*, 2006).

Las neuronas MOR-off (vIPAG/LPT) reciben información del núcleo preóptico ventrolateral (VLPO) y del hipotálamo lateral (ambos tienen orexina y hormona concentradora de melanina), también de neuronas colinérgicas del núcleo tegmental pedúnculo pontino y tegmento laterodorsal (las cuales disparan durante el sueño MOR) y sistemas monoaminérgicos (tales como el locus cerúleo y rafé, los cuales cesan de disparar durante el sueño MOR). Todas estas influencias normalmente regulan el sueño MOR. Además, neuronas gabaérgicas en el núcleo sublaterodorsal se proyectan a la sustancia gris periacueductal ventrolateral y pueden inhibir las neuronas MOR-off durante el sueño MOR. Estas relaciones produce las condiciones para un interruptor flip-flop, controlando el sueño MOR, lo cual produce transiciones rápidas y completas entre el sueño NMOR y MOR, ocurriendo en segundos o en unos pocos minutos (Saper, *et al*, 2010).



En el sueño MOR hay dos grupos de neuronas máximamente activas, llamadas MOR-on (SLD, PPT, LDT, PB/PC), y otras mínimamente activas, llamadas MOR-off (vIPAG/LPT).

Durante el sueño MOR, las neuronas generadoras del sueño MOR en el tegmento sub-laterodorsal y área precerúlea (SLD/PC) envían proyecciones glutamatergicas ascendentes al hipotálamo y el encéfalo anterior basal que promueve el estado de ensoñación. También, el SLD/PC envía proyecciones descendentes al tallo que causan movimientos rápidos de los ojos y atonía muscular. La atonía se produce por el influjo glutamatergico del núcleo tegmental sublaterodorsal a las interneuronas inhibitorias espinales y bulbares (GABA/Glicina), las cuales hiperpolarizan las neuronas motoras alfa.

Los movimientos rápidos de los ojos y la desincronización del electroencefalograma, parecen ser ocasionados por neuronas en la región sublaterodorsal (SLD), pero cada uno de estos fenómenos pueden ser controladas por poblaciones diferentes de neuronas.

Se había explicado que las neuronas del núcleo sublaterodorsal (SLD) envían proyecciones al bulbo e interneuronas inhibitorias espinales, las cuales hiperpolarizan a las motoneuronas alfas causando atonía durante el sueño MOR, las lesiones a nivel de la parte inferior del SLD causan pérdida de la atonía durante el sueño MOR, originando el trastorno de conducta del sueño MOR (RBD) en el cual la persona actúa durante las ensoñaciones. El RBD puede presentarse muchos años antes del desarrollo de Enfermedad de Parkinson,

Demencia de cuerpos de Lewy o atrofia de sistemas múltiples. Los pacientes con enfermedad de Parkinson puede presentar hasta un 30% RBD.

Estabilidad de los interruptores flip-flop.

Las neuronas del hipotálamo lateral en su región posterior producen orexinas/hipocretinas que actúan en dos tipos de receptores que son excitatorios, activando el sistema de monoaminas ascendentes, el sistema colinérgico del cerebro anterior basal y las neuronas MOR-off. Por lo tanto, las orexinas ayudan a regular el despertar cortical normal y la vigilia durante una persona esté activamente explorando el ambiente. Las orexinas al activar el sistema monoaminérgico de la vigilia y las neuronas MOR-off hacen imposible que una persona normal estando en estado de vigilia entre a sueño o haga transición rápida al sueño MOR. Las orexinas estabilizan el estado de vigilia. Además, las neuronas que concentran melanina (MCH) estabilizan el interruptor MOR-on/MOR-off, inhibiendo las neuronas MOR-off y el sistema monoaminérgico.

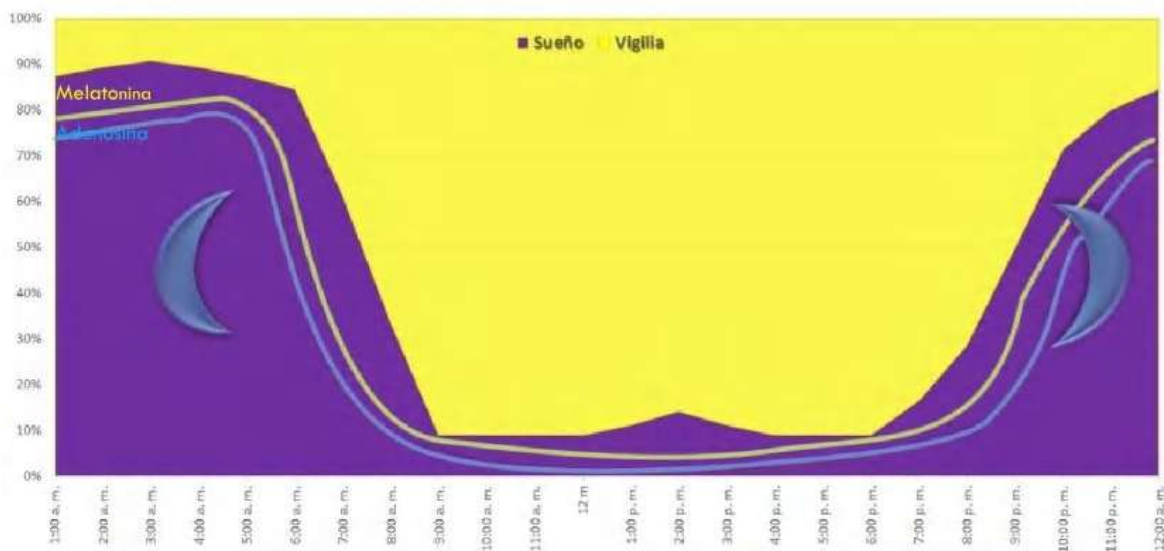
El déficit de orexinas/hipocretinas hace que el interruptor flip-flop (sueño/vigilia) sea inestable, lo cual produce un pobre mantenimiento de la vigilia o del sueño o cambios disfuncionales de los diferentes estados (Saper, *et al*, 2001). Esto explica que la disminución de orexinas/hipocretinas en la narcolepsia, cause menos activación de las neuronas MOR-off y origine que durante la vigilia la persona con narcolepsia puede pasar rápidamente a sueño MOR o por una menor activación del sistema monoaminérgico ascendente, cause ataques de sueño estando despierto. Por otro lado, en los narcolépticos la inestabilidad del interruptor flip-flop (MOR on/MOR off), por una mayor actividad de las neuronas MOR-on, cause estados de ensoñación (alucinaciones) o parálisis de sueño en los estados de transición vigilia/sueño. También en la vigilia, la mayor actividad de las neuronas MOR-on pueden conducir atonía súbita produciendo episodios de cataplexia.

Regulación del sueño a través del mecanismo homeostático y del ritmo circadiano.

Mecanismo homeostático.

Boberly y colaboradores propusieron un modelo de dos procesos para la regulación del sueño (figura 3.8).

Figura 3.8. Mecanismo homeostático del sueño. El inicio del sueño coincide con el incremento de los niveles de adenosina y melatonina.



El componente homeostático, denominado proceso S (sleep), se considera que es originado por una proteína o sustrato que registra una necesidad para dormir durante períodos prolongados de vigilia que es subsecuentemente aliviada al dormir (Achermann & Borbely, 2003). Durante la fase de necesidad de sueño, hay liberación incrementada de adenosina que se acumula en el cerebro basal anterior y que al actuar en los receptores de adenosina en el VLPO promueven el sueño e inhiben al sistema de vigilia (McCarley, 2007). La cafeína, un bloqueador del receptor de adenosina A1, es capaz de aumentar el estado de alerta. Otras sustancias que son capaces de producir sueño son las citocinas como el interferon- α , interleucina 1- β , factor

de necrosis tumoral- α y la prostaglandina D2, esto explica la somnolencia que presentan los pacientes en procesos sépticos.

Mecanismo circadiano.

El otro mecanismo propuesto por Boberly y colaboradores es el proceso C (influencia circadiana). El marca-paso circadiano endógeno está localizado en el núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo ventromedial, cuyas neuronas disparan en ciclos de 24 horas y están influenciadas por la luz durante el día y por la secreción de la melatonina durante la noche (Cassone, *et al*, 1986; Reppert & Weaver, 2002). El estímulo más importante para el SCN durante el día es la luz, ésta activa las células ganglionares de la retina y el tracto retino-hipotalámico lleva la información hasta el SCN.

El SCN tiene eferencias a la zona subparaventricular (SPZ) y a los núcleos dorso-medial del hipotálamo (DMH). El DMH es una vía importante para la entrega de señales del SCN y SPZ al sistema regulatorio de la vigilia/sueño y juega un rol primordial en la regulación del comportamiento circadiano (Chou *et al*, 2003).

Conclusiones

El ciclo vigilia sueño es un ciclo circadiano y el sueño está compuesto de dos estados, el sueño No-MOR y el Sueño MOR. El sueño es un estado activo con funciones específicas, siendo un tercio de tiempo de nuestras vidas. Hay un sistema inductor de la vigilia constituido por dos vías, una colinérgica y otra vía provenientes de núcleos de neuronas monoaminérgicas que se conectan con el tálamo, hipotálamo lateral y el cerebro anterior basal para activar la corteza cerebral y permitir la entrada de toda la información sensorial.

El sistema promotor de sueño se origina a nivel del núcleo preóptico ventrolateral y mediano que inhibe las estructuras promotoras de la vigilia. El cambio de la vigilia al sueño, así como del sueño MOR al sueño No-MOR es rápido y esto se debe a un sistema de interruptores flip-flop.

El sistema de orexinas/hipocretinas y las neuronas concentradoras de melanina (MCH) funcionan como estabilizadores de la vigilia/sueño y del sueño no-MOR/MOR respectivamente.

El sistema regulatorio del sueño está dado por dos procesos, el proceso S (homeostático) donde la acumulación de adenosina durante la vigilia estimula los receptores de adenosina en el VLPO y desencadena el sueño y el proceso C, que es la influencia circadiana, donde participa la influencia de la luz y la secreción de la melatonina en la noche, siendo el SCN el reloj circadiano que va a conectarse vía SPZ y DMH con el sistema regulatorio del sueño.

Capítulo 4

Clasificación de los trastornos del sueño.

Prof. Dr. Juan Carlos Lara Girón ^{a, b,}

Prof. Dr. Raúl Rolando Cardona ^{c,}

- a. Neurociencias HYGEA.
6°. Ave. 9-18 Zona 10
Edificio Sixtino II
3er. Nivel, Ala 2, Of. 303
Guatemala, Guatemala.
- b. Director Médico
HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
7°. C "A" 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.
- c. Director de Servicios Hospitalarios.
HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.
7°. C "A" 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.



juancarlos.lara@humanagt.org

los trastornos de sueño-vigilia en el DSM-V (APA, 2013) está más cerca de la práctica psiquiátrica actual, lleva los últimos descubrimientos científicos en cuenta y podría ayudar a mejorar el diagnóstico de los trastornos de sueño y vigilia en psiquiatría. Históricamente primero fue la clasificación por síntomas y últimamente por etiología. La clasificación ICSD-2 (Sateia, 2005) se basa en el diagnóstico, con ocho categorías mayores de trastornos del sueño y la ICSD-3 (AASM, 2014) con seis categorías mayores, haciendo énfasis en los síntomas principales o al trastorno que se presenta en el sueño, es una clasificación clínica, científica, lógica, con buena estructura y valiosa, compatible con ICD-9 e ICD-10 (DCSDA, 1979) con base en los síntomas. El resultado de una encuesta nacional de la utilidad (uso) de la ICSD para los clínicos, llegó a la conclusión que la ICSD es el sistema de clasificación más ampliamente usado por los clínicos, principalmente con fines de diagnóstico y es preferida sobre otras clasificaciones más generales de trastornos del sueño. Sin embargo la calificación más alta para una clasificación de trastornos del sueño es la de la ASDC (*Association Sleep Disorder Center*) debido a la facilidad de su uso y al valor en que los clínicos le dan a la orientación por síntomas (Buysse *et al*, 2003b).

Nuestro objetivo es dar a conocer la última clasificación ICSD-3 (AASM, 2014) que presenta seis categorías mayores de trastornos del sueño como una guía básica para poder diagnosticar adecuadamente a los pacientes con trastornos del sueño así como comentarla y compararla con las clasificaciones recientes.

Introducción

La clasificación diagnóstica de los trastornos del sueño es importante, ya que estandariza las definiciones, mejora el conocimiento de las condiciones, promueve un amplio diagnóstico diferencial, facilitando una aproximación diagnóstica sistemática, además de cumplir con otros objetivos (AASM, 2014):

1. Sirve como guía para la identificación de muchas enfermedades específicas del sueño (fisiopatogenia, curso, heredabilidad y pronóstico).
2. Sirve para tomar decisiones en el tratamiento de los trastornos.
3. Sirve para perfeccionar la nosología de los trastornos del sueño.
4. Sirve para dominar una disciplina específica dentro de los trastornos del sueño.

Resumen.

La prevalencia de los trastornos del sueño varía ampliamente según la patología involucrada; desde 0.02%, en el caso de la narcolepsia, hasta el 60% en pacientes con trastornos del ritmo circadiano (trabajadores de turno de noche) (APA, 1994).

Con los últimos avances en la tecnología médica, hoy diagnosticamos trastornos del sueño específicos y complejos, lo que hace importante conocer su clasificación. Las clasificaciones de estos trastornos han evolucionado, con diferencias según la nosografía de la patología del sueño.

El DSM-III-R (APA, 1987) incluía 13 categorías, la Clasificación Internacional de Enfermedades-9 (ICD-9, 1977) no describe los trastornos del sueño como tales y enumera las enfermedades del sueño en áreas diferentes. Los códigos del ICD-9 se usaron en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño ICSD-1 (Thorpy, 1990) en 88 categorías. La ICD-10 tiene un capítulo solo para los trastornos del sueño (ICD-10, 1992). El DSM-IV (1995) clasifica los trastornos del sueño en cuatro categorías (APA, 1994), debido a que se presta mucha atención al enfoque orientado a los síntomas, la clasificación de

5. Para identificar incertidumbres y traslapes entre las patologías relacionadas y así diseñar futuras investigaciones que mejorarán el conocimiento, características clínicas, fisiopatológicas y la respuesta al tratamiento.

La primer clasificación de los trastornos del sueño, publicada en 1979 (DCSDA, 1979) describió los trastornos del sueño por síntomas para luego llegar hasta la clasificación actual.

En 1990, la Clasificación Internacional de trastornos del sueño (ICSD) fue publicada por las principales sociedades internacionales del sueño de ese momento, como la Asociación Americana de Trastornos del Sueño (AASD), la Sociedad Europea de Investigación del Sueño, la Sociedad Japonesa de Investigación del Sueño y la Sociedad Latinoamericana del Sueño (Thorpy, 1990). Esta clasificación, desarrollada principalmente para el diagnóstico, epidemiología y, en ese momento, con fines de investigación, ha sido ampliamente utilizada por los médicos y ha permitido mejorar la comunicación internacional en la investigación de los trastornos del sueño.

En 2005, la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño experimentó cambios menores y las modificaciones resultantes quedaron plasmadas en la versión 2 (ICSD-2) (Sateia, 2005). Actualmente, la ICSD-2, se ha revisado y dicho proceso culminó en la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, 3ª edición (ICSD-3) (AASM, 2014), que presenta cambios significativos, incluye una nueva nomenclatura, clasificación y diagnósticos. El libro también cuenta con códigos de diagnóstico preciso que corresponden a la CIE-9 y CIE-10 diagnósticos al comienzo de cada sección de diagnóstico.

Los trastornos se agrupan en seis categorías principales:

- Insomnio
- Trastornos del sueño relacionados con la respiración.
- Trastornos centrales de hipersomnolencia.
- Trastornos del ritmo sueño-vigilia de los ritmos circadianos.
- Las parasomnias
- Trastornos del Movimiento relacionadas con el sueño.

La ICSD-3 utiliza un enfoque mixto basado en la fisiopatología, cuando ésta se conoce, pero también depende en gran medida de los fenómenos y de los órganos afectados (circulatorio, nervioso, respiratorio...), lo que es aceptado por los médicos de la medicina del sueño. La ICSD-3 con seis categorías mayores, hace énfasis en los síntomas principales o en el trastorno que se presenta en el sueño, es una clasificación clínica, aplicable, fácil de comprender, científica, lógica, con buena estructura, practica y valiosa, compatible tanto con la ICD-9 como con la ICD-10 con base en los síntomas en comparación con la clasificación ICSD-2 (2005) que se basa en el diagnóstico, con ocho categorías mayores de trastornos del sueño, aunque la estructura general de la ICSD-3 es muy similar a la de la ICSD-2.

No hay cambios en las divisiones clínicas, los diagnósticos pediátricos se integran plenamente en los diagnósticos clínicos, con la excepción de la apnea obstructiva del sueño en pediatría.

Los códigos de la CIE específicos (9-CM y 10-CM) se enumeran al principio de cada diagnóstico. Es necesario un cierto grado de juicio en la aplicabilidad de los criterios diagnósticos, por la importancia y funcionalidad clínica (es decir, los síntomas inquietantes, consecuencias significativas, malestar o deterioro en uno o más dominios funcionales), sin los cuales en los fenómenos relacionados con el sueño-vigilia no se podría llegar a un nivel que requiera la atención y el tratamiento clínico; también la sección de notas proporcionan definiciones esenciales y los detalles relativos a la aplicación, comprensión, funcionalidad y practicabilidad de los criterios.

La ICSD-3 presenta cambios en los contenidos significativos al compararla con la ICSD-2. El más obvio de estos es la omisión de todos los diagnósticos de insomnio crónico anteriores descritos en la clasificación ICSD-2 (Insomnio psicofisiológico, Insomnio paradójico (anteriormente percepción errónea del estado de sueño), insomnio idiopático, insomnio debido a un trastorno mental, la mala higiene del sueño, insomnio conductual de la infancia (a. Tipo asociado al inicio del sueño, b. El tipo limitado al establecimiento del sueño c. Tipo combinado), insomnio debido a drogas o sustancias, el insomnio debido a la condición médica (también la condición médica asociada), el insomnio que no se debe a una sustancia o condición fisiológica conocida (no especificado), insomnio fisiológico (orgánico), sin especificar; (insomnio orgánico, NOS), agrupándolos en un único diagnóstico de trastorno de insomnio crónico.

El diagnóstico por separado se mantiene para el insomnio a corto plazo. Se agrega en la sección de insomnio síntomas aislados y variantes normales donde se incluye: excesivo tiempo en la cama y sueño cortó, que son muy parecido en la clasificación anterior ICSD-2. La principal característica en este cambio

es que esta sección incluye los trastornos del sueño, principalmente caracterizados por la queja de insomnio.

Dentro de los trastornos centrales de la sección hipersomnolencia, la nomenclatura para la narcolepsia se ha cambiado a la narcolepsia tipo 1 y tipo 2. También se reducen de 14 trastornos a 8, pero se describe la sección de síntomas aislados y variantes normales incluye sueños largos.

Se describen diagnósticos nuevos en los trastornos respiratorios relacionados con el sueño. Aparece ahora un diagnóstico de la apnea central del sueño emergente con el tratamiento, dentro de los síndromes apnea central del sueño. El diagnóstico de un trastorno del sueño relacionado con la hipoventilación requiere la demostración de PaCO₂ elevada. El diagnóstico de trastorno del sueño relacionado con la hipoxemia el cual es nuevo se debe emplear cuando hay una caída sostenida de la SaO₂ pero PaCO₂ no se ha medido.

Dentro de la sección de parasomnia, un único conjunto de criterios generales y un texto unificado ahora describen los trastornos de la excitación del sueño con movimientos oculares rápidos, aunque se mantienen los criterios específicos adicionales y la codificación separada.

OTROS SISTEMAS DE CLASIFICACION QUE SE RELACIONAN CON ICSD-3

Se han descrito tres grandes sistemas de clasificación de los trastornos del sueño que son: Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ha sido la nosología primordial de los especialistas en medicina del sueño), Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) nosología de la Organización Mundial de la Salud.

Estos sistemas han diferido significativamente en estructura y contenido a través de los años.

El cambio más importante es el establecimiento de la sección de insomnio en la ICSD-3 (es decir, establecimiento de un único diagnóstico de trastorno crónico de insomnio), este nuevo sistema tiene su paralelo en el DSM-5.

La Hipersomnolencia se organiza de manera algo diferente en la clasificación DSM y la narcolepsia varía ligeramente.

El diagnóstico de trastornos del ritmo sueño-vigilia de los ritmos circadianos son idénticos en los dos sistemas con la excepción de que el DSM no incluye el jet lag.

Los trastornos del sueño relacionados con la respiración están significativamente más detallados dentro de la ICSD-3 que el DSM-5, aunque las estructuras son muy similares.

Los Trastornos del Movimiento Relacionados al sueño y parasomnias son similares, pero con un menor número de diagnósticos globales que dentro del DSM-V. Debido a que está presta mucha atención al enfoque orientado a los síntomas, la clasificación de los trastornos de sueño-vigilia en el DSM-V está más cerca de la práctica psiquiátrica actual. Toma en cuenta los últimos descubrimientos científicos y podría ayudar a mejorar el diagnóstico de los trastornos de sueño y vigilia en psiquiatría.

Los cambios principales en los trastornos del ciclo sueño-vigilia entre el DSM-IV y el DSM-V son que algunas condiciones que aparecían separadas, ahora se integran para facilitar su diagnóstico. Otras se han dividido para una mejor comprensión de la patología que las dispara o en el conocimiento de sus bases neurobiológicas.

Se eliminan como entidades independientes los trastornos sueño-vigilia relacionados a otras enfermedades psiquiátricas y a otras condiciones médicas. El nombre "insomnio primario" se cambia a "trastorno de insomnio" para evitar diferencias primario/secundario. Se considera que la coexistencia de trastornos médicos o psiquiátricos con los trastornos del sueño genera una interacción bidireccional.

Después del 1 de Octubre del 2015, solamente deberán utilizarse los códigos de la CIE-10-CM.

Los médicos deben reconocer que no hay concordancia exacta entre los códigos asignados para la ICSD-3 con los diagnósticos que figuran en el CIE. Por otra parte, la clasificación CIE de trastornos del sueño ha sido históricamente mucho menos detallada que la ICSD (sobre todo para los usuarios internacionales que no emplean la versión Modificación Clínica (CM) que se utiliza en los Estados Unidos). Por lo tanto, los médicos encontrarán muchas áreas en las que los códigos asignados no corresponden tan estrechamente como a uno le gustaría con los códigos CIE.

En particular, se anulan los diagnósticos de insomnio crónico y se agrupan en un único trastorno en la ICSD-3, los códigos asignados para este diagnóstico en la Clasificación Internacional de Trastornos del

Sueño, tercera edición son 307,42 (ICD-9-CM) como "trastorno persistente de iniciar o mantener el sueño no orgánico" y el código F51.01 (ICD-10-CM) para "Insomnio primario"; Una variedad de otros diagnósticos de insomnio seguirán apareciendo en el sistema CIE, pero, con la clasificación y codificación de los cambios recomendados, estos en esencia desaparecen para los médicos de la medicina del sueño.

En resumen, los códigos asignados en esta edición representan las "mejores aproximaciones" a los códigos de la CIE correspondientes, pero hay un cierto grado de discrepancia entre los sistemas existen en un número de áreas.

Estudios entre la relación de los sistemas de clasificación de los trastornos del sueño y la ICSD

Estos estudios relacionan las tres clasificaciones, aunque hay que enfatizar que es con la clasificación anterior, para abordar como se interrelacionan los tres sistemas de clasificación.

Buyse DJ (2003), analizó el diagnóstico clínico de trastorno del sueño (sin polisomnografía) en 257 pacientes (216 pacientes con insomnio y 41 pacientes médicos/psiquiátricos) evaluados en cinco centros del sueño. Los diagnósticos ICSD más estrechamente definidos se incluyeron lógicamente dentro de la más amplia gama del DSM-IV y las categorías de CIE-10. Se encontraron diferencias relacionadas con los sitios sustanciales en los patrones de diagnóstico. Estos resultados confirmaron la importancia de los factores psiquiátricos y del comportamiento en la evaluación de pacientes con insomnio en los tres sistemas de diagnóstico de los clínicos (Buysee *et al*, 1994).

Saletu *et al* (1995), evaluaron comparativamente el uso de la clasificación CIE-10, el DSM-III-R y la ICSD en 50 pacientes con alteraciones del sueño que fueron admitidos en el plazo de 1 año a un laboratorio del sueño no especializado para evaluación diagnóstica y tratamiento. 17 mujeres y 33 hombres con el sueño perturbado, mayores de 54 ± 12 años se sometieron a registro polisomnográfico en 3 noches seguidas (adaptación de noche, la línea de base / noche diagnóstico, el tratamiento de noche) para medir la calidad objetiva del sueño. La calidad subjetiva del sueño, la calidad del despertar subjetiva y objetiva. Se evaluaron mediante escalas de calificación, así como la batería de pruebas psicométricas y psicofisiológicas. Durante el día se realizaron EEG, EEG-mapeo, pruebas de psicodiagnóstico, así como, en muchos casos, evaluaciones de la función pulmonar, evaluaciones otorrinolaringológicas, tomografía computarizada, resonancia magnética y las investigaciones faringométricas.

Los trastornos psiquiátricos fueron la principal causa de problemas de sueño en los tres sistemas de clasificación. Basado en la CIE-10, el diagnóstico más frecuente fue el insomnio no orgánico (46%), seguido de la apnea del sueño (18%) y otros trastornos orgánicos del sueño (14%). Basado en el DSM-III-R, 46% de los pacientes fueron diagnosticados como insomnio basado en otro trastorno mental, el 38% como hipersomnio orgánico y 14% como parasomnias. Basado en la clasificación ICSD, los trastornos del sueño asociados con trastornos de la ansiedad fueron más frecuentes (30%), seguido de los trastornos del sueño asociados a trastornos afectivos (16%), los ronquidos (14%), ronquido primario (8%) y trastornos del sueño asociados a trastornos neurológicos (6%). Mientras que los más amplios diagnósticos de la CIE-10 y DSM-III-R son síndromes etiológicamente orientados y pueden ser fácilmente utilizados por el médico general, la amplia información que provee la polisomnografía da diagnósticos más estrechamente definidos orientados patogenéticamente que pueden incluirse en los diagnósticos de la clasificación ICSD que se adaptan mejor para el uso del especialista (Saletu *et al*, 1995).

Edinger *et al*, en su reporte "Evaluación de la confiabilidad y validez de los diagnósticos de insomnio del DSM-IV-TR y la ICSD-2. Resultados de una análisis multi-rasgos/multi-método" prueban la fiabilidad y validez de los diagnósticos de insomnio que figuran en la Clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría DSM-IV-TR y la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, segunda edición (ICSD-2) evaluando un total de 352 voluntarios adultos (235 de los cuales eran mujeres) que cumplieran los criterios diagnósticos de investigación para el trastorno de insomnio. Ellos concluyeron que tanto la DSM-IV-TR como la ICSD-2 proporcionan diagnósticos de insomnio viables, pero los hallazgos apoyan subtipos seleccionados de cada una de las 2 nosologías. No obstante, las conclusiones respecto al diagnóstico DSM-IV-TR de uso frecuente del insomnio primario, y la ICSD-2 sugieren que su falta de fiabilidad y validez son tal vez debido a la superposición significativa con subtipos de insomnio comórbidos. Por lo tanto, paradigmas de diagnóstico alternativos deben ser considerados para la clasificación de insomnio (Edinger *et al*, 2011).

Ohayon y Reynolds, reportaron la prevalencia de insomnio utilizando definiciones operacionales, tales como las expuestas en el ICSD y DSM-IV, especificando que proporción de los encuestados satisfizo los criterios para llegar a un diagnóstico de trastorno de insomnio. Estos autores, en este estudio transversal incluyeron a un grupo de 25.579 personas de 15 años representativo de la población general de Francia, Reino Unido, Alemania, Italia, Portugal, España y Finlandia. Los participantes fueron entrevistados

en los hábitos del sueño y trastornos gestionados por el sistema Sueño-EVAL utilizando el DSM-IV y clasificaciones ICSD. Los resultados, a nivel de queja, dormir demasiado corto (20,2%), el sueño ligero (16,6%), y la insatisfacción del sueño global (8,2%) fueron reportados por el 37% de los sujetos. A nivel de los síntomas (dificultad para iniciar o mantener el sueño y el sueño no reparador al menos 3 noches por semana), el 34,5% de la muestra informó de al menos uno de ellos. En el nivel de criterio, (síntomas + consecuencias diurnas), el 9,8% de la muestra total informó tenerlos. A nivel de diagnóstico, un 6,6% llenó el requisito de DSM-IV para el diagnóstico positivo y diferencial. Sin embargo, muchos de los encuestados no cumplieron con los criterios de diagnóstico para la duración, la frecuencia y la severidad en las dos clasificaciones, por lo que se requieren medidas multidimensionales. La conclusión del estudio es que una proporción significativa de la población con problemas de sueño no encajan en la clasificación DSM-IV ni en la ICSD. Se necesitan más esfuerzos para identificar los criterios de diagnóstico y medidas dimensionales que conduzcan al diagnóstico de insomnio y de este modo proporcionar una clasificación más fiable, válida y clínicamente relevante (Ohayon & Reynolds, 2009).

Dohnt *et al* (2012), en su reporte "Insomnio y sus síntomas en los adolescentes: la comparación de los criterios de diagnóstico del ICSD-2 del DSM-IV". Contrasta la aparición de los síntomas del insomnio con casos de insomnio diagnosticados mediante criterios de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y la segunda edición de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-2) en una muestra de adolescentes australianos. Para ello, se recogieron datos de 384 adolescentes australianos representativas de entre 13-18 años (59% hombres). Durante el horario escolar, los adolescentes completaron una batería integral en cuestionario sobre los criterios de focalización insomnio y luego completaron un diario de sueño durante 7 días. Los resultados, los síntomas del insomnio se informaron con frecuencia por los adolescentes (por ejemplo, el 34,6% por las consecuencias diurnas relacionadas con el sueño frecuentes). La proporción de adolescentes que satisfacen los criterios de diagnóstico para el insomnio era mucho menor: 10,9% de los adolescentes fueron clasificados en general como Insomnio utilizando criterios ICSD-2, y el 7,8% fueron clasificados como insomnio primario de acuerdo con los criterios del DSM-IV. Según la ICSD-2, psicofisiológicamente el insomnio se observó en el 3,4% de los adolescentes. Los diagnósticos de insomnio no variaron según la edad, sexo, grado escolar, o el nivel socioeconómico. Al utilizar los criterios ICSD-2 para el insomnio en general, resultó en un número significativamente mayor de diagnósticos de insomnio que los que se hicieron con los criterios del DSM-IV para el insomnio primario ($p < 0,001$) y ICSD-2 insomnio psicofisiológico ($p < 0,001$). Concluyeron que estos resultados revelan que aproximadamente 3 adolescentes en el aula promedio de 30 es probable que se cumplan los criterios de diagnóstico para el insomnio, mientras que muchos más tendrán los síntomas del insomnio. Hubo diferencias significativas en las tasas de prevalencia, en función de cómo se definió el insomnio (Dohnt *et al*, 2012).

Roth *et al* (2011a), en su estudio investigaron las implicaciones de usar un tipo de clasificación en comparación con las otras clasificaciones. Incluyeron una encuesta epidemiológica de suscriptores del plan de atención médica administrada ($n = 10.094$), evaluados con el cuestionario breve insomnio, una escala validada clínicamente para generar diagnósticos según el DSM-IV-TR; Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10); y criterios de diagnóstico de investigación / criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, Segunda edición (RDC/ICSD-2). Haciendo un análisis de regresión examinaron las asociaciones de insomnio según los diferentes sistemas resumiéndolas en encuestas de 12 ítems con escalas de forma corta de la salud percibida y la utilidad de la salud. Los resultados de las estimaciones de la prevalencia del insomnio variaron ampliamente, desde un 22,1% para el DSM-IV-TR al 3,9% según los criterios del CIE-10. Aunque ICD insomnio se asoció significativamente con una peor salud percibida de DSM o RDC/insomnio ICSD, al usar criterios de DSM se encontraron los únicos casos con disminuciones significativas en la salud percibida.

Debido a su baja sensibilidad, el 66% de la disminución de la salud a nivel de la población asociada con el insomnio en general y el 84% de los casos clínicamente relevantes de insomnio en general fueron ignorados por los criterios de la CIE. El estudio concluyó que el insomnio es muy prevalente y se asocia con disminuciones sustanciales en la salud percibida. Aunque los criterios de la CIE definen un subconjunto más estrecho y más grave de los casos que con los criterios del DSM, tienen menos utilidad para detectar disminuciones en salud asociada con el insomnio, por lo que apoya el uso de los criterios más amplios del DSM (Roth *et al*, 2011).

Buysse y cols, reportaron "El uso clínico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño: resultados de una encuesta nacional" El objetivo de este estudio era determinar los patrones de utilidad y organización de la ICSD por los clínicos y otras clasificaciones". Una encuesta telefónica fue conducida por un médico a cada uno de los 206 centros del sueño acreditados por la Academia Americana de

Medicina del Sueño (AASM). Se realizaron análisis descriptivos y valoraciones sobre diferentes clasificaciones del sueño y se compararon con ANOVA y las pruebas post-hoc. Los resultados: los médicos de 230/251 (92%) de los centros contactados estuvieron de acuerdo en participar y se recolectaron los datos de 206/251 (82%). El ICSD fue utilizado por el 91,7% de los médicos para la toma de decisiones clínicas, pero en porcentajes más bajos para la facturación (cobro) o el mantenimiento de registros médicos. Características del ICSD relativos a las descripciones clínicas y diagnóstico diferencial se calificaron como más útiles. La clasificación de la Asociación de Centros de Trastornos del Sueño (ASDC) se calificó como más importante que la ICSD en organización y facilidad de uso. Los sistemas de ICSD y ASDC fueron calificados como más importantes que otras clasificaciones de trastornos del sueño en términos de organización, "ajuste" a los pacientes, y la facilidad de uso. La ICSD se utiliza ampliamente por los médicos, sobre todo para fines de diagnóstico y es preferida sobre los sistemas más generales de clasificación de los trastornos del sueño. Sin embargo, la calificaciones más favorables fueron para la clasificación de la ASDC en comparación con ICSD indicando el valor que los médicos dan a las clasificaciones fáciles de usar, orientadas a los síntomas (Buysse *et al*, 2003b).

En conclusión podemos decir que después de la gran aceptación de ICSD-2 al facilitar la aplicación en el contexto clínico, incluso en aquellas instituciones que por diversas razones no contaban con un Laboratorio de Sueño, dio a los médicos la posibilidad de efectuar un mejor diagnóstico del trastorno del sueño en el paciente enfermo, incluso sin contar con los estudios neurofisiológicos pertinentes, pero aumentando el número de casos diagnosticados a nivel mundial. La ICSD-3 no escapa a esta descripción. Su maniobrabilidad, uso, funcionalidad, aplicabilidad y practicidad previamente establecida se ha fortalecido y actualizado, facilitando el diagnóstico y manejo de todos aquellos pacientes que apenas décadas antes, no contaban con una atención médica en semiología que resolviera sus problemas y satisfaga sus necesidades.

La Academia Americana de Medicina del Sueño intentando alcanzar la excelencia en la atención de pacientes con trastornos del sueño, nos brinda esta clasificación revisada y actualizada que viene a ser aún más práctica, funcional, aplicable y de uso fácil, de un invaluable valor y un gran aporte al gremio médico dedicado al estudio de los trastornos del sueño.

Capítulo 5

Genética del Sueño y de los Trastornos del Sueño.

Prof. Dr. Javier Contreras Rojas

Universidad de Costa Rica
Departamento de Biología Molecular

✉ dr.javiercontreras@gmail.com

Introducción

El sueño es una conducta compleja y una necesidad biológica que permite restablecer las funciones físicas y psicológicas esenciales para un pleno rendimiento del organismo. A pesar de los recientes avances en neurociencias, la función y los mecanismos moleculares involucrados en el proceso del sueño y

sus trastornos siguen siendo poco comprendidos. Se trata de uno de los motivos de consulta observados más frecuentemente en atención primaria, lo cual lo convierte en un problema de salud pública. Cada vez son más numerosos los estudios genéticos realizados en familias empleando novedosas técnicas de genética molecular. La evidencia científica sugiere que las distintas fases del sueño, la variabilidad de rasgos fenotípicos observada entre individuos así como los trastornos específicos del sueño se encuentran regulados en múltiples niveles a través de factores genéticos y ambientales (Maret *et al*, 2005; Ambrosius *et al*, 2008; Sehgal & Mignot, 2011).

Al igual que sucede con la mayoría rasgos y trastornos de conducta, la compleja interacción entre el componente genético y el ambiente constituye un desafío tanto en la práctica clínica como en el estudio de las bases biológicas del sueño.

Hasta hace unas décadas, la mayoría de investigaciones se limitaban a algunas especies de mamíferos y aves. En ese entonces los mecanismos biológicos relacionados con el sueño se describían primordialmente a través de la actividad cerebral. Esto permitió el uso frecuente del electroencefalograma (EEG) el cual permitía obtener una caracterización fenotípica de la actividad eléctrica cerebral y sus alteraciones. No obstante, la medición de la actividad cerebral a través del EEG era difícil de obtener en otros organismos como peces, reptiles, anfibios e invertebrados.

Conjuntamente con el avance científico-tecnológico se introducen nuevos modelos fenotípicos relacionados con el mecanismo de sueño en otros organismos (por ejemplo estado cerebral tipo sueño).

La definición del estado cerebral tipo sueño se basó en los siguientes criterios:

- 1) Existencia de un estado de actividad cerebral reversible caracterizado por la ausencia de movimientos voluntarios;
- 2) Está controlado por el ciclo circadiano;
- 3) Existe evidente aumento del umbral de activación en respuesta a estímulos sensoriales;
- 4) Tiene un control homeostático que asegura el funcionamiento adecuado del organismo en general (Andretic *et al*, 2008).

Más recientemente se populariza el uso de técnicas de genética molecular que permite crear modelos animales con el fin de estudiar los mecanismos genéticos involucrados en la biología del sueño (Yokogawa *et al*, 2007; Andretic *et al*, 2008; Allada & Siegel, 2008; Raizen *et al*, 2008). Esto facilitó la transición de estudios restringidos a mediciones de actividad cerebral, al monitoreo directo de diversos fenotipos (tanto en actividad como en reposo) a través de genotipos específicos. Además del EEG existen otras mediciones biológicas, siendo las más frecuentemente estudiadas el registro de movimientos oculares y de la actividad eléctrica muscular. Los resultados obtenidos han permitido corroborar patrones de conducta específicos con la función de moléculas reguladoras del sueño identificadas en distintas especies. Las investigaciones genéticas en seres humanos se han basado principalmente en estudios de ligamiento y de asociación. A través de los estudios de ligamiento se ha buscado regiones genómicas (loci) las cuales tienen el potencial de albergar posibles genes implicados en los rasgos o trastornos del sueño. Los estudios de asociación permiten identificar variantes específicas (alelos) de genes que posiblemente participan en los mecanismos genéticos subyacentes del sueño y sus trastornos. Con el advenimiento de las nuevas técnicas de secuenciación genética y la disminución de costos metodológicos, actualmente se pueden realizar estudios a gran escala.

Factores genéticos del ritmo circadiano

Tanto el comportamiento como los procesos fisiológicos y bioquímicos de los organismos muestran una actividad rítmica durante las 24 horas del día. Si bien es cierto este comportamiento rítmico constituye

un reflejo y respuesta a cambios ambientales (por ejemplo luz o temperatura, entre otros), en ausencia de estímulos externos estos ritmos son capaces de continuar oscilando con una periodicidad cercana a 24 horas producto de un mecanismo endógeno de ritmicidad biológica. Los principales centros nerviosos con capacidad rítmica capaces de transmitir dicha información al resto del organismo son conocidos como relojes circadianos. En el cerebro, en la región ventral del hipotálamo anterior, se encuentran un par de núcleos llamados "núcleos supraquiasmáticos", situados por encima del quiasma óptico y que son el reloj circadiano principal en los mamíferos (Silver & Schwartz, 2005). El grupo de genes llamados CLOCK son los responsables del mecanismo de activación e inhibición de las neuronas del núcleo supraquiasmático. Dichos genes codifican la síntesis de proteínas citosólicas TIM (*timeless*) y PER (*period*) que se acumulan en forma progresiva en el citoplasma. Cuando estas proteínas alcanzan cierta concentración, cambian sus propiedades y son capaces de migrar al núcleo celular. Este proceso tarda alrededor de 12 horas. Una vez en el núcleo, estas proteínas se unen a sitios específicos del ARN, actuando como inhibidores de la transcripción de los mismos genes CLOCK, lo que reduce gradualmente la concentración de TIM y PER en el citoplasma. Finalmente pierden su afinidad por el segmento de ARN, lo que permite reiniciar el ciclo. Este complejo mecanismo molecular se encuentra regulado por factores de transcripción y procesos epigenéticos (Ko & Takahashi, 2006).

La evidencia del papel que juega el ritmo circadiano en la regulación del sueño ha permitido crear modelos mutantes con fenotipos específicos de sueño y comprender mejor la regulación homeostática de éste. Uno de los mecanismos circadianos más estudiado en eucariotas está conformado por una proteína cuya transcripción se autoregula en forma cíclica (Zheng & Sehgal, 2008).

El proceso genético y molecular mediante el cual se regula el sueño a través de dicha proteína puede variar entre organismos. A pesar de la evidencia actual aún no es claro si el efecto de algunos de los genes identificados es el resultado de dicho reloj circadiano o representa funciones independientes del ciclo. Franken y Dijk (2009) sugieren que los genes circadianos de los mamíferos no ejercen una función central (núcleo supraquiasmático) sino más bien en otras partes del cerebro (Franken & Dijk, 2009). Los estudios de expresión génica diferencial en distintas regiones del cerebro constituyen una útil herramienta para dilucidar esta interrogante.

Uno de los principales obstáculos al investigar la genética del ritmo circadiano, el sueño y los trastornos relacionados está constituido por la definición del fenotipo. La duración del período de sueño total durante la noche es considerado un fenotipo ambiguo. Esto explica en parte el poco éxito alcanzado mediante estudios de asociación de genoma completo (GWAS) así como la dificultad para replicar los hallazgos encontrados. En un tamizaje genómico realizado en familias con duración de sueño reducido se encontró una mutación en el dominio de hélice de la proteína DEC2 (represor transcripcional que reprime la actividad circadiana CLOCK/BMAL1) (He *et al*, 2009). El estudio de esta mutación en ratones transgénicos ha mostrado un aumento en el período de alerta (He *et al*, 2009) así como un efecto dominante en moscas transgénicas donde además DEC2 interactúa con otros genes de la actividad circadiana (Bode *et al*, 2011). Este resultado resalta el rol que juegan las proteínas del ciclo circadiano en la regulación del sueño. Xu *et al.*, (2005) encontró que el síndrome de fase de sueño adelantada es causado por mutaciones en genes del ritmo circadiano (Xu *et al*, 2005). Sujetos autosómicos dominantes para este síndrome presentan arquitectura de sueño normal pero una tendencia a despertarse y dormirse temprano. Estos pacientes presentan mutación en el gen *PER2* (además de fosforilación defectuosa de su proteína) junto con mutaciones en el gen de la Casein Kinasa 1 (*CK1 δ*) lo que también está en concordancia con lo observado en modelos animales (Mignot & Takahashi, 2007). Los genes *PER1*, *PER2* y *PER3* (*Period circadian protein homolog 1, 2 y 3*) pertenecen a la familia de genes *period*, que codifican para elementos relacionados con el ritmo circadiano. La fosforilación de estos componentes determina la tasa de acumulación de la proteína, así como su distribución en la célula y su degradación, marcando las diferentes fases del reloj biológico. Los estudios futuros deberán hacer uso de técnicas modernas de genética molecular (por ejemplo secuenciación del exoma, secuenciación del genoma completo) en individuos pertenecientes a pedigrees con fenotipos extremos.

Factores genéticos del sueño

La combinación de distintos marcadores electroencefalográficos en modelos genéticos de animales ha permitido adquirir un mayor conocimiento sobre las bases genéticas del sueño y sus distintos mecanismos regulatorios (Chen *et al*, 2013a; Griffith, 2013; van Alphen *et al*, 2013). Estudios en ratones han demostrado que la distribución y duración del sueño MOR y fases III y IV del sueño no-MOR están genéticamente determinadas (Tafti, 2009). Diferencias genotípicas en dichos ratones han permitido identificar variaciones del sueño como por ejemplo: fragmentación en patrón de sueño, inicio y duración del período de reposo así como respuestas específicas ante la privación del sueño (El Helou *et al*, 2013).

El análisis de locus de rasgo cuantitativo (QTL) se basa en el análisis del desequilibrio debido al ligamiento físico entre marcadores moleculares y rasgos cuantitativos (fenotipos que varían en el grado y pueden ser atribuidos a efectos poligénicos, es decir, productos de dos o más genes, y su entorno). Un locus de rasgos cuantitativos está constituido por segmentos de ADN que contiene a los genes que subyacen a un carácter cuantitativo. Aunque se trata de un enfoque ampliamente utilizado, la detección de un QTL no necesariamente constituye evidencia suficiente para explicar la base genética de rasgos cuantitativos. Se requiere conocer las identidades de todos los genes que lo definen, las tasas de mutación de esos loci, los genes que afectan el fenotipo dentro y entre poblaciones, y dentro de especies, los mecanismos de acción de los genes y el papel de las marcas o impresiones genómicas (*genomic imprinting*) que afectan la expresión génica. Características específicas del EEG en ratones han sido asociadas con deficiencias enzimáticas en el metabolismo de ácidos grasos de cadena corta. Dicho hallazgo fue identificado mediante análisis de QTL y estudios de mapeo en ratones endocriados pertenecientes a una misma cepa (El Helou *et al*, 2013). Se observó que la potencia de las ondas lentas después de un periodo de privación de sueño está bajo control de una región genómica localizada en el cromosoma 13. Dicha región se denomina *Dps1* y alberga el gen *Homer1*. Dicho locus explica más del 50% de la varianza genética observada en las fases III y IV del sueño no-MOR (Mackiewicz *et al*, 2008). En humanos, la variación del gen *PER3* está asociada con distintos marcadores electroencefalográficos durante el sueño, obtenidos después de periodos de privación del sueño (Viola *et al*, 2007). Dicho polimorfismo apoya lo expuesto por varios investigadores quienes afirman que los genes del ciclo circadiano están involucrados en la homeostasis del sueño y es consistente con estudios realizados en ratones y en *Drosophila melanogaster* (Mignot, 2008).

Componentes genéticos del sueño en humanos

Aunque la topografía del EEG durante el sueño varía entre personas (De Gennaro *et al*, 2008), dicha medición ha demostrado ser una de las características con mayor heredabilidad (Barclay & Gregory, 2013; Hublin *et al*, 2013). Sin embargo, algunos estudios que se han hecho en gemelos monocigóticos con diferencia significativa en su índice de masa corporal han mostrado características del sueño particularmente distintas. Aquellos con sobrepeso roncan y presentan mayor actividad física durante el sueño que sus gemelos delgados. Estos hallazgos ilustran como la expresión del sueño está influenciada tanto por componentes genéticos como ambientales.

Los genes con mayor evidencia en cuanto a su papel en las características del EEG durante el sueño son: *deaminasa de adenosina (ADA)* (Rétey *et al*, 2005) y *PERIOD3 (PER3)* (Viola *et al*, 2007). Individuos heterocigotos para la variante alélica del gen *ADA* (*ADA* 22G/A) presentan mayor actividad en el EEG durante el sueño no-MOR ($p < 0.001$) y mayor duración de la fase IV ($p = 0.02$) en comparación con sujetos cuyo genotipo es 22G/G (Rétey *et al*, 2005). Esto sugiere que el polimorfismo *ADA* 22G→A modula tanto la duración de las fases de ondas lentas como la intensidad del sueño en general. Un polimorfismo en el número de repeticiones en tándem (VNTR) localizado en la región codificante del gen *PER3* también ha sido relacionado con patrones específicos del EEG durante el sueño (Viola *et al*, 2007). Sujetos homocigotos para la repetición larga, *PER3*^{5/5}, presentan menor latencia de sueño ($p < 0.005$) y mayor duración total de sueño ($p = 0.006$) en comparación con los que tienen el alelo corto (*PER3*^{4/4}). El EEG de individuos *PER3*^{5/5} también muestra aumento en el sueño no-MOR en el rango de ondas lentas y aumento del sueño MOR en el rango de ondas theta y alfa en comparación con sujetos *PER3*^{4/4} ($p < 0.05$) (Viola *et al*, 2007). Debido a diferencias poblacionales y características propias de la metodología empleada, algunos autores sugieren un análisis cauteloso de dichos resultados y subrayan la necesidad de replicar dichos estudios en muestras de mayor tamaño (Barclay & Gregory, 2013).

Factores genéticos de los trastornos del sueño

Se ha observado un componente genético tanto para los rasgos del mecanismo del sueño como para los trastornos específicos del sueño, principalmente la narcolepsia, el insomnio, la hipersomnia diurna, síndrome de apnea obstructiva del sueño y algunas parasomnias (por ejemplo los terrores nocturnos, el sonambulismo y la somniloquía).

El sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*) está conformado por varios genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6. Dichos genes codifican los aloantígenos que se expresan en la superficie de las células implicadas en el rechazo de trasplantes heterólogos; por ello se les conoce como genes y antígenos de histocompatibilidad. Existe evidencia que relaciona la región HLA clase II del complejo de histocompatibilidad (HLA-DQ6 (DQB1*0602), HLA-DQA1*0102 y HLA-DR15 (DRB1*1501)), con un incremento en la susceptibilidad para sufrir narcolepsia (Miyagawa *et al*, 2008). Dicho trastorno se asoció inicialmente con el antígeno HLA-DR en un 85-98% de los pacientes. Actualmente, se ha establecido una

asociación del 12-48% entre la narcolepsia y el HLA-DQ, el alelo B1*0602. Los pacientes con el alelo HLA-DQB1*0602 presentan en el hipotálamo lateral la mayor pérdida de orexinas (hasta un 92,5%) y sufren ataques catapléjicos con la risa (Reiss *et al*, 2008).

Cuadro 5.1. Genes estudiados según trastorno de sueño.

Trastorno	Gen (cromosoma)
Insomnio familiar fatal	<i>PRNP</i> (20) (Araújo, 2013; Tian <i>et al</i> , 2013)
Narcolepsia	<i>HLA</i> locus (6p) (Miyagawa <i>et al</i> , 2008) <i>CPT1B/CHKB</i> (22q) (Miyagawa <i>et al</i> , 2008) <i>TRA@</i> (14q) (Hallmayer <i>et al</i> , 2009) <i>P2RY11</i> (19) (Kornum <i>et al</i> , 2011)
Síndrome de piernas inquietas	<i>BTBD9</i> (6p) (Steffanson <i>et al</i> , 2007; Winkelman <i>et al</i> , 2007) <i>PTPRD</i> (9q) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>MEIS1</i> (2p) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>MAP2K5/LBXCOR1</i> (15q) (Schormair <i>et al</i> , 2008) <i>nNOS</i> (12q) (Winkelmann <i>et al</i> , 2008b) <i>MAO-A, MAO-B</i> (Xp) (Kang <i>et al</i> , 2010) <i>Neurotensin</i> (12q) (Desautels <i>et al</i> , 2004) <i>MUPP1</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>SLC1A1</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>KCNV2</i> (9p) (Chen <i>et al</i> , 2004) <i>RLS1</i> (12q), <i>RLS2</i> (14q), <i>RLS3</i> (9p), <i>RLS4</i> (2q), <i>RLS5</i> (20p) (Parish, 2013) <i>ABCC9</i> (12p) (Parsons <i>et al</i> , 2013)
Apnea Obstructiva del Sueño	<i>TNFA-rs1800629</i> (6p) (Varvarigou <i>et al</i> , 2013) <i>ApoE4</i> (19q) (Palmer <i>et al</i> , 2004) <i>NOS1, NOS3</i> (12q) (Chatsuriyawong <i>et al</i> , 2013) <i>EDN1, EDN2, EDN3</i> (6) (Chatsuriyawong <i>et al</i> , 2013)
Sueño reducido	<i>DEC2</i> (12q) (He <i>et al</i> , 2009)
Síndrome de fase del sueño adelantada	<i>HPER2</i> (2q) (Winkelman <i>et al</i> , 2007)
Síndrome de fase del sueño retrasada	<i>hPER3</i> (1p) (Pereira <i>et al</i> , 2005)
Sonambulismo	<i>HLA-DQB1</i> (6p) (Alaez <i>et al</i> , 2008)
Síndrome de Kleine-Levin	<i>DQB1</i> (6p) (Miglis & Guillemineault, 2014)

A pesar de que el insomnio es el trastorno del sueño más frecuente y que hay diferentes causas que lo generan, los factores genéticos han sido poco estudiados. Basta *et al.*, afirma que los sujetos con rasgos de personalidad ansiosa padecen insomnio con mayor frecuencia (Basta *et al*, 2007). Estudios en *Drosophila melanogaster* han identificado el gen *sleepless* el cual codifica para una proteína anclada a la membrana por medio de glucosilfosfatidilinositol. La ausencia de esta proteína induce una reducción en el sueño (Koh *et al*, 2008).

El insomnio familiar fatal es una enfermedad rara que se transmite de manera autosómica dominante. Se asocia a errores en el metabolismo de proteínas denominadas priones. Estas proteínas pueden presentar mutaciones puntuales en las posiciones 129, en donde se encuentra una metionina o valina, y 178, en donde se halla una asparagina. Aquellos sujetos que tienen valina en la posición 129 y asparagina en la 178 muestran muerte neuronal y gliosis en la corteza cerebral, y desarrollan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, mientras que quienes tienen una metionina en la posición 129 y una asparagina en la 178 muestran muerte neuronal y gliosis en el tálamo y desarrollan insomnio familiar fatal (Tian *et al*, 2013).

El síndrome de piernas inquietas se caracteriza por disestesias o parestesias en miembros inferiores y ha sido relacionado con loci ubicados en varios cromosomas (2q, 2p, 6p, 9p, 12q, 14q, 15q y 20p13) (Pichler *et al*, 2006; Winkelmann *et al*, 2007; Schormair *et al*, 2008). El cuadro 5.1 resume algunos de los genes candidatos mayormente estudiados en este trastorno.

En cuanto a la duración total del sueño existen estudios que relacionan el gen *ABCC9* no solo con la duración del sueño sino también con enfermedades cardiovasculares y diabetes. Dicho gen codifica para

la proteína SUR2, que regula el paso de potasio en la membrana celular por lo que se considera un sensor del metabolismo en la célula. Según el estudio realizado en más de 10.000 personas alrededor de Europa, los portadores del polimorfismo rs11046209 de dicho gen necesitan más horas de sueño por noche (Parsons *et al*, 2013).

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno con un importante componente hereditario. Sin embargo, existen grandes dificultades para definirlo como una enfermedad genética ya que aunque se trata de una patología muy prevalente, muestra gran complejidad clínica en la que influyen múltiples factores de desarrollo y del medio ambiente (Sleiman & Hakonarson, 2011). Debido a la dificultad para definirla clínicamente se han descrito tres grupos de factores asociados a AOS: 1) obesidad y síndromes metabólicos, 2) anatomía craneofacial y de la vía aérea, 3) control del sueño y el ritmo sueño-vigilia (Young *et al*, 2004).

Los genes candidatos para AOS incluyen fundamentalmente genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en las alteraciones de la vía aérea, en el control ventilatorio y en la concentración de las citoquinas plasmáticas (Bidaki *et al*, 2012). En el cuadro 5.1 se citan algunos de los genes candidatos más ampliamente estudiados en este síndrome. Diversos estudios han demostrado que una alteración en los neuropéptidos hipocretina/orexina son la causa de alteraciones en la regulación del sueño (Grimaldi *et al*, 2014). Uno de los factores genéticos fundamentales implicados en la obesidad es la leptina sérica (Luan *et al*, 2014). Esta hormona, a través de la codificación de otros factores, está involucrada también en la regulación del apetito y el consumo energético. Es importante señalar que los factores genéticos que influyen en la predisposición al AOS son diferentes según los diversos grupos étnicos. La población afroamericana tiene mayor prevalencia de AOS, éste es más severo y está acompañado de mayor morbilidad cardiovascular (Fülöp *et al*, 2012).

Cuadro 5.2. Mecanismos epigenéticos relacionados con los trastornos del sueño.

Mecanismo	Descripción	Trastorno	Anomalía
Metilación de ADN	Modificación covalente de los residuos de citosina los cuales participan en programas genómicos complejos (inactivación del cromosoma X, impronta genómica, reparación de ADN, regulación transcripcional, estabilidad genómica).	Narcolepsia	Mutación del gen de la metiltransferasa 1 (Winkelmann <i>et al</i> , 2012).
		AOS pediátrica	Metilación errónea del ADN en box P3 (FOXP3) (Kim <i>et al</i> , 2011).
Modificación post-transduccional de histonas y remodelado de cromatina	Modificación de las proteínas histonas, nucleosomas y demás factores encargados del empaquetamiento y del acceso de otras moléculas (ARNs, proteína de unión al ADN, factores de transcripción) al ADN.	Síndrome de Kleefstra (despertar nocturno, parasomnias, hipersomnia diurna)	Haploinsuficiencia de la histona-lisina N-metiltransferasa 1 (Kleefstra <i>et al</i> , 2006).
Regulación de ARN no codificante	Moléculas de ARN con diversas funciones (regulación del proceso de modificación de histonas, remodelado de la cromatina, procesos transcripcionales y postranscripcionales, estabilidad y transporte de otros factores moleculares).	Insomnio tardío	Alelo T del rs76481776 en pre-miR-182 (Saus <i>et al</i> , 2010).

Estudios en gemelos muestran que cuando un gemelo monocigótico tiene terrores nocturnos, la probabilidad de que el otro los tenga también es del 45%, mientras que en los gemelos dicigóticos es del 21%. Valores parecidos se determinaron para la somnolencia. Por su parte, se ha estimado que el sonambulismo tiene un 80% de influencia genética en hombres y un 36% en mujeres. El sonambulismo ha sido asociado a un polimorfismo de nucleótido único presente en el alelo HLA-DQB1*05. Este SNP lo asemeja al trastorno conductual del sueño MOR, que se asocia al alelo HLA-DQW1, y a la narcolepsia, que se asocia al alelo HLA-DQB1*0602. En un estudio de 492 gemelos monocigóticos y 284 dicigóticos se encontró que el ronquido es más frecuente en parejas de monocigóticos (Prospero-García *et al*, 2009).

Varios genes relacionados con el reloj biológico han sido relacionados con fases del sueño adelantadas o retrasadas. Las personas con síndrome familiar de fase adelantada presentan una mutación en la quina I de la caseína, que fosforila al *Per2* (Xu *et al*, 2005). En el síndrome familiar de fase retrasada la melatonina tiene una función importante, ya que el ciclo de esta hormona sufre un retraso en estos sujetos. La arilalquilamina N-acetiltransferasa (enzima que participa en la síntesis de la melatonina) es responsable de la oscilación diaria de los niveles de esta hormona (Zewilska *et al*, 2009). Aunque inicialmente

se propuso que los genes codificantes para esta enzima podrían tener un papel importante en este síndrome, durante la última década no se logró obtener evidencia científica que apoye dicha hipótesis.

Existe un grupo de alteraciones del sueño que se presentan como consecuencia de los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica sobre el sistema sueño-vigilia. Entre los síntomas más frecuentes están insomnio, hipersomnias, parasomnias, o una combinación de todos ellos. Así por ejemplo, pacientes con diabetes suelen presentar alta incidencia de trastornos del sueño y personas con períodos cortos de sueño tienen más tendencia a la obesidad lo cual sugiere que la ocurrencia de un proceso fisiológico influye al otro (Adamantidis & de Lecea, 2008). Aunque se conoce poco sobre la conexión molecular de ambos procesos existe investigación activa utilizando modelos animales. En condiciones de inanición, *Drosophila melanogaster* aumenta su actividad física suprimiendo el sueño lo cual les permite buscar alimento. La supresión del sueño ocurre en parte por actividad de las proteínas CLK y CYC. Mutantes de *Drosophila melanogaster* para *Clk* y *cyc* presentan disminución del sueño aún en condiciones normales pero son incapaces de suprimir el sueño cuando se encuentran en inanición (Keene *et al*, 2010). Así mismo, mutantes para los genes *Clk* y *cyc* muestran déficit en el sueño como respuesta a estrés metabólico (Thimman *et al*, 2010).

La fibromialgia se asocia frecuentemente a insomnio pero también las personas sanas experimentan la aparición de dolor y fatiga a los pocos días de no descansar bien por la noche. En el caso de la fibromialgia se pueden observar alteraciones polisomnográficas del estadio 4 (no-MOR) por intrusión de ondas alfa (Rizzi *et al*, 2004). Se ha insinuado que, dada la comorbilidad entre fibromialgia y trastornos anímicos, una misma base genética común podría subyacer en ambos (Arnold *et al*, 2004).

Epi genética de los trastornos del sueño

El ciclo circadiano está conformado por el marcapaso circadiano localizado en el núcleo supraquiasmático de donde controla importantes procesos fisiológicos. Los estudios de genética molecular más recientes proponen la existencia de factores epigenéticos involucrados en esta compleja red (Qureshi & Mehler, 2014). Los mecanismos epigenéticos identificados son responsables de múltiples funciones a través de la regulación transcripcional (por ejemplo terminación transcripcional) y postranscripcional (empalme alternativo, poliadenilación, metabolismo del ARNm); sin embargo se requiere de futuras investigaciones para dilucidar tan compleja red de interacciones. En el cuadro 5.2 se citan los principales mecanismos epigenéticos estudiados en los distintos trastornos de sueño.

Conclusiones

Los trastornos del ritmo circadiano son patologías poco conocidas, pero que afectan significativamente la calidad de vida de un grupo importante de pacientes. La identificación de los componentes genéticos implicados en la biología del ritmo circadiano, el mecanismo del sueño y sus trastornos permitirá una mayor comprensión de los fenómenos regenerativos del organismo así como un manejo más oportuno de los trastornos del sueño.

Los distintos estudios citados permiten comprender la participación del componente genético en el ritmo circadiano, el sueño (su homeostasis y arquitectura) y los trastornos del sueño. Sin embargo, no se puede minimizar el hecho de que el medio ambiente también tiene una función crucial en la expresión del sueño. La interacción de los genes con el medio es lo que permite el desarrollo de estrategias adaptativas. El sueño es una estrategia no aprendida el cual está originalmente determinado por el genoma. Los organismos aprenden a expresarlo en los momentos más convenientes según las necesidades de sobrevivencia.

Otra opción terapéutica son los **sedantes antidepresivos**. La doxepina a dosis de 3-6 mg fue aprobada recientemente por la FDA para su uso en insomnio. Otros antidepresivos utilizados por sus efectos anticolinérgicos y antihistaminérgicos son la amitriptilina y la trazodona. El uso más apropiado para este tipo de medicamentos es para pacientes que experimentan insomnio a corto plazo y su acción se ve altamente beneficiado cuando estos se combinan con la terapia conductual. Una opción tradicional son algunos **anti-histamínicos** y más opciones recientes son medicamentos neuromoduladores como la **pregabalina**.

Es imperativo que el médico identifique y trate el insomnio con un enfoque integral, no olvidando que la finalidad del tratamiento del insomnio es otorgarle al paciente la calidad de vida que este gozaba antes del insomnio.

Capítulo 6

¿No podrá siquiera conciliar el sueño un breve rato, el escaso que falte para el alba? Considérase la única desgracia, desconsolada, naufraga en el océano de la noche. ¡Dichosos quienes duermen!

¿y quiénes pueden dejar de dormir en el pueblo, tranquilas las conciencias? La obsesión de dormir ahuyentaba las esperanzas del sueño. Ella sola, por su pecado, era la única que sufría el martirio de no pegar los ojos en toda la noche. La carne se rindió al sueño en el filo del alba”.

Agustín Yañez

Insomnio.

Profa. Dra. Reyna M. Durón ^{a, b}

Prof. Dr. Fernando Valerio ^{c, d}

Dr. Tulio Bueso Aguilar ^{c, e}

- ^a CLINICA DE ESPECIALIDADES Y NEUROCENTRO.
Torre Metrópolis # 1, 7° Piso, Of. 10703.
Bldv. Suyapa, frente a Emisoras Unidas
Tegucigalpa, Honduras.
- ^b Neuróloga, Epileptóloga, Neurofisióloga.
- ^c Hospital CEMESA - Unidad de Medicina de Sueño
Col. Altamira, Blvd. del Sur
Consultorio # 51, Planta 3
San Pedro Sula, Honduras
- ^d Medicina Interna, Medicina Crítica e Intensiva,
Medicina del Sueño, Neumología, Ecocardiografía.
- ^e Medicina general



reynaduron2002@yahoo.com

Hace más de dos milenios Hipócrates escribió: “El sueño y la vigilia cuando no se moderan, constituyen enfermedad.” Solamente hace un par de décadas la medicina catalogaba al paciente con trastorno del sueño en dos categorías: el que padecía de insomnio y el somnoliento. Al primero se le saturaba de barbitúricos y al segundo se le activaba con anfetaminas.

El insomnio es una condición clínica común que resulta en costos y morbilidad significativos. Insomnio se define como dificultad reiterativa para iniciar el sueño, mantenerlo, consolidarlo y la calidad del mismo a pesar de contar con el tiempo y oportunidad adecuado, resultando en afectación de la calidad de vida de una persona. El sueño es un complejo estado, reversible, que es activamente generado por sistemas neuronales específicos, y se caracteriza por quiescencia conductual y una respuesta disminuida a los estímulos externos, lo cual no se alcanza cuando ocurre el insomnio (Borbély & Achermann, 1999; AASM, 2005; Altwood, 2007).

En el estado de vigilia los neurotransmisores involucrados son: histamina (producida por células histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar), norepinefrina (producida en el locus ceruleus), serotonina (producida en el núcleo dorsal del rafe), dopamina (producida en el área ventral tegmental) y acetilcolina (producida en las neuronas colinérgicas en el prosencefalo basal). El equilibrio está dado por un sistema inhibitorio del estado de vigilia y promotor del sueño. El hipotálamo anterior incluye el núcleo pre óptico ventrolateral, que contiene ácido gama-amino butírico (GABA) y el péptido galanina, los cuales inhiben y promueven el sueño. Estos se proyectan hacia el núcleo tuberomamilar y las regiones excitadoras del tallo cerebral para inhibir la vigilia (Borbély & Achermann, 1999).

Un mecanismo de suma importancia en la regulación del sueño es el mediado por la melatonina, un tratamiento comúnmente utilizado en insomnio. El núcleo supraquiasmático es afectado por el ambiente externo del ser humano mediante los ciclos de luz y oscuridad. Las células ganglionares de la retina transmiten señales de luz por vía del tracto retino-hipotalámico y así estimulan el núcleo supraquiasmático, el cual mediante proyecciones multisinápticas estimula la glándula pineal para la producción de melatonina. El aumento en la producción de melatonina durante la noche empieza entre 8:00 y 10:00 pm y alcanza un pico entre 2:00 y 4:00 am. (Czeisler *et al*, 2000)

EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL Y CENTROAMERICANA

Cuadro 6.1.:
Diagnóstico diferencial en insomnio crónico.
(Buysse *et al*, 2003a).

- I. Trastornos psiquiátricos:
Depresión.
Ansiedad.
Abuso de sustancias.
Estrés post-traumático.
- II. Condiciones neurológicas:
Enfermedades neurodegenerativas: Enf. de Alzheimer, Enf. de Parkinson, etc.
Neuropatías periféricas.
Ictus.
Tumores cerebrales.
Síndromes cefalálgicos.
Insomnio familiar fatal.
- III. Condiciones médicas:
Pulmonares:
EPOC.
Asma bronquial.
Trastornos respiratorios del sueño.
Reumatológicas:
Artritis.
Fibromialgia.
Dolor crónico.
Cardiovasculares:
Insuficiencia cardíaca.
Enfermedad coronaria aguda.
Angina nocturna.
Hipertensión arterial.
Endocrinológicas:
Hipertiroidismo.
Urinarias:
Nicturia.
Gastrointestinales:
Reflujo gastroesofágico
Diabetes.
Cáncer.
Menopausia.
SIDA.
Síndrome de fatiga crónica.
- IV. Medicamentos:
Estimulantes del SNC.
Broncodilatadores.
Antidepresivos.
Beta-bloqueadores.
Glucocorticoides.
- V. Otros trastornos del sueño:
Síndrome de piernas inquietas.
Trastornos del ritmo circadiano:
Síndrome de fase de sueño retrasada.
Síndrome de fase de sueño adelantada.

El insomnio se considera como el trastorno del sueño más común. Aproximadamente un 15-25% de los pacientes que consultan en un centro especializado de sueño reciben el diagnóstico de insomnio crónico. La prevalencia es mayor en mujeres, personas de tercera edad y de mediana edad, trabajadores de turnos nocturnos, y/o que padezcan condiciones médicas o psiquiátricas. En el adulto joven la dificultad para iniciar el sueño es lo más frecuente, a diferencia del adulto mayor y la tercera edad que el problema radica en mantener el sueño (Buysse *et al*, 2003a) Por lo tanto, el insomnio debe tomar en cuenta una variada serie de diagnósticos diferenciales (Cuadro 6.1).

Una encuesta en pacientes de atención primaria encontró que el 69% presentaba insomnio (Shochat *et al*, 1999). En Inglaterra una encuesta a nivel nacional asoció las siguientes condiciones con insomnio (Calem *et al*, 2012):

- Género femenino
- Edad avanzada
- Bajo nivel educativo
- Depresión
- Desempleo
- Viudez, divorcio

PREVALENCIA EN POBLACIÓN

A pesar de la alta prevalencia del insomnio, en un estudio norteamericano se demostró que solo el 5% de las personas con insomnio crónico visito su médico para específicamente discutir su insomnio. Solo el 26% discutió su insomnio durante una visita médica por otro problema (Ohayon 2002). En los Estados Unidos en el año 2002 se estimó que se prescribieron más de 27 millones de recetas para hipnóticos, por un valor aproximado de \$1.2 billones. Ese mismo año un número similar de agentes no hipnóticos para tratamiento de insomnio se prescribió, siendo el de más alta prescripción la trazodona. Un estimado del costo total del tratamiento del insomnio en los Estados Unidos revelo que este alcanza la cifra de los \$14 billones (Walsh & Engelhardt, 1999).

En el conocimiento de los autores, el único estudio de prevalencia centroamericano se hizo en población hondureña con metodología casa por casa en una zona escogida al azar en la Colonia Kennedy de Tegucigalpa, Honduras (Duron *et al*, en preparación). La muestra fue de 279 habitantes, tomando todos los grupos de edad viviendo en la zona. Las personas con respuestas positivas en la encuesta de tamizaje fueron evaluadas en una segunda etapa mediante un cuestionario diseñado para diagnosticar trastornos de sueño en base a la historia clínica y los criterios de la Clasificación Internacional

de Trastornos de Sueño. Además se administró un cuestionario para detectar depresión y ansiedad según criterios del DSM-IV.

Se encontró que 15.4% de toda la población tenía alguna queja sobre molestias de sueño crónicas (prevalencia de 13.9% en hombres y 16.6% en mujeres). La prevalencia de trastornos específicos fue encabezada

por el insomnio 9.6% (Figura 6.1). Solo 30% de todos los afectados por cualquier trastorno estaban bajo tratamiento médico y 23% estaba tomando algún medicamento el día del estudio. El 9% cumplió criterios para dependencia de benzodiacepinas y el 63% tenía criterios de depresión crónica moderada o severa. El 40% de los afectados refirió que su problema de sueño interfería con su vida normal diaria.

FRECUENCIA EN SERIE CLÍNICA

En un estudio piloto de 261 pacientes que acudieron por sufrir de insomnio a la clínica de trastornos del sueño en la ciudad de San Pedro Sula, Honduras el 63% de los consultantes eran del sexo masculino y el 37% eran del sexo femenino (Valerio & Bueso-Aguilar, en preparación). Como se observa en la Figura 6.2, los pacientes que acusaron insomnio presentaban en su mayoría dificultad para dormirse en 15 minutos o menos. Otras quejas fueron los despertares nocturnos frecuentes, ansiedad y dolor que condi

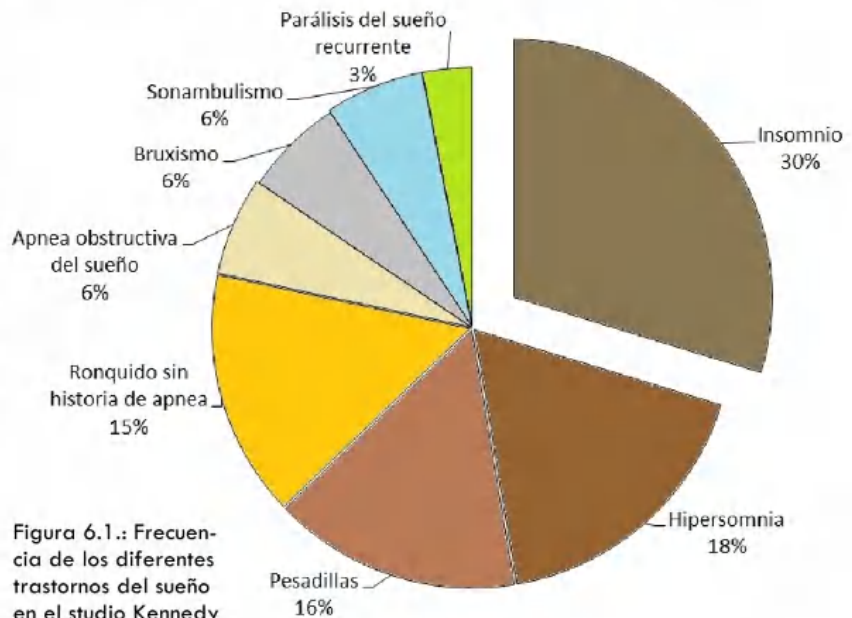
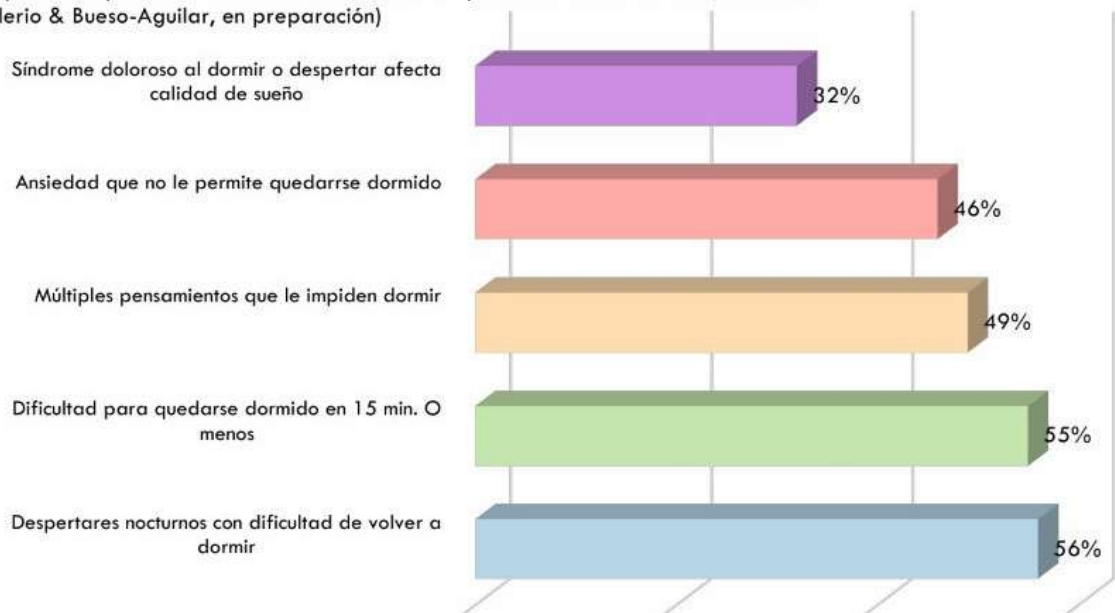


Figura 6.1.: Frecuencia de los diferentes trastornos del sueño en el estudio Kennedy (Honduras). (Durón et al, en preparación)

Figura 6.2.: Quejas de los pacientes con insomnio en el estudio piloto en San Pedro Sula, Honduras (Valerio & Bueso-Aguilar, en preparación)



De los 261 pacientes con insomnio se identificaron 153 (58.6%) con trastornos respiratorios del sueño, es decir, la dificultad respiratoria de base era la causa de insomnio. La Figura 6.3 muestra las comorbilidades. Se observó que era frecuente que los pacientes tuvieran dos o más padecimientos del sueño al mismo tiempo.

ETIOLOGIA DEL INSOMNIO.

Por su causa, el insomnio puede ser clasificado en primario y secundario.

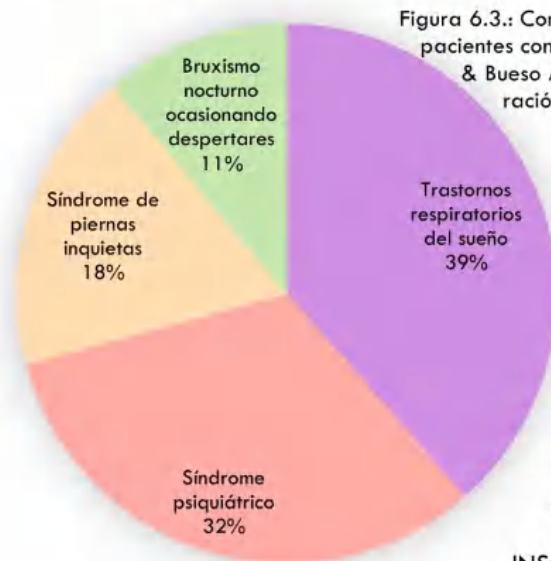


Figura 6.3.: Comorbilidades en pacientes con insomnio (Valerio & Bueso Aguilar, en preparación).

INSOMNIO PRIMARIO

No existe causa médica, ambiental, tóxica, farmacológica o conductual demostrable. En este grupo están los trastornos primarios del sueño que causan insomnio como el síndrome de piernas inquietas y los trastornos del ritmo circadiano.

Aún se investiga sobre mutaciones en diferentes genes circadianos que podrían estar involucrados en el insomnio familiar. La forma genética más conocida aunque no tan frecuente es el Insomnio Familiar Fatal (IFF) es una enfermedad neurológica hereditaria causada por priones. Tiene herencia autosómica dominante y se asocia específicamente a una mutación en el gen PRNP (gen de proteína prion). Esta enfermedad se presenta entre los 50 y 60 años y los síntomas son devastadores.

Aún se investiga sobre mutaciones en diferentes genes circadianos que podrían estar involucrados en el insomnio familiar. La forma genética más conocida aunque no tan frecuente es el Insomnio Familiar Fatal (IFF) es una enfermedad neurológica hereditaria causada por priones. Tiene herencia autosómica dominante y se asocia específicamente a una mutación en el gen PRNP (gen de proteína prion). Esta enfermedad se presenta entre los 50 y 60 años y los síntomas son devastadores.

INSOMNIO SECUNDARIO

Se asocia a condiciones médica neurológicas y no neurológicas, conductuales, sistémicas, tóxicas y farmacológicas. Es de suma importancia reconocer que el insomnio puede representar un signo de una condición médica de base, Dentro de las más comunes asociadas con insomnio están: dolores crónicos (artritis, cáncer), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica, por nicturia en la hipertrofia prostática benigna, fibromialgia, trastornos neurológicos (enfermedad de Parkinson, migrañas).

Una causa de insomnio la cual no debe pasar por alto al momento de un minucioso interrogatorio, es la mala higiene para dormir. Una inadecuada higiene del sueño se evidencia por la presencia de al menos uno de los siguientes:

- Uso rutinario de productos que contienen alcohol, nicotina o cafeína, especialmente en el periodo que precede a la hora de dormir
- Uso frecuente de la cama para otras actividades además de dormir (por ej. Ver televisión, leer, estudiar, comer)
- Realizar actividades mental o físicamente estimulantes en el periodo antes de dormir
- No mantener un ambiente cómodo para dormir

FISIOPATOLOGÍA DEL INSOMNIO

MODELOS-PSICOLÓGICOS CONDUCTUALES Y NEUROCOGNITIVOS DEL INSOMNIO

Se han propuesto varios modelos para explicar la génesis del insomnio (Spielman *et al*, 1987; Buysee *et al*, 2011). El modelo de **diátesis-estrés** propuesto por Spielman y colegas, más comúnmente conocido como el modelo "3-P", describe predisponentes, precipitantes, y perpetuar los factores relevantes para el desarrollo y mantenimiento del insomnio (Figura 6.4). Este modelo es útil en la práctica para identificar blancos potenciales de tratamiento y permite un enfoque integrado y flexible del insomnio.

El insomnio transitorio puede presentarse en cualquier individuo, el insomnio crónico aparentemente solo se desarrolla en un grupo de individuos los cuales presentan una predisposición inherente al insomnio (Drake &

Roth, 2006). Según este modelo, los factores predisponentes pueden provocar insomnio ocasional agudo. Si se producen malos hábitos de sueño u otros factores perpetuantes se presentan, el insomnio se torna crónico y persistirá aunque el factor precipitante se remueva.

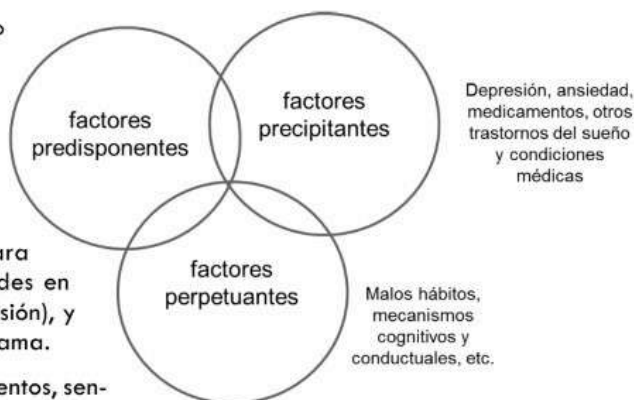
Otros ejemplos de factores precipitantes en individuos que ya poseen una alta vulnerabilidad, pueden ser la depresión, ansiedad, medicamentos, otros trastornos del sueño y condiciones médicas (Morin *et al*, 2003; Schweitzer, 2005; Schutte-Rodin *et al*, 2008; AASM, 2014). Sin importar cuál fue el precipitante del insomnio, los mecanismos cognitivos y conductuales son generalmente aceptados como los causantes de la perpetuación del insomnio. El individuo se torna obsesivo sobre el tiempo de sueño, la calidad e intenta de manera infructuosa conciliar el sueño. Lo cual se vuelve en un ciclo vicioso en el cual cuando el paciente más intenta dormir, se vuelve más agitado, y la calidad y cantidad de sueño disminuye notablemente. Los pacientes desarrollan pensamientos rumiantes o una incesante necesidad de observar el reloj durante su intento de dormir.

Figura 6.4.

Factores en el desarrollo del insomnio según propuesto por Spielman (Spielman *et al*, 1987).

El modelo de **control de estímulos** se basa en los principios clásicos del condicionamiento. Por lo tanto, la terapia del insomnio busca controlar los estímulos externos, para tratar el insomnio crónico, como restablecer el ambiente para dormir mediante la restricción de otras actividades en la cama (por ejemplo, despierto, viendo la televisión), y la garantía de que el sueño se produce sólo en cama.

Condiciones biológicas, ambientales, psicológicas



Depresión, ansiedad, medicamentos, otros trastornos del sueño y condiciones médicas

Malos hábitos, mecanismos cognitivos y conductuales, etc.

Los modelos **cognitivos** se centran en los pensamientos, sentimientos y creencias que puedan interferir con el sueño. Las terapias serían entonces dirigidas a pensamientos distorsionados o conductas inadaptadas. A pesar de su utilidad clínica, sin embargo, hay pruebas limitadas hasta la fecha que las intervenciones cognitivas solas sean eficaces para el tratamiento del insomnio.

El modelo de la **inhibición psicobiológica** se ocupa del rol de la atención selectiva, el estrés psicológico y fisiológico, buscando la inhibición de la excitación que normalmente acompaña el sueño. Este modelo utiliza el enfoque sobre los estímulos relacionados con el sueño.

Otro modelo es el **neurocognitivo** se basa en la diátesis-estrés (3-P) descrito antes, pero a diferencia de los modelos anteriores, integra elementos neurobiológicos y neurofisiológicos. El mismo propone que el insomnio conduce a la excitación cortical condicionada, manifiesta como el aumento de alta frecuencia (beta y gamma) como lo muestra el encefalograma de sueño. La actividad EEG de alta frecuencia durante el movimiento ocular no rápido (NREM) ha sido asociado con desajuste del sueño subjetivo-objetivo en algunos, si no todos, los estudios. El modelo es relativamente nuevo y aún estudia las estructuras neurales o circuitos específicos involucrados.

ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN HUMANOS

Las nuevas tecnologías han llevado a cuestionar los modelos anteriores de insomnio que se centraban en los procesos psicológicos y conductuales, que tienen cierta utilidad clínica, pero carecen de especificidad neurobiológica. Estudios realizados en animales y humanos sugieren que el insomnio es resultado de la actividad aumentada y persistente en regiones cerebrales que normalmente son activas durante la vigilia (corteza prefrontal, corteza parietal, corteza paralímbica, tálamo, hipotálamo y el precúneo). El precúneo incluye las regiones temporal anterior, ventromedial prefrontal, parietal lateral y prefrontal dorsolateral. Esta área es crítica en la modulación del proceso de conciencia y tiene gran actividad metabólica en la vigilia.

Esto ha sido confirmado con tomografía de emisión de positrones (PET) con fluorodeoxiglucosa, que al comparar el metabolismo de la glucosa cerebral, mostrando que no existen diferencias entre la vigilia y el Sueño no MOR en pacientes con insomnio, en contraste con los controles (Buysse *et al*, 2011).

En la práctica clínica, los estudios de imagen pueden utilizarse para investigar enfermedad central que se acompañe de insomnio, pero en investigación, los métodos utilizados para evaluar el grado de activación del sistema nervioso central han sido muy heterogéneos y las muestras de los estudios muy pequeñas. Por tanto, no sorprende que estos estudios no puedan dar un mensaje unitario y claro. Sin embargo, los pocos estudios realizados sí parecen indicarnos que el insomnio crónico está asociado con una excesiva activación central (Buysse *et al*, 2011).

COMPLICACIONES RESULTANTES DEL INSOMNIO

El insomnio tiene importantes implicaciones para la salud pública, como bajo rendimiento en el trabajo, absentismo laboral, accidentes automovilísticos y laborales por la fatiga subsecuente, costos más elevados para el sistema público de salud, y peor calidad de vida en general. La evidencia es contradictoria en la relación del insomnio crónico con una mayor morbilidad (p.ej., problemas cardiovasculares). Esta falta de evidencia puede deberse a un pobre entendimiento de su fisiopatología. El insomnio se ha asociado a la presencia de distintos problemas físicos. En muestras de la población general los sujetos con insomnio crónico refieren más habitualmente problemas cardíacos, hipertensión, dolor crónico, y problemas endocrinológicos, gastrointestinales, urinarios, o respiratorios, pero la relación podría también darse en el sentido opuesto, estos enfermos pueden presentar insomnio (Katz & McHorney, 1998; Taylor *et al*, 2007).

TIPOS DE INSOMNIO

Durante mucho tiempo se consideró que al insomnio como secundario a un trastorno psiquiátrico. Sin embargo esto se ha demostrado que es erróneo, varios estudios epidemiológicos han mostrado que la mitad de los diagnósticos realizados de insomnio no se relacionaban con un trastorno psiquiátrico en específico. La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, en su tercera edición (AASM, 2014) clasifica el insomnio dentro de 3 categorías mayores, a diferencia de su predecesor el (ICSD-2) que utilizaba 11 categorías, estas son:

- **Insomnio de corto plazo:** también conocido como insomnio del ajuste, insomnio agudo, o insomnio transitorio. Por definición, los síntomas de este tipo de insomnio tienen que estar presentes por no más de 3 meses. Los síntomas se asocian a un desencadenante reconocido. El insomnio a corto plazo se espera que resuelva cuando el desencadenante se detenga o cuando el individuo se adapte al mismo.
- **Insomnio crónico:** dentro de esta nueva categoría, se resumen términos clásicos como insomnio primario, insomnio secundario e insomnio secundario a condiciones médicas. Los síntomas ocurren por lo menos tres veces a la semana por tres o más meses. En algunos casos, pacientes que refieren episodios repetidos de insomnio que ocurren continuos por semanas a través de los años pueden clasificarse como insomnio crónico sin la necesidad que el episodio individual dure 3 meses.
- **Otro insomnio:** se utiliza para describir pacientes que aquejan dificultades para iniciar o mantener el sueño pero no reúnen los requisitos necesarios para catalogarse como insomnio a corto plazo o crónico.

La Figura 6.5 muestra los tipos de insomnio por su relación al momento del ciclo de sueño.

Figura 6.5.

Tipos de insomnio según su relación con el tiempo dentro del ciclo de sueño.

Inicial	Medio	Terminal	Total
Latencia de sueño > 30 min.	Al menos 2 despertares interrumpen el sueño por > 30 min.	Despertar prematuro, al menos 30 min. antes de hora habitual	El total dormido en la noche es a <2 horas.
De conciliación		De mantenimiento	

DIAGNOSTICO CLINICO

El insomnio es un diagnóstico clínico, por lo que con una historia clínica meticulosa sobre del sueño del individuo y un adecuado examen físico se puede ofrecer un diagnóstico. Los estudios complementarios confirmarán y ayudarán a clasificar el trastorno.

HISTORIA CLÍNICA

El diagnóstico debe iniciar con una historia del sueño completa, historia médica, historia psiquiátrica, historia social y minuciosa revisión de los medicamentos que el paciente consume. El consenso de la Academia Americana de Medicina del Sueño en el 2005 (Chesson *et al*, 2005) llegó a la conclusión que el paciente que se estudia por insomnio debe completar las siguientes evaluaciones:

- Un cuestionario médico y psiquiátrico completo para detectar comorbilidades
- Un estudio de valoración del sueño, como la Escala de Sueño de Epworth
- Un diario de sueño de 2 semanas de duración que defina los patrones de sueño-vigilia y su variabilidad

Los pacientes con insomnio usualmente se quejan de su capacidad para conciliar el sueño, la dificultad de mantener el sueño, o despertarse muy temprano. También pueden referir sueño variable, como ser, una serie de noches de sueño pobre en calidad y cantidad, seguido de una noche de sueño reparador. Es importante hacer un correcto interrogatorio acerca de cómo el insomnio afecta las actividades diarias del individuo. El paciente puede referir: fatiga o adinamia, pobre atención y/o concentración, disfunción social, alteraciones en el estado de ánimo y carácter, motivación y energía disminuida, un aumento en la incidencia de errores y accidentes, problemas conductuales como hiperactividad o agresividad y una preocupación excesiva por su problema de insomnio.

No se puede negar la relación entre el insomnio crónico y los trastornos psiquiátricos. En un estudio, se encontró que casi el 45% de pacientes diagnosticados con insomnio crónico también presentaban algún tipo de condición psiquiátrica, como depresión o ansiedad (Ohayon, 2002; Taylor *et al*, 2007). En este subtipo de pacientes es imperativo corregir el trastorno psiquiátrico basal para así lograr un control adecuado de la calidad del sueño del paciente.

Los pacientes con insomnio pueden reportar el uso de medicamentos que se asocian con insomnio, o cuyo su abandono puede desencadenar insomnio (Schweitzer, 2005). Dentro este grupo de medicamentos se encuentran:

- Estimulantes del sistema nervioso central, como la cafeína, metilfenidato, anfetaminas y el modafinilo
- Estimulantes respiratorios, como la teofilina
- Supresores del apetito
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Antidepresivos como los inhibidores de la monoamino oxidasa, los inhibidores selectivos de la recepción de serotonina como la fluoexetina
- Los beta bloqueadores como el propranolol, metoprolol y pindolol
- Glucocorticoides como la prednisona

EXAMEN FÍSICO

Este nos proporcionará evidencias de condiciones médicas de base que predisponen al paciente a desarrollar y perpetuar el insomnio. Si la historia clínica del paciente sugiere apnea del sueño, se debe realizar una inspección minuciosa de la cabeza y cuello. Dentro de los hallazgos anatómicos asociados a apnea obstructiva del sueño, se encuentran: un cuello ancho (>17 pulgadas en el hombre y 16 pulgadas en la mujer), adenoides hipertróficas, un score de vía aérea de Mallapanti de 3 o 4, Índice de Masa Corporal > 30 kg/m², micrognatía o un angulo mandibular prominente (Schutte-Rodin *et al*, 2008).

REGISTRO DEL SUEÑO

Debe incluir una detallada descripción de los problemas que aquejan el individuo (por ej. cantidad de veces que el individuo se despierta durante la noche y su duración) y los tiempos de sueño (por ej. Hora de acostarse a dormir, tiempo que transcurre para lograr conciliar el sueño, siestas durante el día). Y debe

incluir una valoración de los síntomas producidos por el insomnio, como ser: fatiga, somnolencia durante el día. Y la duración e intensidad de estos síntomas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEFINIR INSOMNIO

- Dificultad para iniciar el sueño, dificultad para mantener el sueño, o despertarse muy temprano. En niños o individuos con demencia, la alteración del sueño se puede manifestar como una resistencia para conciliar el sueño en horas adecuadas o dificultad en conciliar el sueño sin asistencia médica.
- Las dificultades descritas en el ítem previo ocurren a pesar de presentarse las circunstancias y oportunidades adecuadas para dormir.
- La alteración del sueño produce déficit en las actividades diarias durante el día. Los criterios específicos pueden variar, pero comúnmente incluyen la necesidad de más de 30 minutos para poder conciliar el sueño, mantenerse despierto por menos de 6 horas, despertarse más de 3 veces durante la noche, o experimentar un sueño crónicamente no restaurador o de mala calidad (Lieberman, 2007).

DIAGNOSTICO NEUROFISIOLOGICO

En la mayoría de los pacientes en los cuales ya se llegó a un diagnóstico de insomnio, no es necesario recurrir a estudios adicionales (Chesson *et al*, 2005; Schutte-Rodin *et al*, 2008). Ejemplos de estudios que se pueden realizar en pacientes específicos de acuerdo a la sospecha de una comorbilidad son:

- **Polisomnografía:** generalmente no se recomienda de rutina y aunque no es su única utilidad, se ha enfatizado su indicación en el grupo de pacientes con alta sospecha de apnea del sueño. La indicación del estudio deberá individualizarse.
- **Actigrafía:** es un dispositivo portátil que se utiliza alrededor de la muñeca para monitorizar durante el día la actividad motora gruesa, permitiendo valorar los periodos de reposo y actividad. Los datos obtenidos con este estudio se correlacionan con el registro del sueño del paciente, obteniendo así: la latencia del sueño (LS), el tiempo total de sueño (TTS), y la eficiencia del sueño (ES). Aunque aún no se han descrito valores estandarizados en la literatura, se considera normal una LS < 30 minutos, TTS > 7h y eficiencia del sueño del 85%.

Se deben además realizar otros estudios según lo indicado por la evaluación clínica. Por ejemplo, ecocardiograma, pruebas de función tiroidea, niveles de glicemia e hemoglobina A1C, niveles de creatinina y BUN.

TRATAMIENTO

MANEJO DE COMORBILIDADES

Todos los pacientes en los cuales se diagnostica insomnio deben recibir tratamiento para cualquier tipo de condición médica subyacente, trastorno psiquiátrico, abuso de sustancias u otro trastorno del sueño que este precipitando o perpetuando el insomnio. El enfoque utilizado en cada tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a la severidad e impacto del insomnio, la disponibilidad o no de terapia conductuales avanzadas, las preferencias del paciente, los posibles beneficios y los riesgos que el tratamiento conlleve y los costos que un tratamiento completo puedan acarrear.

MANEJO CONDUCTUAL

En la práctica clínica, el tratamiento inicial implica un exhaustivo entrenamiento sobre buena higiene para dormir y un adecuado control de estímulos. El paciente requiere una reevaluación pronta de su progreso con estas medidas. Si no se obtiene mejoría de la sintomatología, se procede a una terapia conductual más agresiva y se inicia el tratamiento farmacológico, el cual se discutirá más adelante. Un paciente el cual responda adecuadamente al tratamiento farmacológico y conductual, se le puede ir disminuyendo gradualmente la dosis del fármaco mientras se continúa la terapia conductual.

La terapia conductual para insomnio incluye educación sobre higiene del sueño, control de estímulos, relajación, terapia de restricción del sueño y terapia cognitiva conductual. Diferentes estudios han demostrado que los pacientes diagnosticados con insomnio, tratados adecuadamente con los diversos métodos de terapia conductual refieren una notable disminución de sus síntomas diurnos y mejoría en sus actividades diarias, calidad de vida y comorbilidades (Schutte-Rodin *et al*, 2008; Buysse *et al*, 2011).

Una excelente terapia conductual requiere que el paciente se le instruya sobre la higiene del sueño (Espie *et al*, 2005), es decir, las acciones emprendidas que lleven a mejorar y mantener un sueño reparador, como ser:

- Dormir el suficiente tiempo, hasta sentirse recuperado (usualmente entre 7 y 8 horas en los adultos) y despertarse en el tiempo adecuado
- Mantener un horario de sueño regular
- Tratar de no forzar el sueño
- Evitar bebidas cafeinadas después del almuerzo
- Evitar bebidas alcohólicas cerca de la hora de dormir
- Evitar fumar
- Ajustar el ambiente de la habitación lo necesario para disminuir los estímulos
- Ejercitarse regularmente, preferiblemente 5 horas antes de la hora de dormir
- Evitar las siestas diurnas

MANEJO FARMACOLÓGICO

Este incluye diversos fármacos como las benzodiazepinas, sedantes no benzodiazepinas y agonistas de la melatonina (Czeisler *et al*, 2000). Es importante recordar que el tratamiento que mejor resultado va ofrecerle al paciente es aquel en el cual se aborde el problema de una manera integral; los fármacos en el insomnio por sí solos no van mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que su uso indiscriminado solo aumenta el riesgo de los efectos adversos de los mismos (Calem *et al*, 2012).

En la literatura sobre insomnio los estudios aleatorios doble ciego que comparen un agente con otro no son comunes. Por ello no existe un consenso sobre la eficacia de los medicamentos clásicamente utilizados (Schweitzer, 2005; Schutte-Rodin *et al*, 2008). La mayoría de los clínicos utilizan un hipnótico-sedante en base al tipo e intensidad del insomnio y la duración del efecto del fármaco:

- Para pacientes en los cuales el problema radica en lograr conciliar el sueño, un fármaco de corta duración es lo más razonable a utilizar. Estos mejoran el insomnio evitando el indeseable efecto de somnolencia matutina. Ejemplos de este tipo de medicamentos (con duración menor de 8 horas) son el zaleplon, zolpidem, triazolam, lorazepam y el ramelteon.
- Para pacientes con problemas para mantener el sueño, se requiere un medicamento con un periodo de acción más largo. Ejemplos de este tipo de medicamentos son el eszopiclona, temazepam, estazolam y la doxepina.

Las **benzodiazepinas** son fármacos promotores del sueño los cuales se unen a los receptores tipo A del ácido gamma-amino butírico (GABA). Reducen el tiempo para el inicio del sueño, prolongan el tiempo total de sueño y reducen relativamente el tiempo de sueño NREM. La principal diferencia entre los múltiples tipos de benzodiazepinas es su duración de acción. Entre las de acción corta existen el estazolam, lorazepam, y tenazepam. Flurazepam y el quazepam son de larga duración.

Un nuevo tipo de **sedantes no benzodiazepínicos** ha surgido en el tratamiento para el insomnio (Ellie *et al*, 1999; Lieberman, 2007; Zammit *et al* 2007). Estos fármacos poseen una estructura diferente a las benzodiazepinas e incluyen una acción más específica sobre los receptores tipo A del GABA, ofreciendo así menor efecto ansiolítico y anticonvulsivo. Ejemplos de estos medicamentos son el:

- Zaleplon; es cual tiene una vida media corta de aproximadamente una hora, y su uso es dirigido específicamente hacia pacientes con dificultad para iniciar el sueño. Su dosis es de 5-20 mg hora sueño.
- Zolpidem; puede ser utilizado a dosis de 5-10 mg hora sueño para tratamiento de pacientes con dificultad para inicio del sueño
- Eszopiclona; tiene la vida media más larga de este nuevo tipo de hipnóticos no benzodiazepínicos, aproximadamente de 5-7 horas. Por lo que es un fármaco efectivo para lograr un adecuado inicio y mantenimiento del sueño.

El ramelteon, es un específico agonista de los receptores de melatonina y fue aprobado recientemente por la FDA. Se une a los receptores MT1 y MT2 y posee una vida media de 1-3 horas. El receptor MT1 atenúa la señal de alerta del reloj del núcleo supraquiasmático (SCN) y el receptor MT2 promueve el sueño en el SNC.

INDICE DE APNEA/HIPOPNEA (IAH): número de apneas/hipopneas por hora de sueño, confirmadas por electroencefalograma (EEG).

INDICE DE TRASTORNO RESPIRATORIO (ITR): número de apneas/hipopneas y DRER por hora de sueño, confirmadas por EEG.

DESPERTAR: Definido como un cambio súbito en la frecuencia del EEG consistente en actividad alfa y teta o bien ondas con frecuencia mayor de 16 Hz y duración de 3 – 15 segundos. Sueño normal es registrado al menos 10 segundos antes y después del evento. Un despertar no es considerado un estado de vigilia, puesto que el evento no es consciente para el paciente.

Trastorno del sueño relacionados con la respiración.

Prof. Dr.

Juan José del Cid García ^{a, b, c, d, e}

- a. Asociación Guatemalteca de Neumología y Cirugía de Torax.
- b. Federación Centroamericana y del Caribe de Neumología y Cirugía de Torax.
- c. Asociación Latinoamericana del Torax (ALAT)
- d. European Respiratory Society (ERS).
- e. Médico Neumólogo
Clínicas Las Américas.
10^o C 2-45, Z 14
Nivel 15, Of. 1403
Tel.: (+502) 5511-4948
(+502) 2368-3644
(+502) 2368-3645



jdelcidgarcia@yahoo.com

Abreviaturas utilizadas

AASM: American Academy of Sleep Medicine | AOS: Apnea obstructiva del sueño | DM-2: Diabetes mellitus tipo 2 | DRER: Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio | ECV: Enfermedad cerebro vascular | EEG: Electroencefalograma | EKV: Enfermedad cardiovascular | HTA: Hipertensión arterial | IAH: Índice de apnea/hipopnea por hora de sueño | ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva | IMC: Índice de masa corporal | PR: Poligrafía respiratoria | PSG: Polisomnografía | RMN: Resonancia magnética nuclear | Sdx: Síndrome | SHRP: Síndrome de hipersomnia y respiración periódica | SAHOS: Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño | SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño | TAC: Tomografía axial computarizada

INTRODUCCION

El término, "Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño" (SAOS), fue introducido en el año de 1976, por el Dr. Guilleminault (Vega, 2011), desde entonces ha existido gran interés, en estudiar y conocer más acerca de esta enfermedad.

El SAOS, abarca un espectro clínico de oclusión recurrente ya sea parcial (hipopnea) o completa (apnea) de la vía aérea superior (de Lucas Ramos *et al*, 2004) Esto va desde ronquidos a síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño severa (SAHOS). Estudios basados en población demuestran que el SAOS afecta aproximadamente al 4% de hombres y al 2 % de mujeres (Carrillo Alduenda *et al*, 2010), un nivel de prevalencia comparable con Diabetes Tipo I.

La morbilidad y mortalidad relacionada para SAOS está bien reconocida como un factor de riesgo independiente para HTA sistémica, depresión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, EKV, arritmias y ECV. Adicionalmente, las morbilidades neuroconductuales de somnolencia diurna y función cognoscitiva trastornada, pueden contribuir con accidentes relacionados a la conducción de automóviles y en el trabajo.

En la AOS, la respiración se detiene, parcial o completamente, mientras usted está dormido, debido a que las vías respiratorias altas se han estrechado o bloqueado.

ANATOMIA DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES

La vía aérea superior anatómicamente tiene 3 acciones que comprenden: la ventilación, la deglución y la fonación (de Lucas Ramos *et al*, 2004). Por lo tanto se divide en 3 secciones: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe (Carrillo Alduenda *et al*, 2010; Chebbo *et al*, 2013).

"La nasofaringe se extiende del margen posterior de los cornetes nasales, se sitúa por arriba del paladar blando y continúa inferiormente con la orofaringe. La pared posterior está ocupada por los adenoides, los cuales cuando se encuentran inflamados pueden parcialmente obstruir la vía aérea superior. El paladar blando, parecido a una orejuela vertical, se extiende del límite posterior del paladar duro y termina en la úvula. Todos los músculos del paladar blando están inervados por la rama faríngea del nervio vago, excepto el tensor del velo palatino, el cual esta inervado por el nervio pterigoideo medial. Una elevación posterior hacia la pared faríngea posterior puede causar agrandamiento de la cavidad oral durante la deglución y produce estrechamiento de la nasofaringe.



El paladar blando y duro forman el techo de la cavidad oral, y la mucosa lingual cubre el piso. La parte lateral de la cavidad oral está cubierta por mucosa bucal y los pilares anteriores de las amígdalas palatinas, las que definen la unión con la orofaringe. La lengua, que ocupa la mayor parte de la cavidad oral, tiene grupos musculares tanto extrínsecos como intrínsecos. Los 4 músculos extrínsecos de la lengua son el geniogloso, hipogloso, palatogloso, y el estilogloso. Los músculos intrínsecos de la lengua (longitudinal superior e inferior, músculos transversos y vertical) están confinados a la lengua. Los dos tercios anteriores de la lengua están inervados por el nervio facial, mientras el tercio posterior está inervado por el par craneal IX (Chebbo *et al*, 2013).

EPIDEMIOLOGÍA DEL SAOS

Se considera que el SAOS es una patología frecuente, en muchas ocasiones subdiagnosticada y consistentemente acompañada de obesidad, teniendo un gran impacto sobre los sistemas de salud, ocasionando pérdidas indirectas debido a accidentes y ausentismo laboral (Carrillo Alduenda *et al*, 2010). En varios estudios se ha descrito que tiene una prevalencia de 2% en población femenina y 4% en población masculina (Vega, 2011). En Latinoamérica, las personas mayores de 40 años, frecuentemente presentan síntomas relacionados al SAOS reportándose una prevalencia de ronquido habitual del 60%, un 16% de somnolencia excesiva durante el día y 12% de apneas observadas durante el sueño (Carrillo Alduenda *et al*, 2010). En la Ciudad de México, por varios métodos, se estimó una prevalencia de SAOS de 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres. El Índice de Masa Corporal (IMC) incrementado aumenta la estimación anterior de forma exponencial, llegando a ser del 10% en individuos con IMC mayor a 40 Kg/m² (Carrillo Alduenda *et al*, 2010).

La prevalencia de las Apneas del Sueño, según datos obtenidos de "Wisconsin Cohort Study", para pacientes entre 30 y 60 años de edad, es de 9-24% para hombres y 4 - 9 % para mujeres (Contreras, 2009). Se estima que la prevalencia general de SAOS, en pacientes asintomáticos, es de 2% para mujeres y de 4% para los hombres. Esta prevalencia aumenta con la edad del paciente. Para personas mayores de 65 años, se estima que esta prevalencia es 2 a 3 veces más alta que la estimada para personas de 30-64 años de edad (Contreras, 2009).

FACTORES DE RIESGO PARA SAOS

Los factores de riesgo para desarrollar SAOS pueden ser divididos en dos grupos (Carrillo Alduenda *et al*, 2010), un grupo pertenece a los factores modificables, el mayor porcentaje y otro grupo de factores no modificables entre los que la genética juega un papel importante. Dentro de estos factores se pueden mencionar:

1. Obesidad (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
2. Enfermedades cráneo-faciales específicas (Síndrome de Pierre-Robin) (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
3. Mandíbula o Maxilar poco desarrollados o en posición anormal (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
4. Hipertrofia adeno-amigdalina (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
5. Patología nasal (desviación septal, rinitis alérgica) (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
6. Endocrinopatías (hipotiroidismo, acromegalia) (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
7. Síndrome de ovario poliquístico (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
8. Post menopausia (Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010)
9. Síndrome de Down (Contreras, 2009) y otros padecimientos congénitos

Factores de riesgo modificables

La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante (Carrillo Alduenda *et al*, 2010). se estima que aproximadamente un 60 % de SAOS de moderada a severa, es atribuible a ésta condición.

En individuos obesos, se observa SAOS con mayor frecuencia que en el resto de la población, lo que se ha atribuido a disminución del calibre faríngeo por depósitos de grasa debajo de la mucosa de la orofaringe. Siendo demostrado este efecto, porque cuando se baja de peso, las apneas disminuyen o desaparecen (Arcos, 2012).

Hay un incremento del tono simpático que es inducido por la obesidad, siendo los fenómenos hipóxicos los responsables de la estimulación simpática, a través de acciones sobre los reflejos quimiosensibles a nivel central, que frecuentemente tienen lugar en pacientes con SAOS

La prevalencia de SAOS y el IMC (Gordon *et al*, 2012) tienen una relación directamente proporcional; es decir, a mayor IMC, mayor prevalencia de SAOS, la cual puede ser de hasta 60% en clínicas de cirugía bariátrica. La circunferencia del cuello, un marcador de obesidad central, es el factor que mejor predice el diagnóstico de SAOS. En mujeres, el riesgo de SAOS está dado por una circunferencia de cuello 38 cm, mientras que en hombres es 40 cm. El consumo de alcohol, tabaco e hipnóticos incrementa la intensidad del ronquido y el número de eventos respiratorios durante el dormir.

Factores de riesgo no modificables

“El SAOS es más prevalente en los hombres con una relación hombre/mujer de 2:1. Esta característica “*pro-ectora*” en la mujer se pierde después de la menopausia. La prevalencia de SAOS también está relacionada con la edad, siendo más frecuente después de los 40 años; alcanza su pico máximo hacia los 60 años y después tiene un descenso paulatino. Las características craneofaciales propias de cada etnia o grupo racial confieren diferentes riesgos de desarrollar SAOS; en EEUU, la prevalencia de SAOS entre la población latina es mayor (hasta 16%) en comparación con la raza blanca y similar a la que presentan los afroamericanos. Las alteraciones anatómicas craneofaciales como retrognatia, micrognatia, macroglosia y paladar ojival que acompañan a problemas congénitos como la trisomía 21, Sdx de Prader-Willis, Sdx de Crouzón, Sdx de Marfán y secuencia de Pierre- Robin, confieren una estrechez intrínseca a la faringe favoreciendo el colapso. La DM-2, acromegalia, hipotiroidismo, Sdx de Cushing y el hiperandrogenismo son las endocrinopatías que se asocian al desarrollo de SAOS” (Carrillo Alduenda *et al*, 2010).

FISIOPATOLOGIA

En condiciones normales, la orofaringe permanece lo suficientemente abierta, durante el sueño para que el paso de aire no se dificulte. En algunas personas, las estructuras de la orofaringe son más estrechas y al relajarse los músculos de esta estructura durante el sueño, los tejidos se cierran bloqueando la vía respiratoria, esta detención en la respiración se denomina apnea.

Breves períodos de cese de la respiración (apnea) o una reducción marcada en el volumen corriente (hipopnea) son comunes en adultos durante el sueño. Las Apneas del Sueño se cuantifican, según la AASM, en base al índice de Apnea/Hipopnea por hora de sueño (IAH) (de la Paz Ponce *et al*, 2012). Se considera patológico cuando este índice tiene un valor superior a 5, clasificándose en leve entre 5 – 15, moderado entre 15 – 30 y severo cuando es superior a 30 apneas/hora de sueño (Arcos, 2012), en asociación con somnolencia diurna excesiva.

Durante el sueño, la actividad parasimpática esta aumentada y el tono muscular de la vía aérea alta esta disminuido, particularmente en los músculos dilatadores de la faringe. Aún así, una persona saludable mantiene la patencia de la vía aérea y un adecuado flujo de aire durante el sueño.

Las personas que son susceptibles para SAOS típicamente tienen una vía aérea menor y más colapsable que es a menudo menos distensible y tiene una más alta presión de cierre crítica. Los estudios de radiología (TAC, RMN) (Patil *et al*, 2007) y de fisiología han mostrado que, las dimensiones de la vía aérea de los pacientes con SAOS son menores que las de los individuos que no lo padecen.

Los episodios obstructivos están caracterizados por cierre de la vía aérea superior y por esfuerzos respiratorios incrementados progresivamente, impulsados por estímulos quimiorreceptores y mecanorreceptores que culmina con un despertar y reapertura de la vía aérea.

ESCALA DE MALLAMPATI

Para evaluar el grado de dificultad, que un procedimiento de intubación orotraqueal, puede llegar a presentar, en el área de anestesia se utiliza la Escala de Mallampati (Arcos, 2012), esta escala también es útil, para predecir apneas del sueño. Para ello se analiza la anatomía de la cavidad orofaríngea, específicamente se determina la visibilidad de la úvula, el istmo de las fauces (arcos delante y detrás de las amígdalas), así como el paladar blando (Grupo Español del Sueño, 2005; Patil *et al*, 2007; Arcos, 2012). La puntuación se hace manifestando o no la fonación. Una puntuación alta, clase 4, está asociada con una difícil intubación así como con una alta incidencia de apnea del sueño (Grupo Español del Sueño, 2005).

- Clase I: total visibilidad de las amígdalas, úvula y paladar blando
- Clase II: visibilidad del paladar duro y blando, porción superior de las amígdalas y úvula
- Clase III: son visibles el paladar duro y blando y la base de la úvula
- Clase IV: sólo es visible el paladar duro



En el dibujo de la izquierda se aprecia un correcto paso de aire a nivel de la orofaringe. En el dibujo de la derecha se observa una obstrucción de la orofaringe (por la caída de la lengua y descenso del paladar) que da lugar a una disminución del flujo de aire y a la aparición de ronquidos o apneas.



(Tomado de Clínica Kranion, Medicina oral del sueño, Clínica dental Alicante)

CLASIFICACION DE LOS TRASTORNOS DE SUEÑO RELACIONADOS CON LA RESPIRACION

De acuerdo a la AASM, en su ICSD, 3ª. Edición del año 2014, clasifica los Trastornos del Sueño relacionados con la Respiración en las categorías siguientes (AASM, 2014):

TRASTORNOS DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

- Apnea obstructiva del sueño del adulto
- Apnea obstructiva del sueño del niño

SINDROMES DE APNEA DEL SUEÑO CENTRALES

- Apnea central con respiración de Cheyne-Stokes
- Apnea central debida a trastornos médicos sin respiración de Cheyne-Stokes
- Apneas centrales del sueño debidas a respiración periódica de grandes altitudes
- Apneas centrales del sueño debidas a medicamentos o sustancias
- Apneas centrales primarias
- Apneas centrales primarias de la infancia
- Apneas centrales primarias del prematuro
- Apneas centrales del sueño emergentes con el tratamiento

TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON HIPOVENTILACIÓN

- Síndrome de obesidad hipoventilación
- Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita
- Hipoventilación central de comienzo tardío con disfunción hipotalámica
- Hipoventilación alveolar central idiopática
- Hipoventilación relacionada con el sueño debida a medicamentos o sustancias
- Hipoventilación relacionada con el sueño debida a trastornos médicos

TRASTORNOS DE HIPOXEMIA RELACIONADA CON EL SUEÑO

Hipopoxemia relacionada con el sueño

SINTOMAS AISLADOS Y VARIANTES NORMALES

Ronquido

Quejido relacionado con el sueño

CLASIFICACION DE LAS APNEAS (Tsara *et al*, 2009)

Convencionalmente las apneas se definen como el cese del flujo aéreo durante más de 10 segundos. Si el flujo disminuye sólo entre el 10 y 50 % del valor basal y se asocia a una reacción de micro despertar o a caída de la saturación de oxígeno, se denomina hipopnea. Las apneas se clasifican de acuerdo a la presencia del estímulo respiratorio central como:

Apnea central: ausencia de movimientos ventilatorios producto de la abolición de la actividad del centro respiratorio

Apnea obstructiva: cese del flujo por oclusión de la vía aérea debida a colapso parcial o total de la vía aérea superior con hipoventilación alveolar, a pesar de que persisten los esfuerzos ventilatorios tóraco-abdominales.

Apnea mixta: comienza como una apnea central, seguida de un componente obstructivo.

Los micro despertares inducen disrupción y alteración de la arquitectura del sueño, lo que explica los síntomas diurnos de los pacientes.

El síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño (SAHS) es el más frecuente de los trastornos respiratorios que se producen durante el sueño, ya que afecta a alrededor del 4% de los adultos. Se ha llamado también síndrome de hipersomnia y respiración periódica (SHRP), y síndrome de Pickwick asociado con obesidad, término que ha sido discontinuado, debido que, no solamente ha sido utilizado para pacientes con SAOS, sino que también indiscriminadamente describe pacientes, quienes solamente son obesos y también para aquellos que padecen el Síndrome de obesidad-hipoventilación.

Apnea es definida como (Arcos, 2012):

- 1 Reducción en el flujo aéreo mayor al 90 % del basal, registrado por un sensor oro-nasal o una cánula de presión nasal.
- 2 Duración ≥ 10 segundos.
- 3 Reducción al flujo aéreo al menos en el 90 % del evento arriba mencionado.

Clasificación de las apneas basada en el esfuerzo respiratorio (Contreras, 2009; Arcos, 2012; de la Paz Ponce *et al*, 2012; Gordon *et al*, 2012):

- 1 Apnea obstructiva: el esfuerzo respiratorio es registrado durante el evento.
- 2 Apnea Central: ausencia de esfuerzo respiratorio registrado durante el evento.
- 3 Apnea mixta: hay ausencia de esfuerzo respiratorio al inicio del evento, seguido de incremento del esfuerzo respiratorio durante la segunda mitad.

Hipopnea es definida como (Arcos, 2012):

- 1 Reducción $\geq 30\%$ en el flujo aéreo basal, registrado por cánulas de presión nasal o alternativamente por pletismografía de inducción o sensor oro-nasal.
- 2 Duración ≥ 10 segundos.
- 3 Reducción al flujo aéreo al menos 90 % del evento antes mencionado.
- 4 Reducción en la saturación al menos ≥ 4 % de la SpO_2 previa al evento.

Alternativamente: hipopnea puede ser definida como un evento respiratorio que reúne los siguientes criterios:

- 1 Reducción del flujo aéreo ≥ 50 % del basal, registrado por cánulas de presión nasal o alternativamente por pletismografía de inducción o sensor oro-nasal.
- 2 Duración ≥ 10 segundos.
- 3 Reducción al flujo aéreo al menos en 90 % del evento arriba mencionado.
- 4 Reducción en saturación ≥ 3 % de la basal previo al evento o apareamiento de un despertar.

DESPERTARES RELACIONADOS CON EL ESFUERZO RESPIRATORIO (DRER) (Arcos, 2012)

Es un trastorno respiratorio caracterizado por reducción obstructiva al flujo aéreo de la vía aérea superior (la cual no llena los criterios para apnea o hipopnea), asociado con esfuerzo respiratorio incrementado que resuelve con la presencia de un despertar. Es registrado de preferencia por manometría esofágica, siendo apropiados también pletismografía de inducción o manometría nasal. Los criterios diagnósticos son:

- 1.- Una serie de ciclos respiratorios con esfuerzo en incremento/ disminución o aplanamiento registrado por manometría nasal y antecedendo a un despertar que no puede ser definido como apnea o hipopnea.
- 2.- Duración ≥ 10 segundos.

PRESENTACION CLINICA

Los signos y síntomas clásicos de SAOS, incluye signos de obstrucción de vías aéreas superiores durante el sueño, insomnio y somnolencia diurna en presencia de obesidad; no obstante, un amplio espectro de síntomas pueden ser reportados. Generalmente estos síntomas se desarrollan durante años y progresan en asociación con incremento de peso, edad o transición a la menopausia (Patil *et al*, 2007; Arcos, 2012). Un historial de sueño y un examen físico son esenciales para identificar individuos a riesgo, debido a que tanto como un 90 % de casos en hombres y un 98 % en mujeres, pueden ser subdiagnosticados por muchos años. Los síntomas se pueden dividir en diurnos y nocturnos (Patil *et al*, 2007), pudiendo presentarse más de uno a la vez, y que en conjunto forman el espectro de la enfermedad.

SIGNOS Y SINTOMAS DE SAHOS

SINTOMAS DIURNOS:

Hipersomnia durante el día o fatiga	Fluctuaciones en el estado anímico
Dificultades con la concentración y memoria a corto plazo	Irritabilidad
Depresión	Disminución de la libido
Cefaleas matutinas 1 a 2 horas después de despertar	Mal rendimiento laboral o escolar

SINTOMAS NOCTURNOS:

Despertares con o sin ansiedad, desorientación, torpeza mental	Ahogo/Jadeo
Insomnio	Apneas presenciadas
Nicturia	Movimientos bruscos
Respiración obstructiva	Boca seca y necesidad de ingestión de líquidos
Ronquidos ruidosos	Posturas inusuales al dormir (niños)
	Enuresis (niños)

CONDICIONES CON RIESGO INCREMENTADO (Patil *et al*, 2007)

Estado menopáusico	Diabetes Mellitus
Historia familiar de SAHOS	Consumo de alcohol
Hipertensión	Hipertensión pulmonar
Apoplejía	

SIGNOS (Patil *et al*, 2007)

Obesidad de la parte superior del cuerpo	Estrechamiento periamigdalino lateral
Espacio aéreo laríngeo ocupado	Edema de extremidad inferior
Retrognatía	Hiperplasia de amígdalas
Espacio cricomentoniano reducido	Puntaje de Mallampati alto
Macroglosia	

Los síntomas obstructivos respiratorios, que incluyen ronquidos, jadeos, ahogos y episodios de apneas presenciada (Patil *et al*, 2007), constituyen comúnmente las razones para que los pacientes sean sometidos a estudios para diagnosticar SAOS. Cuando al clínico se le proporciona una historia de que el paciente ronca de manera ruidosa, o bien cuando él(la) acompañante, menciona que tiene que cambiarse de habitación, para poder dormir, hace más probable que el SAOS se diagnostique. Los episodios de apneas presenciadas, son una evidencia, que predice la presencia del síndrome, sin tener una idea clara de su severidad. Los pacientes, con mucha probabilidad, no se dan cuenta de la obstrucción respiratoria nocturna, siendo su

acompañante de habitación quien los alerta de los mismos. Por lo que, el paciente no reporta la presencia de aquellos síntomas y el clínico se entera si su acompañante los menciona en la entrevista clínica. Cuando el acompañante no está disponible para proporcionar una evaluación objetiva de los síntomas respiratorios nocturnos, en un paciente, el clínico tendrá que depender más de otros factores clínicos de riesgo, incluyendo el Índice de Masa Corporal (IMC), edad, sexo y estado menopáusico, en determinar, si el paciente tiene la probabilidad de SAOS.

INSOMNIO Y DESPERTARES (Patil *et al*, 2007)

Los pacientes con SAOS pueden quejarse de insomnio, síntoma complejo caracterizado por dificultad para iniciar el sueño, despertares intermitentes, despertares en la madrugada, con dificultad para volver a dormirse. Muchos pacientes con insomnio documentado por reducción en el tiempo total de sueño, sueño fragmentado o despertares de madrugada a menudo se quejan de fatiga crónica o desfallecimiento, pero no de hipersomnia diurna.

Los despertares, resultan siendo un síntoma nocturno importante, por medio del cual un individuo puede tener la percepción que tiene dificultad para mantenerse dormido. Estos se definen cuando existe evidencia en el EEG y el estado consciente coinciden. También pueden presentarse despertares parciales, cuando existe evidencia en el EEG sin conciencia. De una a tres veces durante la noche, se pueden presentar despertares completos espontáneos, que llegan a nivel de conciencia del individuo, que tienen una duración de 3 a 5 minutos, en donde no se asocian síntomas y que regresan rápidamente a un estado de sueño. Relacionado con la edad, ocurren despertares que son parciales de 15 a 20 segundos de duración, con una frecuencia de 5 a 10 veces por hora.

HIPERSOMNIA (Patil *et al*, 2007)

Es el síntoma más común reportado por pacientes con SAOS, se identifica fácilmente durante el interrogatorio médico, puesto de que el paciente se queja de apareamiento de sueño, durante actividades normales tales como al estar comiendo o conversando. La pregunta debería ser dirigida a si el sueño ocurre rutinariamente durante actividades monótonas o repetitivas y si estos síntomas ocurren en el trabajo o mientras se está conduciendo un vehículo. Nuevamente, la información proporcionada por la familia, durante la entrevista clínica, quienes notan cambios importantes en el nivel de alerta, debería ser cuidadosamente considerada. Los pacientes pueden negar esta situación debido a situación de estigma social o miedo a perder su empleo.

DIAGNOSTICO DE SAOS

El diagnóstico del SAOS, se puede realizar a través del método de PSG, o bien de la Poligrafía Respiratoria (PR), considerándose la PSG como el estándar de oro (Pascual & Estivil, 2008a; de Castro, 2007; Mayos Pérez, 2008; Lettieri *et al*, 2011). No obstante, debido a la limitación de recursos y a una demanda incrementada (Pontabi *et al*, 2013), la PR ha adquirido auge, teniendo dentro de sus ventajas el poder realizarse de manera ambulatoria, en el domicilio del paciente. La diferencia entre ambos estudios radica en costos y medición de variables. La PR es mucho más barata, pero se encuentra limitada a que no se registran variables neurofisiológicas (Mayos Pérez, 2008). Esto limita su interpretación, en el sentido de que para calcular los IAH, se tiene que tomar como denominador el tiempo de registro, pues se desconoce el tiempo total de sueño, tampoco se pueden registrar los microdespertares ni la calidad o estructura del sueño (Mayos Pérez, 2008). Sin embargo, y pese a lo anterior, la PR ha sido aceptada ampliamente y tiene una exactitud diagnóstica superior al 90 % (Flemons, 2002). El advenimiento

Escala de Medición de Somnolencia de Epworth
Cuál es la posibilidad de quedarse dormido de 0 a 3 en diversas situaciones.
Nunca me duermo = 0 Raramente me duermo = 1 Algunas veces me duermo = 2 Siempre me duermo = 3
1. Sentado y leyendo
2. Viendo televisión
3. Sentado inactivo en un lugar público (teatro, cine, sala de espera)
4. Viajando como pasajero (auto, tren, bus) por una hora
5. Descansando en la tarde cuando esto es posible
6. Sentado hablando con otra persona
7. Sentado quieto después de una comida sin alcohol
8. Conduciendo un auto cuando se detiene por el tráfico o semáforo
Entre 0 y 8 normal, entre 9 y 12 Somnolencia leve, entre 13 y 16 Somnolencia moderada, mayor de 16 somnolencia severa.

de la PR, desde hace más de 20 años, ha permitido un acceso rápido al diagnóstico y por consiguiente al tratamiento, en centros que no poseen PSG, y a pacientes que por una u otra razón no se pueden movilizar a centros que cuentan con una Unidad de Sueño (Flemons, 2002).

Es pertinente mencionar que, el estudio de PR puede ser utilizado como una alternativa a la PSG, siempre y cuando se utilice en conjunto con la evaluación clínica. Y, no debe de utilizarse en pacientes que tienen comorbilidades médicas de gran significancia como en ICC, ECV, fallo respiratorio (Flemons, 2002) o en quienes pueden tener otros problemas relacionados al sueño (ej.: trastornos del ciclo circadiano) (Pontabi *et al*, 2013).

TRATAMIENTO

El tratamiento del SAOS puede ser dividido en: Tratamiento médico

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento médico incluye cambios en el estilo de vida, que conlleva el evitar el consumo de alcohol y medicamentos que provoquen depresión del sistema nervioso central, tal como lo sedantes. La reducción de peso, debe de ser llevada a través de un programa dietético dirigido. Es muy importante la terapia posicional al momento de dormir, (mediante almohadas especiales o mecanismos que impidan que el paciente duerma en decúbito supino (boca arriba), oxígeno suplementario y farmacoterapia, forman parte importante en el manejo de los pacientes con este padecimiento.

Una vez que el SAOS se diagnostica, la Presión de Vía Aérea Positiva Continua (CPAP, por sus siglas en inglés), es la modalidad terapéutica de elección (Flemons, 2002; Abad, 2013; Joosten *et al*, 2014), y que usado de manera consistente, es exitoso en 95 % (Mehra, 2014) de los pacientes. No obstante, el problema frecuentemente discutido con CPAP, es la adherencia a largo plazo, la cual en algunos reportes va del 30 % a 60 % (Abad, 2013), y en otros reportes la comparan con el cumplimiento a medicamentos, alrededor de 60 % a 70 % (Mehra, 2014). Esto se debe principalmente a que las máscaras utilizadas, provocan incomodidad, constituyendo la mayor barrera para el cumplimiento, por parte de los pacientes.

Con la llegada del siglo 21, la tecnología a lanzado al mercado, nuevos dispositivos de CPAP, que son conocidos por su modo de operación como Servo-ventilación Adaptativa (ASV por sus siglas en inglés) (Javaheri *et al*, 2014), y que poseen una importante cantidad de variables, que hacen más efectivo su empleo.

A la terapéutica con CPAP, se puede incluir medicamentos como el Modafinil y el Armodafinil, Estos medicamentos se utilizan para pacientes con Hipersomnia Excesiva Residual (Schwartz *et al*, 2003; Abad, 2013).

Los pacientes, muy a menudo, consideran la posibilidad de utilizar aparatos de terapia oral, como una alternativa, más aceptable; siendo la Prótesis de Avance Mandibular (PAM), la más comúnmente utilizada para el tratamiento del SAOS (Kotecha & Hall, 2014) La AASM, recomendó estos aparatos, como una alternativa para CPAP (Kotecha & Hall, 2014), en el tratamiento del SAOS leve a moderado (Mehra, 2014) y en el SAOS severo, cuando el paciente no lo tolera o lo rechaza (Kotecha & Hall, 2014). Estos aparatos pueden también ser utilizados y un número de estudios ha demostrado que son particularmente efectivos, en el tratamiento de eventos obstructivos, que ocurren en la posición supina (Joosten *et al*, 2014).

En cuanto a las alternativas quirúrgicas, para el tratamiento de SAOS, se pueden mencionar los procedimientos como la Uvulo-palato-faringoplastia (Kotecha & Hall, 2014; Mehra, 2014), el avance maxilomandibular, la traqueostomía (tratamiento estándar antes del advenimiento de CPAP), la amigdalectomía (en niños) (Mehra, 2014). También se cuenta con procedimientos como la septoplastia, septorinoplastia, reducción de cornetes (Kotecha & Hall, 2014) y otros procedimientos quirúrgicos que pueden ser realizados, con el afán de librar a los pacientes de la obstrucción de las vías aéreas superiores.

APENDICE

HIPOVENTILACIÓN: incremento en los niveles de PaCO₂ ≥ 10 mmHg comparado con los niveles de PaCO₂ durante la etapa de vigilia o en posición supina.

La hipoxemia persistente no puede consistentemente establecer el diagnóstico de hipoventilación. Sin embargo, niveles incrementados de PaCO₂ en muestras de gases arteriales tomados inmediatamente después del despertar, es sugestivo de hipoventilación. Registros de CO₂ espirado, así como PaCO₂ transdérmico también pueden ser utilizados.

Capítulo 8

Hipersomnias de origen central.

Prof. Dr. Gustavo E. Cosenza ^o.

a. CLINICA DEL SUEÑO
3^o. Calle "A" 8-51, Zona 10
Guatemala, Guatemala
01010, Guatemala.



guscosenza@hotmail.com

GENERALIDADES

El sueño es una función del Sistema Nervioso Central. Es producto de las funciones e interacciones de complejos sistemas neuronales que involucran a estructuras del hipotálamo, tálamo, tallo cerebral, corteza fronto-basal y algunas estructuras del tallo cerebral. Es regulado por estímulos externos principalmente la luz que al estimular la retina genera señales que se transmiten a través del haz retino-talámico creando un sistema modulador en el núcleo supraóptico. También son importantes los estímulos sensoriales y

conductuales externos fijadores de horario ("zeitgebers") que inducen ajustes al llamado "reloj interno circadiano" y el ciclaje circadiano propiamente dicho que regula la hora de ciertas funciones fisiológicas a lo largo del ciclo de aproximadamente 24 horas, muchas de estas funciones de control neuroendocrino son mediadas por el hipotálamo y el eje hipotálamo-hipofisario. Adicionalmente aquí se mantiene homeostasis de elementos vitales, como lo son el apetito, la actividad reproductiva, el balance hídrico y el control de la temperatura corporal. La fisiología del sueño es indudablemente compleja, la investigación de esta vital función en los últimos años ha ido aclarando gradualmente muchos de los misterios del fenómeno al mismo tiempo que aparecen nuevos; hemos logrado comprender mucho mejor este importantísimo 1/3 del tiempo de la vida humana, del que depende en gran medida la calidad de los 2/3 restantes en cuanto a calidad de vida, de salud, física y emocional, desempeño laboral, funcionalidad o disfuncionalidad en el contexto social y familiar, adecuada vida sexual, alcanzar la felicidad y el balance que es tan deseado. Desde los años 50 se caracterizó el sueño MOR y se aclaró la secuencia de estadios de sueño y sus proporciones en individuos sanos dividiéndolos varios estadios generales: el llamado sueño NoMOR que involucra las etapas N1, N2 y N3 y el sueño MOR (movimientos oculares rápidos), cada uno de las cuales es claramente definible por criterios clínicos, conductuales, fisiológicos y neurofisiológicos durante la lectura del polisomnograma. La secuenciación ordenada de dichos estadios, con ausencia de períodos largos de alerta durante la noche, aunada a suficientes horas de sueño según la edad y estado fisiológico del individuo resultan en un sueño satisfactorio bajo el punto de vista subjetivo del paciente (sensación de descanso adecuado), neurológico (funciones corticales superiores como cognición, memoria, conducta y afectividad, así como buena funcionalidad laboral, social, sexual y otros) y fisiológico (ausencia de patologías causadas o agravadas por carencia de sueño adecuado como lo son la hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, mialgias, problemas vasculares cardíacos y cerebrales, síndromes dolorosos, incremento del riesgo de cáncer etc.). Los requerimientos mínimos de sueño son altamente variables de persona a persona, y de tiempo en tiempo. Influyen la edad, la genética, el entorno, el clima y los hábitos de conducta. Es indudable la importancia del sueño a nivel de biología molecular; procesos bioquímicos fundamentales a nivel neuronal relacionados con síntesis proteica y de neurotransmisores así como funciones neuroendocrinas fundamentales como la secreción de somatotropina, TSH, gonadotropinas, cortisol, suceden durante diferentes etapas de sueño. Procesos de importancia en la neurocognición como la consolidación de las memorias, el ordenamiento de datos y eliminación de información espúrea de los bancos de memoria reciente, suceden principalmente durante sueño MOR. Son fundamentales las transiciones de un estadio a otro sin traslapes ni desfases ni intrusiones de uno en otro. La presencia de anomalías en esta secuencia puede dar lugar a una fenomenología clínica muy elocuente que impacta la vida de nuestros pacientes.

Los trastornos del dormir son muy frecuentes. Los estudios realizados en poblaciones de países industrializados, indican que hasta el 62% de la población pueden tener problemas crónicos de sueño, lo cual resulta en pérdida laboral y económica, deterioro de la salud e infelicidad. También es importante anotar que el 80% de los afectados nunca discuten sus problemas de sueño con sus médicos tratantes, por temor a ser estigmatizados como haraganes e improductivos y piensan que esto logrará evitar que les receten tratamientos que puedan causar riesgo de adicción. El resultado es, que, a menos que el médico cuestione directamente al paciente sobre su sueño, duración, calidad, presencia de somnolencia diurna y fenómenos nocturnos asociados, el tema no saldrá a discusión para motivar la investigación de los problemas y proponer soluciones. Si a esto agregamos que la mayoría de los médicos le presta muy poca atención al sueño (al sueño propio del profesional y al de los pacientes), debido a la deficiente formación académica y clínica acerca del Sueño y

sus trastornos, en la mayoría de los programas de adiestramiento para médicos generales y especialistas. Una considerable ausencia en el currículum de estudios en cuanto a la cobertura de temas relacionados con el sueño durante el período formativo, tendrá consecuencias en las actitudes y la práctica clínica a lo largo de la vida profesional de muchos médicos y otros especialistas. Muchos colegas tienen incluso actitudes un tanto cínicas en relación al tema, cuando un paciente se queja de no dormir bien, he escuchado comentarios inapropiados que simplemente contestan "yo tampoco...". Hace unos años fui invitado a dar una conferencia magistral durante un congreso de residentes de medicina interna titulada: "El Sueño y sus Trastornos". Dicha charla se programó durante la hora del almuerzo (mala programación para comenzar...), había unos 300 médicos entre docentes y jóvenes en entrenamiento. Para mi persona tras 30 años de experiencia docente, fue una experiencia reveladora y también frustrante, pues nunca había tenido una audiencia tan poco interesada en el tema que en vez de atender a la charla y aprender algo útil sobre el tema, se dedicó a la tertulia habitual sin ponerle una pizca de atención a la misma. Si esto es un reflejo de las actitudes de la profesión médica y el sistema de adiestramiento de futuros especialistas sobre unas de las patologías más frecuentes y debilitantes que puede sufrir el ser humano, los somnólogos y otros especialistas interesados en el tema, tenemos muchísimo trabajo que hacer en educación de los médicos, de las instituciones, las empresas, el sistema educativo y de la sociedad.

Narcolepsia tipo 1

ICD-9-CM CODIGO 347.01; ICD-10-CM CODIGO G47.41 1

Nombres alternos: Deficiencia de hipocretina, Narcolepsia-Cataplejía, Narcolepsia con Cataplejía.

Historia:

No cabe duda que la Narcolepsia ha sido parte de la patología humana por siempre, sin embargo la primera descripción del síndrome fue reportada por Westfal en 1877, el término Narcolepsia fue acuñado por el médico francés Jean Gelineaud quien en 1880 describió el síndrome completo, consistente en ataques de sueño incontrolables, cataplejía, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas. La causa fue originalmente considerada de origen psiquiátrico, pasando por varias teorías que fueron desplazadas por el descubrimiento de los neuropéptidos hipocretina 1 y 2 también llamado orexina. La marcada deficiencia de ésta en el LCR de pacientes narcolépticos en los años 1990, el desarrollo de investigación con modelos animales como gatos, perros, caballos y algunos bovinos con formas genéticas de narcolepsia, abrió el campo de estudio en una forma dramática, dando lugar al descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas y mejor comprensión del problema.

Clinica:

El cuadro típico se inicia en la 2ª o 3ª Década aunque hay casos reportados de inicio en la infancia y senectud, suele debutar con marcada hipersomnía manifestada por ataques de sueño incontrolables (o muy difíciles de controlar) que es el síntoma cardinal presente en 100% de los casos; los ataques de sueño suceden en momentos y lugares inapropiados, causan desde situaciones sociales embarazosas con ridiculización del paciente, problemas laborales, accidentes que pueden ser fatales (en particular durante la conducción de vehículos y maquinaria) y muchas otras situaciones intermedias, como perder la parada apropiada cuando usan el transporte público, estar crónicamente atrasado a las citas. Característicamente, una siesta breve de unos 30 minutos es altamente efectiva en estos pacientes para recuperar su estado funcional. Las consecuencias para la vida del paciente son frecuentemente serias, con gran deterioro de la calidad de vida, problemas laborales, baja autoestima, problemas sociales y familiares.

Cataplejía, sucede en 70% - 80% de pacientes, consiste en pérdida súbita de tono muscular sin pérdida de conocimiento (Thorpy, 2006). Puede ser generalizado en todo el cuerpo con caída y posible golpe o localizado a ciertos grupos musculares del cuello o cara en particular la quijada y boca con dificultad para articular, generalmente los ataques son precipitados por un estímulo emocional intenso, una carcajada, enojo, la emoción de un evento deportivo, susto, alegría, sorpresa, un chiste o broma, hasta episodios de excitación sexual los pueden desencadenar, tardan desde unos pocos segundos hasta 2 o 3 minutos, pueden suceder pocas veces al año o en casos severos hasta 3 o más episodios al día. Algunos pacientes se quedan dormidos posterior al ataque catapléjico. Las áreas afectadas varían pero en 90% involucran las piernas, 84% la cara y la quijada, 80% los brazos, 78% el cuello y los hombros, 74% el habla, únicamente un 54% de los

pacientes han experimentado caída. Durante el periodo de cataplejía el reflejo H, elicitado por estímulo eléctrico antidrómico en las extremidades, está abolido.

Parálisis de Sueño, en un 65% de los pacientes presentan especialmente durante las transiciones entre sueño y vigilia al iniciar o más frecuentemente al terminar el ciclo de sueño, el paciente despierta pero es incapaz de moverse durante unos segundos o minutos, esto desaparece si alguien toca al paciente, es indudablemente una experiencia aterradora, que podría provocar una cataplejía y suelen estar acompañadas de alucinaciones hipnagógicas en alrededor de un 60% (con el inicio de sueño) o hipnopómpicas (al despertar). La tetrada clásica se ve en alrededor del 50% de los pacientes.

Conductas automáticas pueden observarse hasta en un 80% de los pacientes, lo que refleja la inestabilidad del ciclaje de estadios de sueño con aparición de sueño MOR en momentos inapropiados; estas resultan en episodios de alerta parcial donde se manifiestan conductas complejas inapropiadas como manejar un vehículo sin destino o desplazarse sin dirección o razón hasta llegar a perderse, comentarios verbales o escritos fuera de lugar o bizarros, hasta pequeños hurtos. Estos fenómenos pueden confundirse con convulsiones parciales complejas o estados confusionales de otra etiología incluyendo cuadros sicóticos u otra patología psiquiátrica.

Fenómenos asociados, 50% de los pacientes demuestran disrupción del sueño nocturno con múltiples despertares sin una clara razón, además es muy común ver en estos pacientes otros trastornos de sueño asociados como el síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos nocturnos hasta en un 60%, parasomnias NoMOR como sonambulismo, parasomnias alimentarias y parasomnia MOR; el trastorno de conducta del sueño MOR durante el cual el paciente actúa sus sueños sin la parálisis muscular típica del sueño MOR estos resultan en traumatismos, agresiones involuntarias, gritos y vociferaciones. Estos fenómenos pueden verse hasta en un 36% de los afectados. Adicionalmente hay incremento en el número de cambios de estadio de sueño (llamado "stage instability" en la literatura inglesa), en el polisomnograma puede reducirse de sueño MOR y sueño N3 y es común la sensación subjetiva de sueño no satisfactorio al despertar.

Tipos:

De acuerdo a la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, se definen tres tipos principales de Narcolepsia: La narcolepsia con cataplejía (Tipo 1), la narcolepsia sin cataplejía (Tipo 2) y la narcolepsia secundaria a condiciones médicas y neurológicas. En esta última la literatura describe casos de narcolepsia en pacientes con lesiones hipotalámicas, entre ellas, la post-traumática. (Más común en pacientes que sufrieron estado de coma), enfermedad cerebro vascular, tumores hipotalámicos, encefalitis paraneoplásica con anticuerpos anti-Ma2, esclerosis múltiple, enfermedad de Niemann-Pick tipo C, subependimomas del 4º ventrículo, neurosarcooidosis, malformación arteriovenosa del 3er. ventrículo, astrocitoma pontomedular, encefalomielitis diseminada, desórdenes neurológicos con afección secundaria del sistema respiratorio como la Distrofia Miotónica y el síndrome de Prader-Willy y otros (Culebras, 2005; Muller, 2006).

Epidemiología:

No existen datos exactos de prevalencia de la narcolepsia en Latinoamérica, entre otras razones porque hay un evidente sub-diagnóstico de la enfermedad. Se estima que en países industrializados más del 50% de los pacientes no han sido diagnosticados, en Latinoamérica ese porcentaje debe ser mucho más alto. Se estima que puede afectar alrededor de 1 en 2000 personas con variaciones étnicas considerables, con tasa muy bajas entre judíos (0.002%), a altas en japoneses (0.15%). El promedio en Europa y EUA de 0.047% (Ohayon, 2005). La prevalencia de narcolepsia es variable entre 0.03 y 0.05% de la población, es muy similar a la de enfermedades neurológicas comunes como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, afecta por igual a ambos sexos. El riesgo en familiares de 1er grado está entre 1 y 2%.

Fisiopatología:

Debe enfatizarse que hay tres estadios básicos de sueño: Alerta, sueño NoMOR y sueño MOR, estos ocurren en ciclos, secuencias y duraciones predecibles. Los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad hacen que el control de la aparición de las divisiones entre los estadios se torne defectuoso habiendo intromisión de un estadio en otro, esto explica la fragmentación del sueño nocturno y la intrusión de sueño MOR en el día con cataplejías y ensueños en momentos del día donde no son apropiadas, las conductas automáticas ocurren cuando el sueño NoMOR ocurre en ciclos rápidos en el estado alerta. Puede decirse que esta disociación de

estudios explica la alta incidencia de fenómenos parasómnicos en estos pacientes. Esto puede confirmarse en estudios polisomnográficos donde ocurren casi simultáneamente sueño MOR y NoMOR. El modelo experimental canino ha permitido replicar la cataplejía al estimular las áreas frontobasales con carbacol, un agonista colinérgico, en perros narcolepticos, mientras que esta estimulación produce alerta a los perros control. Esto sugiere que estos sitios colinérgicos están claramente implicados en la producción de cataplejías. Las conexiones del área frontobasal y el sistema límbico son numerosas y explican como las emociones disparan la atonía (Nishino, 1995). Las hipocretinas 1 y 2 fueron identificadas en 1998. En roedores estimulan el apetito y la ingesta alimenticia, ambos neuropéptidos son similares a la hormona intestinal secretina, la hipocretina 1 se encuentra exclusivamente en el hipotálamo lateral, está involucrada en el control hipotálamico de ingesta alimenticia, regulación de presión arterial, modula el sistema neuroendocrino, temperatura corporal y balance hídrico, es idéntica a la Orexina. Estas múltiples funciones implican que las células hipocretinérgicas tienen múltiples conexiones con otros sistemas neuronales. Se detectó una mutación al receptor de hipocretina 2 en narcolepsia canina (Linn, 1999), el desarrollo de ratones "knockout" de este gen produce un animal con comportamientos muy similares a la narcolepsia humana. El daño a las neuronas que producen hipocretina 1, o sus receptores y conexiones está involucrado en la regulación del sueño y sus estadios. Los receptores de hipocretina 1 están en los núcleos histaminérgicos tuberomamilares, núcleo pre-óptico ventro lateral, en el núcleo colinérgico pedúnculo pontino, el sistema monoaminérgico del tallo cerebral y difusamente en el cerebro fronto-basal. Estudios neuropatológicos han demostrado pérdida de neuronas en las áreas hipotalámicas correspondientes con áreas de gliosis. Los niveles muy reducidos de hipocretina 1 en LCR de enfermos con Narcolepsia por debajo de los 110 picogramos por mililitro debajo de un 30% del valor normal de 330 picogramos en sujetos control (Zeitzer, 2006), se considera diagnóstico. Los estudios en autopsias que mostraron hasta el 95% de reducción de la fijación de hipocretina en el hipotálamo en estos pacientes confirmaron que este déficit es responsable de que los pacientes no puedan mantener periodos de alerta continuos en el día y de sueño en la noche, ya que la liberación de hipocretina es máxima en el periodo alerta y contribuye a aumentar el tono muscular activando el sistema facilitador del sistema motor en el locus ceruleus y los núcleos del raquí (Houghton, 2004). Estos mismos grupos neuronales son inhibidos durante el sueño REM por neuronas GABAérgicas produciendo parálisis muscular; la falta de hipocretina tiene que ver con la pérdida de este balance entre los dos sistemas resultando en ataques de cataplejía y sueño inapropiado.

Genética:

El antígeno leucocítico humano (HLA) DQB1*0602 se encuentra positivo en 90% de los pacientes narcolépticos con cataplejía, mientras que únicamente 40% de los narcolepticos sin cataplejía lo muestran; parece haber una mutación del gen de codificación del receptor 2 de la hipocretina (Hcr2), en el cromosoma 12. Los familiares de 1er grado muestran un incremento mucho mayor a la población general, la prevalencia en estos familiares es entre 5 y 60 veces de la prevalencia general. La mayoría de estudios en gemelos monozigóticos es discordante. Sin embargo este marcador puede observarse en un 30% de la población general lo que lo hace no específico. Se asume que puede haber factores ambientales desencadenantes, que en personas predispuestas precipiten la enfermedad. Se han postulado factores autoinmunes, trauma craneal, infecciones virales, tóxicos, privación crónica de sueño y factores hormonales con resultados variables.

Diagnóstico clínico:

Característicamente el diagnóstico de narcolepsia se hace después de varios años (hasta 10 años de demora), de sintomatología que aunque crea morbilidad significativa al paciente y deteriora su calidad de vida, su rendimiento laboral y académico y perspectivas de vida. Los pacientes suelen consultar a múltiples médicos y reciben también múltiples diagnósticos erróneos, con los correspondientes tratamientos inútiles y sufriendo la correspondiente iatrogenia por fármacos y/o procedimientos. Es común que reciban diagnósticos no específicos como fatiga crónica, pre-diabetes, infecciones sub-agudas, distiroidismo, disfunción metabólica, anemia, cáncer y otros. Son muy frecuentes los diagnósticos psiquiátricos, depresión, trastornos de personalidad, esquizofrenia como ejemplos. Los diagnósticos neurológicos de déficit de atención, ausencias y convulsiones parciales son muy comunes. Los manejos inapropiados pueden demorar el diagnóstico de narcolepsia por varios años, por lo que es importante sensibilizar a la comunidad médica y al público en general sobre la importancia de los trastornos de sueño, para lograr consultas tempranas con el somnólogo que permitan diagnóstico y tratamiento tempranos.

Parecen haber dos picos de edad de presentación uno alrededor de los 15 años y otro a los 35. La historia clínica detallada con especial énfasis en síntomas desarrollados durante la adolescencia en relación con sueño inapropiado, pérdida de tono muscular y bajo rendimiento académico y fallas en integración social, problemas laborales y emocionales, accidentes vehiculares y en el trabajo, problemas en consolidación de parejas románticas, suelen dar pistas importantes sobre el diagnóstico, típicamente la enfermedad evoluciona durante unos años estabilizándose entre 5 y 10 años del inicio de los síntomas. El desempeño general de estos pacientes suele ser sub-standard, con pocos logros personales, carreras truncadas y bajos logros económicos, problemas psiquiátricos por baja autoestima, cuadros depresivos y hasta riesgo de suicidio que deben ser investigados. El examen físico no suele aportar datos útiles, en ocasiones pueden presenciarse episodios de cataplejía los cuales ayudan con el diagnóstico. En Narcolepsia Secundaria pueden verse signos de focalización en algunos pacientes. La escala de Epworth para medir la somnolencia diurna es un instrumento de fácil uso y en mi experiencia es raro ver punteos por debajo de los 18 puntos (el cut-off normal es 10).

Caso 1:

DOÑA T. F. paciente de 56 años vista con queja de somnolencia diurna desde la adolescencia, períodos de sueño incontrolables en momentos inapropiados, en clases, fiestas, actos religiosos y pérdidas frecuentes de tono muscular en situaciones de stress durante periodos de dificultades personales. Ha sido estigmatizada por la familia en particular por sus hermanos varones, como "perdedora", inútil, haragana, aguafiestas. Gradualmente se alejó de su círculo social, contrajo matrimonio de 25 años, tuvo 3 hijos, la hipersomnia y periodos de atonía muscular continuaron a lo largo de los años. Fue vista en consulta por sugerencia de su hija mayor. Se mostraba deprimida con muy baja autoestima y sentimientos de resignación por pensar que iba a vivir así toda su vida. Los antecedentes médicos y neurológicos fueron negativos. El examen físico mostró una paciente con obesidad moderada, leve hipertensión arterial 140/92, por lo demás sin hallazgos generales ni neurológicos de localización. La resonancia magnética cerebral y la batería de laboratorio clínico fueron normales. Se realizó polisomnografía que mostró fragmentación de sueño, latencia de sueño MOR de 38 minutos. El test de latencias múltiples de sueño mostró 4 periodos de sueño MOR de inicio (SOREMPS) en los cuatro intentos de siesta con latencias entre 1 y 4 minutos. Se estableció el diagnóstico de narcolepsia con cataplejía e inició tratamiento con metilfenidato 20 mgs. al día en dos tomas, fluoxetina 40 mgs al día y selegilina 5 mgs con resolución casi completa de sus síntomas, el ánimo ha mejorado y tiene una vida social activa, participa en actividades de su iglesia, solo presentó 2 episodios de cataplejía en los últimos 6 años y fueron desencadenados por la muerte súbita de un familiar cercano.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

El principal reto es diferenciar la narcolepsia primaria de narcolepsia secundaria a condiciones médicas o neurológicas asociadas. La hipersomnia idiopática se diferencia a través del TLMS (test de latencias múltiples de sueño); deben considerarse otras causas de hipersomnia como trastornos respiratorios del sueño (SAOS), movimientos periódicos (MPES), restricción voluntaria de sueño, síndrome de Kleine-Levin (tratado más adelante) y el uso y abuso de fármacos y drogas. La cataplejía puede simular episodios de síncope ortostático y otras causales, isquemia cerebral transitoria, ataques akinéticos, ataques de caída ("drop attacks" por isquemia de tallo cerebral), parálisis periódica (hipo-hiper o normokalémica) y otros defectos de conducción neuromuscular, vértigo vestibular, depresión, esquizofrenia y trastornos conversivos.

Los casos pediátricos traen una serie de consideraciones importantes, los niños pueden ser catalogados como déficit de atención, insomnio, trastornos de ciclo circadiano y epilepsia. No se han reportado pacientes de menos de 4 años de edad.

Los criterios del ICD-9-CM CODIGO 347.01

(International Classification of Sleep Disorders, American Academy of Sleep Medicine) estipulan los siguientes criterios necesarios para el diagnóstico:

- A. *El paciente tiene periodos diarios de necesidad irrepresible de dormir o lapsos de sueño diurnos de al menos 3 meses de evolución*
- B. *La presencia de uno o ambos criterios a continuación:*
 1. *Cataplejía, definida en criterios esenciales y una latencia de sueño promedio de < o igual a 8 minutos y dos o más períodos de sueño MOR de Inicio (SOREMPS). En el test de latencias múltiples de sueño (TLMS) realizado con las técnicas estándar un periodo de SOREMP de menos de 15 minutos durante el polisomnograma puede substituir a uno en el TLMS.*
 2. *El nivel de Hipocretina-1 en LCR medido por inmunorreactividad es o < o igual a 110 pg/ml o < 1/3 de los valores medios obtenidos en el mismo ensayo estandarizado.*

NOTAS

1. En niños pequeños la narcolepsia puede presentarse como exceso de somnolencia nocturna o el regreso de siestas diurnas que ya habían desaparecido.
2. Si hay alta sospecha de Narcolepsia tipo 1 pero los criterios del TLMS de B! no se cumplen, se sugiere repetir el TLMS

SUBTIPOS CLINICOS Y PATOFISIOLÓGICOS. Narcolepsia tipo 1 secundaria a condición médica: Este tipo está frecuentemente asociado a patología del SNC, incluidos trastornos autoinmunes o paraneoplásicos con anticuerpos anti-Ma2 o anti-acuafarin4, tumores u otras lesiones del hipotálamo. Niveles no detectables de hipocretina 1, se han asociado con somnolencia post-trauma cerrado de cráneo severo. Los criterios diagnósticos deben llenarse y además documentar el trastorno médico culpable.

Narcolepsia tipo 2

ICD-9-CM CODIGO: 347.00 ICD-10-CM CODIGO G47.419

Nombres alternos: Narcolepsia sin cataplejía.

Criterios de diagnóstico:

(Los criterios A-E deben ser cumplidos)

- A) El paciente tiene períodos diarios de necesidad irreprimible de dormir o lapsos de sueño diurno durante los últimos 3 meses.
- B) La latencia promedio de sueño en TLMS es < o igual a 8 minutos y dos o más períodos de sueño MOR de inicio (SO-REMP), en estudio realizado de acuerdo con técnicas estandarizadas. Un periodo de SO-REMP de < 15 minutos durante el polisomnograma puede reemplazar un periodo del TLMS
- C) No hay cataplejía
- D) Nivel de hipocretina-1 en LCR es >a 110 pg/ml o 1/3 del valor de normativa por inmunoreactividad o no se ha realizado
- E) La hipersomnia o los hallazgos del TLMS no pueden explicarse mejor por otros factores como sueño insuficiente, apnea obstructiva, atraso de fase de sueño, uso o suspensión de medicamentos

Notas

1. Si la cataplejía se desarrolla posteriormente, el trastorno debe ser reclasificado como Narcolepsia tipo 1
2. Si la Hipocretina-1 en LCR se evalúa posteriormente y se encuentra < a 110 pg/ml o 1/3 de la normativa debe ser re-clasificado como Narcolepsia tipo 1

Características esenciales

La Narcolepsia tipo 2 se caracteriza por hipersomnia diurna y manifestaciones anormales de sueño MOR en polisomnografía o TLMS. La cataplejía está ausente, aunque algunas sensaciones atípicas de debilidad disparadas por emociones inusuales como tensión y enojo pueden ser reportadas. Siestas reparadoras en el día son características del problema.

Los hallazgos del TLMS y polisomnograma descritos arriba son esenciales para diagnóstico.

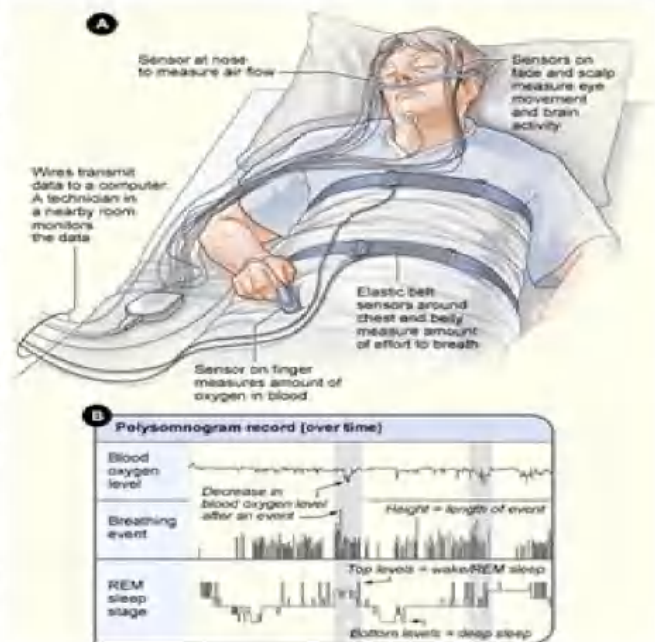
La presencia de hipocretina-1 mayor a 110 pg/ml o 1/3 de la normativa excluye el diagnóstico de narcolepsia tipo 2.

Polisomnografía y test de latencias múltiples de sueño:

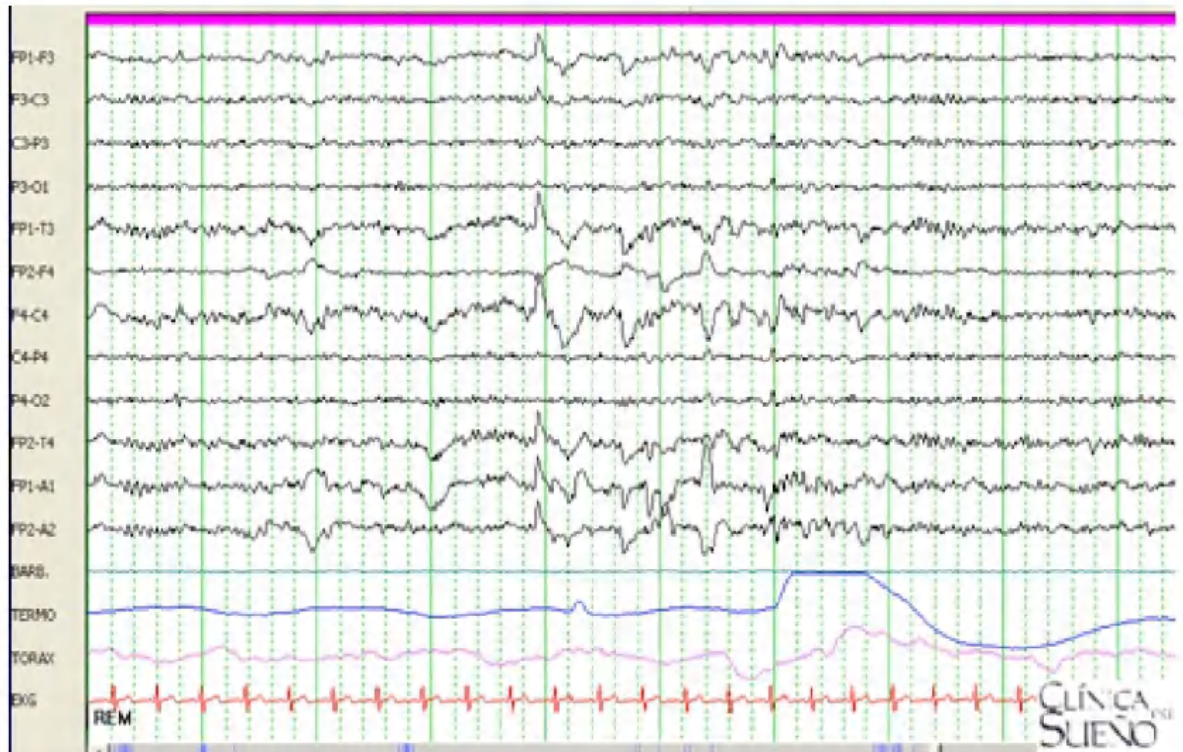
En todo paciente en quien se sospecha narcolepsia es indispensable realizar un estudio completo de PSMN seguido del TLMS al día siguiente. La importancia de esta secuencia no puede ser minimizada ya que es vital descartar otro tipo de patología del sueño en el estudio nocturno, al mismo tiempo que se documenta la duración del período de sueño, fragmentación del sueño y la presencia de breve latencia de sueño MOR cerca de 8 minutos en vez de los 60-90 minutos normales. Descartar trastornos respiratorios del sueño, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de extremidades son posibilidades diagnósticas comunes. El protocolo habitual del test de latencias múltiples de sueño incluye 4 o 5 períodos (el 5°. Período es en mi experiencia y la de muchos otros clínicos, el menos fructífero debido a que los pacientes desean irse

a casa, por lo que muchos lo omitimos en la práctica) de intentos de siesta espaciados cerca de 2 horas entre uno y otro durante los cuales se observa al paciente conectado al polisomnógrafo en una habitación oscura y silenciosa, acostado durante 20 minutos y se registra la latencia de sueño y sobre todo si hay períodos de sueño REM de inicio de al menos 8 minutos de latencia. Normalmente no se observarán estos excepto en pacientes con privación severa de sueño, por lo cual es importante el PSMN la noche anterior. 2 o más episodios de sueño MOR de inicio (SOREMPs) hacen el diagnóstico de narcolepsia. Algunos centros están utilizando nivel de Hipocretina en LCR se considera diagnóstico nivel menor a 110 picogramos por ml.

Grafica 8.1. El Polisomnograma es la prueba neurofisiológica más informativa para diagnóstico de trastornos del sueño, requiere una técnica depurada aplicada por técnicos con adiestramiento y supervisión adecuadas e interpretación cuidadosa por Somnólogo calificado con experiencia en el tema. Substitutos y atajos como Estudios tipo II y III que no incluyen suficientes datos no son útiles. (tomado del National Institutes of Health website)



Grafica 8.2. Narcolepsia en TLMS. Episodio de sueño MOR de inicio en TLMS en paciente narcoléptico. Puede verse a la izquierda actividad encefalográfica indicando periodo alerta con evidente ritmo alfa el cual desaparece al ser cambiado por una desorganización del encefalograma asociado a movimientos oculares rápidos y atonía muscular en la barbilla (caso propio Clínica del Sueño Guatemala).



CASO 2.

DON ANSELMO M. paciente de 62 años que consulta por episodio de parálisis generalizada transitoria. El médico referente lo envía por posible isquemia cerebral a consulta neurológica. La historia del evento es que el paciente salió de su casa en un pequeño poblado de la costa sur y notó que el vecino había dejado abierta la puerta del jardín de la casa, sabiendo que tiene dos perros muy agresivos intentó retornar rápidamente a su hogar a unos 15 metros de distancia, al oír los ladridos de los perros que se le venían encima súbitamente cayó al suelo sin perder el conocimiento y no poderse mover, por fortuna otros vecinos vieron el episodio y se apresuraron a proteger al paciente quien permanecía en el suelo con los ojos abiertos y aterrizado, sin pronunciar palabra, el episodio se resolvió en unos 3 minutos sin secuelas solo cansancio y somnolencia. Cuando se le cuestionó sobre hipersomnia diurna, lo negó, la esposa sin embargo, confirmó la fuerte tendencia a dormirse en todas partes desde que ella lo conoce hace 30 años, al cuestionarlos sobre otros episodios de debilidad muscular comentó haber tenido dos episodios conduciendo vehículos que al estar a punto de colisionar, con la fuerte impresión y el susto, se queda incapacitado de sostenerse de pie al bajar del vehículo. Antecedentes médicos: hipertensión arterial controlada con un diurético, diabetes mellitus tipo 2 controlada con metformina, glicemia reciente en ayunas 110. El examen físico BMI de 31, PA 130/80, orofaringe malampati 2 enrojecida, circunferencia del cuello 17 pulgadas. El examen físico y neurológico fueron normales. El estudio de resonancia magnética cerebral fue normal. Se realizó polisomnografía, que mostró leve apnea del sueño con índice de apnea-hipopnea de 10, la latencia de sueño fue de 0 minutos y la latencia de sueño MOR fue de 2 minutos, mostró fragmentación de sueño, periodo total de sueño nocturno de 8 y media horas, rehusó el test de latencias múltiples de sueño e cual se programó pero nunca se realizó, el paciente no se presentó a visitas de seguimiento. El diagnóstico fue de narcolepsia con cataplejía, leve trastorno respiratorio de sueño. Se recetó fluoxetina y modafinilo, la respuesta es desconocida.

TRATAMIENTO MEDIDAS GENERALES:

El paciente debe recibir un plan educativo adecuado al hacerse el diagnóstico, haciendo ver la incurabilidad de la enfermedad, aunque aclarando que existen tratamientos eficaces que pueden reducir en mucho la sintomatología. La implementación de medidas de higiene de sueño, horario regular de sueño, ejercicio, uso de cafeína, siestas programadas cortas de 20 a 30 minutos una o dos veces por día pueden mejorar la hipersomnia, prevención de accidentes por ataques de sueño y traumatismos por caídas por cataplejas, es importante el apoyo emocional, en ocasiones es necesario pedir asistencia psicológica profesional, orientación vocacional y financiera. La familia debe estar involucrada en el proceso para coadyuvar con las medidas de tratamiento y prevención de morbilidad.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO:

Estimulantes: El metilfenidato ha sido un medicamento útil actúa incrementando la liberación de dopamina, es eficaz, puede causar baja en el apetito y pérdida de peso, deben considerarse los efectos secundarios alfa adrenérgicos, las presentaciones de liberación prolongada pueden tener ventajas en algunos pacientes, la dosis se titula gradualmente iniciando entre 5 y 10 mg hasta 60 mgs o más al día. El modafinilo un bloqueador de receptores histaminérgicos H3, ha mostrado un mejor perfil de acción sin muchos de los efectos secundarios del anterior, puede bloquear el efecto del etinil estradiol, por lo que debe considerarse en mujeres que toman anticonceptivos orales por posible reducción de efecto, eficaz pero de un costo mayor, recientemente se ha introducido el armodafinilo con un perfil muy similar al anterior, las dosis son mayores. En Centroamérica el uso médico de anfetaminas es muy limitado y el potencial de abuso es mayor por lo que se utilizan poco en nuestro medio.

Anticataplexicos: Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) como la imipramina y la clomipramina muestran eficacia aunque los efectos anticolinérgicos limitan mucho llegar a dosis efectivas en algunos pacientes. Los inhibidores de recaptación de serotonina (SSRI) son eficaces, fluoxetina en dosis de hasta 60 mgs día funciona en muchos pacientes, la venlafaxina también es eficaz. Los inhibidores de monoamino-oxidasa, se ha usado en particular la selegilina, debe ejercerse precaución con el uso de alimentos que contienen tiramina que pueden causar crisis hipertensivas. Oxibato Sodico (Xyrem) o gama hidroxibutirato, se liga al receptor GABA_B es un medicamento de probada eficacia para cataplejía e hipersomnia, no se produce tolerancia, potencializa los efectos de los estimulantes y mejora la fragmentación del sueño nocturno, la administración es nocturna en dos tomas de 1.5 a 3 gramos, a la hora de dormir y otra 3 horas después, esta es una limitación, como lo es el alto costo del tratamiento y la no disponibilidad actual del producto en nuestra área del mundo.

COMPLICACIONES:

La prevención de accidentes debe ser una de las estrategias más enfatizadas, esto se debe repetir en cada visita de seguimiento. La narcolepsia está frecuentemente acompañada de otras patologías de sueño como trastornos respiratorios del sueño (apnea de sueño), parasomnias (sonambulismos y despertares parciales, conductas anormales son comunes parasomnias de sueño MOR y de sueño NoMOR), síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos nocturnos, por lo que pacientes que no mejoran deben considerarse estas posibilidades.

Probablemente la complicación más común aunque menos atendida por los médicos es el fallo laboral, social y familiar, es común que estos pacientes mantengan un bajo nivel de rendimiento en todas estas áreas, claro con excepciones notables, sus rendimientos laborales suelen ser limitados, frecuentemente los omiten de listas de candidatos a promoción en el trabajo, pueden tener dificultades estableciendo y manteniendo parejas sentimentales, los índices de divorcio por disfunción sexual pueden ser mayores. El apoyo del médico de cabecera y el especialista debe ser constante con ayuda de psicólogos, trabajadores sociales, orientadores vocacionales y colaboración del departamento de personal de la empresa o institución donde laboran. La depresión en común en estos pacientes y debe ser considerada dentro del diagnóstico diferencial cuando los síntomas se tornan difíciles de controlar, los antidepresivos con poco efecto sedante son los favoritos, mi experiencia con Bupropion (Wellbutrin) ha sido buena.

CASO 3.

Licda.E.M. profesional académica universitaria de 40 años se presenta por múltiples episodios de pérdida del tono muscular como consecuencia de stress. La consulta fue motivada por episodio de parálisis generalizada sin pérdida de conocimiento al ser interceptada en su vehículo por una turba de supuestos estudiantes en una huelga estudiantil que le exigían dinero para dejarla pasar. Cerró con llave la puerta del carro y la turba comenzó a golpear el mismo y amenazarla, el episodio duró unos 5 minutos tras de lo cual la dejaron en paz, recuperando con dificultad el control de su cuerpo y pudiendo manejar hasta su oficina donde fue asistida por sus compañeros de trabajo. Al interrogarla se quejó de hipersomnia desde los 20 años, varios episodios de caída con sustos y sorpresas. Antecedentes médicos negativos. Examen general y neurológico normales. La RM cerebral fue normal. La polisomnografía fue normal. El test de latencias múltiples de sueño mostró dos episodios de sueño MOR de 3 y 5 minutos de latencia, se inició tratamiento con metilfenidato el cual toleró pobremente, posteriormente se administró modafinil 200 mgs al día con buena tolerancia, desipramina 50 mgs al día controló la mayoría de los episodios de cataplejía. No ha tenido seguimiento por 4 Años

Hipersomnia idiopática

ICD-9-CM código: 247.11, ICD-10-CM código D47.11

NOMBRES ALTERNOS: Hipersomnolencia idiopática central

Descrita en 1950 por Roth, la clínica se caracteriza por quejas de sueño no reparador, dificultad para despertar y somnolencia diurna excesiva. Las siestas diurnas, a diferencia de los pacientes narcolépticos, son prolongadas, 2 a 3 horas no ayudan a eliminar la somnolencia y la inercia de sueño es marcada. Se han clasificado dos tipos: La monosintomática en cuyo caso únicamente hay hipersomnia y la polisintomática caracterizada por hipersomnia diurna, periodo prolongado de sueño nocturno y severa inercia de sueño matutina ("sleep drunkenness" o "borrachera de sueño"). Puede haber historia familiar. Puede haber disfunción autonómica con ortostatismo y fenómeno de Raynaud. Característicamente no hay fenomenología de sueño MOR anormal (cataplejía, parálisis de sueño, estados confusionales con automatismos y alucinaciones hípnicas). Usualmente inicia entre los 15 y los 30 años, se desarrolla en un periodo de semanas o meses y es sintomática a lo largo de la vida. En estos pacientes no se puede encontrar otra explicación para los síntomas, debe excluirse trastornos respiratorios del sueño, narcolepsia, privación de sueño, ciclotimias, síndrome de fatiga crónica, atraso de fase de sueño, síndrome de sueño insuficiente conductual y otras patologías del sueño o generales, por medio de estudios apropiados. La polisomnografía suele mostrar latencias cortas de sueño de menos de 10 minutos, periodo de sueño normal o prolongado, latencia de MOR normal, Estadio N1 normal o reducido, aumento de sueño N2 y N3 en la segunda mitad de la noche, reducción del número de alertamientos nocturnos y test de latencias múltiples de sueño que muestran hipersomnia con latencias de sueño inferiores a los 10 minutos (media de 6.3 +/- 3.5 minutos. Únicamente 11% tienen menos de 3.7 minutos y menos de 2 periodos de sueño MOR. La patofisiología es desconocida, se ha postulado posible anomalía de norepinefrina, hay reportes de aumento de ácido Homovanililmandelico en LCR, Algunos autores piensan que es importante investigar marcadores genéticos HLA DQB1*0602 y niveles de Hipocretina en LCR aunque no hay una clara asociación con estos marcadores biológicos. Se han tipificado tres subgrupos: Tipo I: Historia familiar positiva con HLAcw2+ve, historia de disfunción autonómica, migraña, síncope y fenómeno de Raynaud. Tipo II: Cuadro viral previo al inicio, (mononucleosis infecciosa, hepatitis A, Guillain-Barre, neumonía viral, etc). Tipo III: Idiopática real.

Los estudios de RM cerebral para descartar lesiones hipotalámicas pueden estar indicados. Pueden tener historia familiar positiva (Tipo 1). La incidencia es desconocida, la tasa entre narcolepsia e hipersomnia idiopática es de 10:1 y ambos sexos están afectados . Son frecuentes las intrusiones de sueño en actividades

cotidianas lo cual implica un alto riesgo de accidentes. El rendimiento cognitivo en estos pacientes es afectado por la hipersomnía. Se ha propuesto como una posible causa disfunción de secreción de melatonina, disfunción circadiana y fallo o desfase del sincronizador homeostático en el hipotálamo (homeostatic drive).

Criterios diagnósticos

ICD-9-CM código 327.11, ICD-10-CM código G47.11

El paciente debe llenar los criterios de la A a la F

- A) El paciente tiene periodos diarios de necesidad irreprímible de dormir o lapsos de sueño de al menos 3 meses de evolución
- B) No hay cataplejía.
- C) El TLMS utilizando la técnica estandarizada muestra menos de dos SOREMP y no los presenta en el polisomnograma
- D) La presencia de al menos uno de los siguientes:
 - 1) Test de latencias múltiples de sueño con latencia inferior a 8 minutos.
 - 2) El tiempo total de sueño en un período de 24 horas es mayor de 660 minutos (típicamente 12 a 14 horas) en polisomnograma de 24 horas (realizado después de corrección por privación de sueño) o por actigrafía con diario de sueño simultáneo (promediado al menos durante 7 días sin restricción de sueño)
- E) Se descarta la privación de sueño (si es necesario observándose falta de mejoría en la hipersomnía después de una prueba adecuada de incremento del tiempo en cama, preferentemente acompañada de 1 semana de actigrafía)
- F) La hipersomnía y/o el TLMS no se puede explicar mejor por otro trastorno de sueño, uso de sustancias o medicamentos, o condiciones médicas o neurológicas o psiquiátricas.

NOTAS:

1. Inercia de sueño severa y prolongada conocida como "borrachera de sueño", (definido como dificultad prolongada para despertarse con retornos repetidos al sueño, irritabilidad, comportamientos automáticos y confusión) (>1 hora), siestas no reparadoras, son datos útiles de apoyo al diagnóstico.
2. Alta Eficiencia de Sueño (>90%) en el polisomnograma apoya esta posibilidad diagnóstica (siempre y cuando insuficiente sueño se descarta)
3. El tiempo total de sueño en 24 horas requerido para el diagnóstico puede requerir ser adaptado para tomar en cuenta los cambios normales de tiempo de sueño asociado con etapas de desarrollo en niños y adolescentes, así como variabilidad de acuerdo a otras culturas en todos los grupos etarios.
4. Ocasionalmente pacientes que cumplen casi todos los otros criterios pueden tener un TLMS con latencias mayores a 8 minutos y menor cantidad total de sueño a los 660 minutos. El criterio clínico debe ser utilizado en estos casos para decidir este diagnóstico. Se recomienda cautela para excluir otros trastornos. Un nuevo TLMS puede aclarar el cuadro.

Diagnóstico:

La historia, escala de Epworth con puntajes arriba de 15 son comunes, estudios de actigrafía que muestran largos períodos de inactividad nocturna y diurna, el polisomnograma con latencia corta de sueño, prolongación del periodo de sueño a 11 o 12 horas y el test de latencias múltiples de sueño que no evidencian periodos de sueño MOR, con latencias inferiores a los 8 minutos. Este último hallazgo debe interpretarse con cautela ya que 30% de la población general puede tener latencias de sueño diurnas inferiores a los 8 minutos. Deben descartarse otras causas de hipersomnía de origen médico, neurológico o farmacológico y otros trastornos del sueño (SAOS, MPes). Existe también una variedad de hipersomnía idiopática sin aumento de periodo de sueño nocturno entre 6 y 10 horas, claro está, que estos pacientes no tienen cataplejía ni otros fenómenos de sueño MOR anormal.

Tratamiento:

El manejo conductual con medidas de higiene de sueño y siestas programadas puede ser útil en algunas ocasiones, no se recomienda aumentar las horas de sueño nocturno, se ha utilizado melatonina nocturna y levotiroxina con algún éxito, el tratamiento con estimulantes tipo modafinilo suele ser efectivo, corrigiendo parcialmente la sintomatología.

Caso 4

P.C. paciente masculino de 32 años que consulta por hipersomnia diurna desde la adolescencia. Su actividad está muy limitada por cansancio crónico, tendencia a dormirse al no estar en actividad física, esto le ocasionó problemas de estudiante en el colegio y luego en la universidad la cual no pudo completar y abandonó después de 2 años. Su empleo ha sido irregular en trabajos de oficina sin embargo sus jefes lo consideran un "mal elemento", por su bajo rendimiento y tendencia a dormirse en su cubículo en la empresa. Consume 8 tazas de café y alguna otras bebidas cafeinadas al día, por la noche duerme muy bien, es soltero y no hay reportes de ronquidos ni movimientos anormales durante el sueño, al despertar tarda una hora en "despabilarse", con frecuencia se cachetea, aplica agua fría a la cara y pasa una hora "como borracho". Suele tomar 2 siestas de 2 horas los fines de semana las cuales no lo refrescan y le cuesta mucho alertarse posterior a ellas. Según él su familia materna es de "dormilones", pero él es el peor. El polisomnograma mostró latencia de sueño de 2 minutos, latencia MOR de 60 minutos un total de 9.2 horas de sueño con arquitectura normal, no se demostraron anomalías respiratorias ni movimientos periódicos. Tuvo 10 despertamientos (arousals) durante la noche. El TLMS realizado al día siguiente mostró latencia de sueño promedio de 4 minutos, con sueño NoMOR en los 4 períodos. No SOREMPs. La resonancia magnética cerebral, análisis de laboratorio clínico de rutina y examen físico y neurológico fueron normales. Se hizo el diagnóstico de hipersomnia idiopática, ha respondido relativamente bien al tratamiento con modafinilo 200 mgs al día. Reporta aun somnolencia, pero cree poder manejarla mejor.

Hipersomnias sin cantidad adecuada de sueño.Síndrome de insuficiente sueño nocturno**ICD-9-CM código 307.44; ICD-10-CM código F51.12**

Nombres Alternos: falta de sueño inducida por comportamientos, sueño nocturno insuficiente, deprivación crónica de sueño, restricción de sueño

Falta de horas de sueño causadas por conductas anómalas:

Es un problema que vemos frecuentemente en la práctica somnológica diaria, causado por restricción voluntaria del horario de sueño, por razones de trabajo, diversión, requerimientos de transporte o simplemente malos hábitos y falta de disciplina en cuanto a horario de sueño. El problema afecta en particular a los adolescentes, pero puede afectar a cualquier grupo etario. El cuadro clínico típico usualmente es obvio, con somnolencia diurna, pocas horas de sueño nocturno en comparación con el tiempo esperado por las normativas para la edad, "reposición" de horas de sueño durante los fines de semana durante los cuales típicamente hay aumento marcado de las horas de sueño, la polisomnografía muestra menos de 10% de sueño N1, aumento de N3, latencia de sueño inferior a los 15 minutos, eficiencia de sueño 95% o más, TLMS con latencias inferiores a los 8 minutos. Suele haber una respuesta positiva a la extensión de horario de sueño con resolución de la sintomatología. Los malos hábitos de sueño, uso de tecnología de información (Tv, celulares y ordenadores), juegos de video en horas normalmente dedicadas al sueño, agregado a la necesidad de iniciar actividades en horas tempranas debido a los requerimientos de la vida urbana que obligan a recorrer largas distancias para llegar a los colegios, universidades o trabajos. Frecuentemente hay asociado un atraso de ciclo circadiano, empeorado por el uso de altos niveles de brillantez en las pantallas y los ambientes de estudio y actividad donde se usa luz intensa, sobre todo si es blanca o azul.

Este problema alcanza niveles epidémicos en ciertos grupos poblacionales principalmente urbanos y puede considerarse un problema de salud pública que únicamente va a empeorar con el tiempo y la tecnología. El tratamiento incluye las recomendaciones habituales de higiene de sueño (horarios estables, ejercicio, mejorar entorno de sueño, reducir ingesta de líquidos por la tarde y noche, reducir o eliminar cafeína) y correcciones del horario disfuncional del sueño. Algunas veces usamos melatonina para corregir el desplazamiento circadiano. Hemos tenido casos severos de total desfase de horario los cuales son de manejo difícil. El ajuste circadiano toma cierto tiempo y mucha colaboración del paciente y la familia. Es importante hacer énfasis en los programas de educación de la salud a nivel de escuela primaria y secundaria sobre la importancia

del sueño, medidas de higiene de sueño y las consecuencias de no dormir bien. El sueño en la época actual, puede ser considerado "la cenicienta de la salud", por la poca atención que recibe y cómo se toma a la ligera los requerimientos mínimos diarios de sueño. Usualmente se pone mucho énfasis en el ejercicio, dieta balanceada, control del stress, niveles bajos de triglicéridos y colesterol, eliminar el tabaco, controlar el sobrepeso y otros, todo lo cual es importante, pero no se enfatiza que la falta de cantidad y calidad de sueño nocturno causa tanta o más morbimortalidad que los otros factores y es frecuentemente ignorada.

Una de las preguntas más frecuentes que hacen los pacientes en la clínica es: "¿cuántas horas debo dormir?", la respuesta que les doy es un tanto genérica pero apegada a la evidencia. Les hablo de 3 elementos básicos que observa la gente que duerme suficientes horas:

1. **Horario**, levantarse a la hora deseada con mínima ayuda de despertador electromecánico o humano.
2. **Sensación de reposo y descanso efectivo al despertar** sin inercia de sueño ni requerimientos de estimulantes con cafeína.
3. **Falta de somnolencia diurna**, de nuevo, no requieren cafeína ni siestas prolongadas (excepto la tradicional breve siesta post-prandial al medio día por el llamado "dip circadiano de temperatura corporal", 10 a 15 minutos máximo. El escepticismo de la eficacia de la siesta de los latinoamericanos por los anglosajones ha sido superada por la evidencia, las corporaciones han descubierto las bondades de la "power nap", para sus ejecutivos de alta productividad.

Estos tres datos de historia cubre la gran mayoría de personas tomando en cuenta las variaciones de requerimientos de sueño de acuerdo a la edad, estado metabólico, carga de trabajo, variaciones circadianas ("short-long sleepers") de origen hereditario y otras.

Criterios diagnósticos deben cumplirse A-F

- A) El paciente se queja de períodos diarios de necesidad irreprimible de dormir o tiene lapsos de sueño diurnos, si se trata de niños pre-púberes hay queja de anomalías del comportamiento atribuibles a hipersomnia.
- B) El tiempo de sueño determinado en base a diario de sueño, actigrafía e historia de sueño es bajo en comparación con la normativa para la edad
- C) El patrón de sueño reducido ha ocurrido al menos durante 3 meses
- D) El paciente reduce su tiempo de sueño usando despertador o depender de otras personas en el entorno y duerme mucho más durante vacaciones o fin de semana.
- E) Al extender el tiempo total de sueño los síntomas se resuelven.
- F) No se encuentra ninguna otra explicación para los síntomas incluyendo trastornos del sueño, efectos medicamentosos o de drogas ni otra causa médica, neurológica o mental.

NOTAS:

1. Si hay dudas sobre la historia o diarios de sueño la actigrafía durante 2 semanas debe realizarse.
2. En el caso de personas con períodos largos de sueño (long sleepers), la cantidad de sueño cerca de la normativa para la edad puede ser adecuada pero insuficiente para este tipo de paciente

Caso 5

Paciente de 17 años masculino, reporta 6 meses de no poder dormir. Su hora de acostarse es la 1 AM "porque no me da sueño...", se levanta a las 5 AM con mucha dificultad para tomar el bus del colegio, en el cual se duerme durante el trayecto de una hora 15 minutos. Sus maestros se quejan que se duerme en clases, es el hazmereír de la clase por este problema, su rendimiento académico se ha deteriorado y es posible que repita el año. Al retornar a casa toma una siesta de 2 horas entre las 3 y las 5 PM. Siente mucha energía después de esto siendo la última parte del día, la mejor, lo cual aprovecha para "chatear" con amigos, jugar juegos de video y navegar la red. Los fines de semana duerme hasta las 11 AM. La actigrafía y el diario de sueño de 2 semanas muestra un patrón que corrobora lo descrito. Se inicia un programa educativo, ayudado con melatonina 3 mgs. 3 horas antes de dormir con gradual mejoría aunque no corrección total del problema logra dormir de 11 a 5 AM, pero ha tenido recaídas debido al nuevo "celular inteligente" que le regalaron para el cumpleaños.

Hipersomnía recurrente

Kleine-Levin

ICS-9-CM código:327.13 o ICD-10.CM código:G47.13

Nombres alternos: Hipersomnía Recurrente, hipersomnía periódica

Critchley y Hoffman designaron este síndrome en 1942, que había sido descrito antes en Alemania y New York correspondientemente por Kleine y Levin. Se caracteriza por periodos de hipersomnía que pueden tardar desde varios días hasta 3 o 4 semanas, interponiéndose a largos periodos de meses a años, durante los cuales el paciente está completamente asintomático. El caso típico se da en adolescentes, que experimentan episodios de hipersomnía durante la cual pueden llegar a dormir entre 12 y 18 horas al día, con notable hiperfagia en los periodos de alerta caracterizada por ingestas masivas de alimentos. Frecuentemente presentan rasgos de hipersexualidad, acompañados de conductas de excitación sexual inapropiadas esto es más frecuente en varones que mujeres, no hay incontinencia urofecal, hay poca respuesta verbal, aumento de peso durante los episodios y suele haber amnesia parcial o total del episodio. Típicamente los episodios se hacen menos frecuentes y más cortos con la edad. Los estudios de polisomnografía muestran una alta eficiencia de sueño de más del 95%, reducción de N3, corta latencia de sueño y sueño MOR, sin embargo estos hallazgos han sido inconsistentes de un autor a otro habiéndose realizando los estudios de PSMN tanto durante el episodio de hipersomnía como durante la remisión. El TLMS también es inespecífico, aunque pueden verse episodios de sueño MOR de inicio en algunas ocasiones. Los estudios de imágenes (RM cerebral) suelen ser normales, el SPECT (espectroscopia por emisión de positrones) puede mostrar áreas de hipoperfusión talámica durante el episodio, la cual desaparece durante la remisión; este último parece ser el hallazgo de estudios de gabinete más consistente.

Los criterios de Diagnóstico de Síndrome de Kleine-Levin de acuerdo con el ICS-9-CM código: 327.13 o ICD-10.CM código: G47.13

LOS CRITERIOS A-E DEBEN SER CUMPLIDOS

- A) *El paciente sufre de al menos dos episodios recurrentes de somnolencia que tardan entre 2 días y 5 semanas.*
- B) *Episodios recurrentes al menos uno por año como máximo uno cada 18 meses.*
- C) *Durante la remisión el paciente tiene funciones cognitivas y estado mental normal sin secuela neurológica ni conductual.*
- D) *El paciente debe mostrar al menos uno de los siguientes hallazgos durante los episodios*
 - 1) *Disfunción Cognitiva*
 - 2) *Percepciones alteradas*
 - 3) *Trastorno alimenticio (anorexia o hiperfagia)*
 - 4) *Conducta desinhibida (tal como hipersexualidad)*
- E) *No se encuentra otra causa de hipersomnía de orden somnológico, neurológico, médico, psiquiátrico (en especial trastorno bipolar), farmacológico ni de abuso de sustancias.*

Es un síndrome poco común, se considera que puede presentarse alrededor de 1 en un millón en la población general, más frecuente en varones 2:1. El inicio se da en la 2da. década de la vida pero se han reportado casos más jóvenes y adultos mayores, prevalente en judíos Ashkenazy, la genética de esta enfermedad es incierta en la gran mayoría de casos, 9 de cada 10 pacientes pueden tener algún factor precipitante como un cuadro infeccioso febril, viajes, ingesta de alcohol o privación de sueño. 15% de los pacientes tienen un período prodrómico previo al episodio. Estos síntomas en opinión de muchos autores reflejan disfunción hipotalámica, hay reportes de niveles bajos de hipocretina/orexina en LCR, durante el episodio los cuales se normalizan durante la remisión. Los estudios polisomnográficos no son específicos y son importantes para descartar otras causas de hipersomnía. Se han reportado casos que han sufrido trauma cerrado de cráneo u otras lesiones cerebrales. El tratamiento con carbonato de litio, ácido valproico, lamotrigina y modafinilo han resultado efectivos de acuerdo con varios reportes, aunque la eficacia de dichos tratamientos debe tomarse con cierta reserva debido a lo variable de los episodios y que las remisiones pueden suceder en cualquier momento.

Caso 6

Masculino de 22 años, estudiante, consulta por episodios de hipersomnolia severa en los últimos 4 años, los cuales suelen ser precedidos por falta de concentración, cefalea y cansancio seguido a lo cual manifiesta marcado aumento del sueño nocturno de su cantidad normal que son 8 horas a 12 horas o más, al despertar a media mañana con somnolencia desayuna copiosamente, luego se acuesta de nuevo y duerme hasta las 4 PM se levanta a orinar almuerza tomando doble ración de los alimentos, regresa a la cama a las 6 PM y duerme hasta el día siguiente. Se le ve confuso e irritable en los periodos alerta abandona los estudios universitarios durante el episodio. Suele masturbarse 2 a 3 veces al día durante el periodo de hipersomnolia. El episodio remite espontáneamente y recupera su funcionalidad por completo sin secuelas, su rendimiento académico habitual es bueno durante las remisiones. El intervalo entre episodios es de unos 10 a 11 meses. El polisomnograma mostró aumento en el periodo de sueño a 12 horas de duración, leve fragmentación de sueño con índice de alerta de 11, no hay problema respiratorio ni de movimientos periódicos. El estadio N3 fue de 40% de la noche. El TLMS fue difícil debido a la dificultad para mantenerlo despierto entre intentos de siesta, no hubo sueño MOR en el día y la latencia de sueño fue de 0 a 1 minuto. Se administró lamotrigina 100 mgs al día la cual aparentemente acortó unos días el episodio. No ha retornado a visitas de seguimiento en los últimos 2 años.

Hipersomnolia de otras causas centrales

En todo caso de hipersomnolia diurna debe considerarse la posibilidad de que sean secundarias a problemas metabólicos, tóxicos, infecciosos y medicamentosos, la investigación clínica exhaustiva es fundamental para un diagnóstico certero.

Hipersomnolia post traumatismo cerrado de cráneo tras eventos de concusión o contusión cerebral, puede presentarse hasta 18 meses posterior al evento, no hay fenomenología REM asociada (cataplejía, parálisis de sueño, o alucinaciones hipnagógicas), se asocia a periodos normales de sueño, latencias de sueño inferiores a los 10 minutos en el TLMS, suelen asociarse a lesiones del hipotálamo posterior, 3er. Ventrículo, fosa posterior y lesiones de medula cervical alta, estos casos suelen resolverse espontáneamente en meses u ocasionalmente 1 o 2 años del inicio del evento.

Enfermedades metabólicas de almacenamiento y otras causas de enfermedad neurológica. La enfermedad Niemann-Pick tipo C, Prader-Willy se han asociado con hipersomnolia. Problemas musculares como la distrofia miotónica reportan ocasionalmente hipersomnolia. La enfermedad de Parkinson puede presentar hipersomnolia, sin embargo se debe evaluar cuidadosamente la presencia de síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de extremidades y parasomnias como otras causas posibles. En ocasiones lesiones de medula cervical se han asociado a hipersomnolia sin depresión respiratoria aparente. Se han reportado casos de esclerosis múltiple con lesiones desmielinizantes a nivel del hipotálamo pueden causar hipersomnolia aunque es importante descartar narcolepsia secundaria. Lo mismo aplica para casos de enfermedad cerebrovascular en particular cuando se presentan infartos lacunares en el área hipotalámica. Las encefalitis virales de varios tipos han merecido algunos reportes. La neuromielitis óptica con anticuerpos anti Y aquaporina 4 (AQP4) que sugieren inmunopatía con ataque a estructuras neuronales productoras de orexina, con niveles bajos de la misma en LCR. Frecuentemente hay mejoría sintomática y del nivel de orexina en LCR conforme mejora la condición precipitante. Es importante tomar una historia completa de consumo de fármacos potencialmente sedantes y omitir o reducir las dosis como prueba terapéutica, esto es particularmente frecuente en pacientes ancianos. Siempre debe considerarse el uso de medicamentos sin prescripción usados para diferentes problemas como posible causa, es importante investigar y omitir fármacos sospechosos. En contados casos deben considerarse etiologías psiquiátricas aunque no son comunes.

Hipersomnolia menstrual

Episodios recurrentes de hipersomnolia con el periodo menstrual han sido descritos, debutando durante la menarquía, en ocasiones con el uso del alcohol o cuadro gripal, un tercio de las pacientes puede tener cuadros depresivos, se ha postulado que el episodio puede ser precipitado por la secreción de progesterona y puede mejorar con el uso de anticonceptivos orales, puede representar también una variante del síndrome de Kleine –Levin (Billiard, 1975)

Estupor recurrente idiopático

Descrito por Lugaresi (Lugaresi *et al*, 1998a), se caracteriza por episodios recurrentes de estupor que inicia en adultos jóvenes pero puede presentarse en niños en forma ocasional, los episodios ocurren a intervalos

variables, pueden ocurrir varias veces por semana o unos pocos al año, tardan entre pocas horas a pocos días, el EEG muestra patrón de actividad de 13 a 18 Hz. difusa no reactiva, se revierte rápidamente con un bloqueador de receptores de benzodiazepina, el flumazenil, lo que sugiere que la causa es debida a efecto de endozepinas que son ligantes endógenos de los sitios de receptores A de benzodiazepinas en el SNC. Se han encontrado marcados incrementos en los niveles de endozepina 4 hasta 300 veces el valor control en LCR. Pueden también encontrarse en sangre, lo que sugiere un problema sistémico. El número de casos reportados es limitado, sin embargo debe considerarse este diagnóstico en casos que se presentan al servicio de Urgencias donde los estudios toxicológicos y de otro tipo son negativos y hay persistencia de los episodios de estupor recurrente.

Capítulo 9

Trastornos del Ritmo Circadiano sueño-vigilia

Prof. Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña ^{a, b}.

- a. Neurociencias HYGEA.
6^a. Ave. 9-18 Zona 10
Edificio Sixtino II
3er. Nivel, Ala 2, Of. 303
Guatemala, Guatemala.
- b. Jefe de Docencia e Investigación.
HUMANA (Centro de Epilepsia y Neurociencia Funcional).
7^a. C "A" 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.



alvaro.jerez@humanaqt.org

Generalidades.

A lo largo de la historia de la humanidad siempre han estado presentes dos interrogantes:

- ¿Por qué dormimos?.. y,
- ¿Para qué dormimos?

Hoy en día, gracias a los grandes avances logrados en el campo de las neurociencias contamos con muy buenas respuestas para la primera pregunta, incluso, desde una perspectiva molecular, hemos llegado a comprender mejor el proceso del dormir y las fuerzas que lo gobiernan; sin embargo todavía nos hacen falta respuestas adecuadas y satisfactorias para la segunda pregunta... ¿Cuál es el verdadero propósito del sueño?, la información disponible en la actualidad

aún no es concluyente.

Desde hace mucho tiempo se sabe que el sueño es un proceso activo. Es una actividad recurrente, fásica, reversible, que se caracteriza por inhibición de la actividad sensoriomotora y supresión de los centros del alerta, esto se traduce macroscópicamente en alteración del estado de consciencia con inhibición relativa de la motilidad voluntaria.

Cómo actividad humana, el sueño y lo que pasa durante el mismo ha maravillado al hombre desde que éste comenzó a registrar sus hechos históricos, pero el estudio formal del mismo, es mucho más reciente. En 1998, la revista *Thorax* publicó un interesante trabajo de William C Dement, cuya lectura recomiendo a los interesados en los aspectos históricos de la medicina del sueño, es un trabajo breve y muy bien enfocado, este autor divide la historia de la medicina del sueño en cinco etapas, desde lo que él denomina fase prehistórica hasta nuestros días (Dement, 1998). Y aunque resulta tentador, no vamos a prolongarnos en la revisión histórica del sueño y su estudio, pues no es ese el propósito de este capítulo.

16 años antes, Borbély había descrito lo que se conoce como el modelo de los dos procesos de la regulación del sueño (Borbély, 1982), el "Proceso C" (control circadiano) y el "Proceso S" (control homeostático); los componentes celulares y moleculares que controlan y generan estos ritmos desde el núcleo supraquiasmático del hipotálamo se encuentran ampliamente descritos en el excelente estudio de Takahashi y cols (2008) cuyo trabajo considero una lectura obligatoria para todo aquel interesado en profundizar en las complejidades del sueño. En el capítulo 3 se hace un análisis más profundo de este aspecto.

Nuestra vida en general gira en torno a una serie de procesos cíclicos que son comunes a todas las especies de seres vivos y determinan toda una serie de procesos fisiológicos, metabólicos y conductuales esenciales para la regulación de innumerables procesos vitales y son conocidos como "ritmos biológicos"; los que se repiten en ritmos o ciclos de alrededor de 24 horas, son conocidos como ritmos circadianos, y tienen gran relevancia para la vida de animales (incluyendo organismos unicelulares como bacterias y hongos) y plantas.

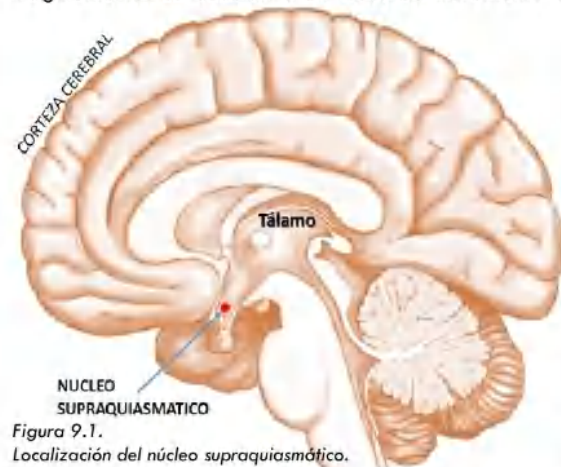
En realidad, el ritmo circadiano por lo regular no es de 24 horas rigurosas, puede oscilar entre 23.5 y 25 horas pero es regulado o sincronizado por factores externos como la presencia o ausencia de luz solar, temperatura y otros zeitgebers (Middleton *et al*, 1996; Hiddinga *et al*, 1997; Waterhouse *et al*, 1998; Carskadon *et al*, 1999; Czeisler *et al*, 1999; Kelly *et al*, 1999; Duffy *et al*, 2011).

También es importante considerar que los patrones de sueño y el ritmo circadiano se modifican con respecto a la edad de las personas, en parte debido a la forma como se van modificando nuestras necesidades del sueño en las diferentes edades.

Uno de los precios que debemos pagar por las comodidades del desarrollo tecnológico es su impacto sobre la calidad de nuestro sueño; la luz eléctrica con nuestros hogares y ciudades iluminadas con luz artificial, el consumo de estimulantes (incluyendo cafeína), nuestros hijos madrugando para llegar a sus centros de estudio y muchos otros factores hacen que en nuestras sociedades los trastornos del sueño sea un problema creciente.

Estudios realizados tanto en animales (Morin & Studholme, 2014) como en humanos (Zeitler *et al*, 2014) muestran que la exposición a pulsos de luz durante el sueño modifican el ritmo circadiano favoreciendo el cambio de fase.

Por otro lado, evidencia reciente apunta a la existencia de una posible relación existente entre el ciclo sueño-vigilia y el proceso de envejecimiento del cerebro (Yaffe *et al*, 2014). Es más, un reciente estudio prospectivo, de cohorte basado en la población, encontró que los ritmos de sueño menos estables y fragmentarios se asocian a un 20% de incremento del riesgo de mortalidad por cualquier causa en personas de mediana edad y en ancianos (Zuembler *et al*, 2014).



Además, se ha establecido la existencia de un patrón circadiano tanto en la intensidad de los síntomas como en la mortalidad por una gran cantidad de condiciones médicas humanas agudas y crónicas, cuya relevancia fue recientemente revisada por Smolensky en un interesante manuscrito publicado en julio del 2014 (Smolensky *et al*, 2014).

El ritmo circadiano es controlado de forma intrínseca por un reloj biológico localizado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (vea la figura 9.1) (Schwartz *et al*, 1987; Moore & Eichler, 1972; Stephan & Zucker, 1972; Moore, 1973; Inouye & Kawamura, 1979; Houben *et al*, 2014).

Estos ritmos son ciclos fisiológicos y conductuales generados por el reloj biológico antes señalado que recibe información sensorial de los fotorreceptores retinianos, que junto a otros zeitgebers ayudan a mantener sincronizado este reloj. Para una revisión más detallada de la fisiología del reloj biológico es recomendable la lectura del capítulo 3 de esta obra.

El reloj biológico se halla bajo el control de una serie de genes, aquí mencionaremos a los más importantes, su función y otras implicaciones ya fueron revisadas en el capítulo 5: *NR1D2*, *PER1*, *PER2* y *PER3* (Sabino *et al*, 2014; Mullegama *et al*, 2014); el propósito de esta enumeración es únicamente para recordar la importancia de la genética en el control de las funciones del reloj biológico.

Para obtener un sueño óptimo, el tiempo actual de sueño debe corresponder en el tiempo con el ritmo circadiano y la predisposición a despertar (AASM, 2014). Según la ICSD-3, una alteración del patrón de sueño y despertar recurrente o crónica puede resultar de una disrupción del sistema del reloj circadiano interno o un desajuste entre el tiempo del reloj circadiano del individuo y el ambiente físico y social de 24 horas (AASM, 2014).

Este ritmo circadiano puede perderse o desajustarse por diferentes factores, algunos de ellos pueden afectar el reloj biológico de forma intrínseca, o bien el desajuste puede deberse a factores extrínsecos o ambientales. Una práctica que está adquiriendo cada vez mayor relevancia como agente causal de alteraciones del ritmo circadiano sueño-vigilia es el uso de cafeína y bebidas estimulantes (energéticas) (Spaeth *et al*, 2014; Carskadon & Tarokh, 2014; Wesensten, 2014). El desajuste del ritmo circadiano da lugar a los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia (TRCSV). Estos trastornos se caracterizan por la dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido en las horas deseadas, lo que desencadena un patrón de sueño alterado. De acuerdo a la ICSD-3, "la mayoría de los TRCSV surgen cuando existe una substancial pérdida de sincronía entre los ritmos internos y el tiempo requerido por las actividades escolares, laborales o sociales del paciente" (AASM, 2014).

Estos trastornos se caracterizan por la existencia de un desajuste cronofisiológico (desajuste entre los ritmos biológicos del sueño y las demandas externas de conducta de vigilia), pueden manifestarse clínicamente como insomnio o hipersomnia en momentos inadecuados para los requerimientos de una persona. Una vez la persona afectada duerme, la arquitectura del sueño es normal. En la mayoría de casos estos trastornos no implican la presencia de una lesión estructural a nivel cerebral.

La ICSD-3 incluye dentro de este grupo de entidades a las siguientes (AASM, 2014):

- Fase sueño-vigilia retrasada.
- Fase sueño-vigilia adelantada.
- Ritmo sueño-vigilia irregular.
- Ritmo sueño-vigilia de no-24 horas.
- Trastorno por Cambio de horario laboral.
- Jet-lag
- TRCSV no especificados en otro sitio.

Comparado con la ICSD-2 (AASM, 2005), donde se clasifican como “trastornos del sueño del ritmo circadiano”, en la ICSD 3 (AASM, 2014) estos trastornos se identifican como “trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia” destacando la importancia del patrón cíclico de 24 horas en las entidades relacionadas con este diagnóstico (Sateia, 2014).

Diversos estudios han estimado que los TRCSV afectan hasta un 3% de la población adulta, además se estima que 10% de los adultos y 16% de los adolescentes con trastornos del sueño, padecen TRCSV (Schrader *et al*, 1993; Yazaki *et al*, 1999; Ando *et al*, 2002; Wyatt, 2004; Barion & Zee, 2007; Crowley *et al*, 2007).

Los criterios generales para TRCSV, de acuerdo a la ICSD-3, requieren que se cumplan los siguientes 3 ítems (AASM, 2014):

- Un patrón crónico o recurrente de disrupción del patrón del ritmo sueño-vigilia debido primordialmente a alteración del sistema circadiano endógeno o a la pérdida de sincronía entre el ritmo circadiano endógeno y las necesidades o requerimientos de sueño-vigilia con el ambiente físico o la agenda social y laboral del individuo.
- La alteración del ritmo circadiano conduce a síntomas de insomnio, somnolencia excesiva o ambos.
- Las alteraciones del sueño y del despertar causan malestar clínicamente significativo o alteración en el funcionamiento mental, físico, social, ocupacional, educacional o en otras áreas importantes del funcionamiento.

En términos generales la importancia de los TRCSV radica en su impacto sobre la salud física y el funcionamiento psicosocial de la persona afectada. Existen reportes de trastornos gastrointestinales y cardíacos, incremento de accidentes laborales, accidentes de tránsito, divorcios, consumo de sustancias (Hales *et al*, 2001) relacionados con estos trastornos.

Un estudio reciente evaluó la alteración del ritmo circadiano en ratones y evaluó los efectos de imipramina y N-acetilcisteína en los cambios inducidos por la disrupción del ritmo. El estudio identificó cambios conductuales leves pero significativos después del cambio de régimen de luz, sugiriendo –según el criterio de los autores– que las repeticiones de estas alteraciones del ritmo a lo largo del tiempo podrían contribuir a alteraciones conductuales persistentes, sobre todo ansiedad y trastornos del estado anímico. Los resultados obtenidos también sugieren que la imipramina podría contribuir a hacer más sostenidos estos cambios del ritmo; mientras la N-acetilcisteína previnió efectivamente la ansiedad debida a los cambios del ritmo (Pilz *et al*, 2014). Este tipo de estudios es importante porque a pesar de que no se ha establecido claramente los mecanismos por los cuales las alteraciones circadianas del ritmo sueño/vigilia podrían ser un factor causal de múltiples trastornos psiquiátricos, es incuestionable la relación existente entre muchos trastornos psiquiátricos y las alteraciones del ritmo circadiano. En este sentido merece ser citado el trabajo de Landgraf *et al*, publicado en octubre de 2014, que propone un medio a través del cual alteraciones del reloj circadiano podrían constituir un mecanismo subyacente común que, a través de la modulación de la respuesta biológica al estrés, afecta a varios trastornos psiquiátricos (especialmente: trastorno de estrés post-traumático, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno por uso de alcohol y esquizofrenia) (Landgraf *et al*, 2014).

Otra patología muy relacionada con los TRCSV la constituyen los trastornos por uso de sustancias que muchas veces contribuyen a la disregulación del ciclo sueño-vigilia e interactúan entre ellas en dos sentidos: por una parte, las adicciones favorecen el apareamiento de insomnio; y por el otro, el insomnio facilita las recaídas en los periodos de abstinencia (Conroy & Arnedt, 2014).

Los TRCSV se han asociado con el bienestar general del individuo (de Souza & Hidalgo, 2014); además –con excepción del Jet Lag– se han asociado a múltiples alteraciones, entre las que destacan: alteración de la microbiota intestinal (Voigt *et al*, 2014), ansiedad (Hansen, 2014; Samaranayake *et al*, 2014; Sivertsen *et al*, 2014a), cáncer (Voigt *et al*, 2014), estado pre-inflamatorio (Machado & Koike, 2014),

diabetes tipo 2 (Koren *et al*, 2015), depresión (Hansen, 2014; Machado & Koike, 2014; Sivertsen *et al*, 2014a), disfunción cognitiva (Yaffe *et al*, 2014; Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Alzheimer (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Huntington (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad de Parkinson (Vladenovic *et al*, 2014), enfermedad inflamatoria del intestino (Voigt *et al*, 2014), enfermedades cardiovasculares (Gamaldo *et al*, 2014; Machado & Koike, 2014), obesidad (Voigt *et al*, 2014; Koren *et al*, 2015), resistencia a la insulina (Altaf *et al*, 2014; Koren *et al*, 2015), síndrome metabólico (Okura & Higaki, 2014; Koren *et al*, 2015), síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Sivertsen *et al*, 2014a), trastornos neurodegenerativos (Vladenovic *et al*, 2014; Voigt *et al*, 2014).

Estudios recientes en modelos animales de trastorno bipolar han encontrado que los individuos que muestran dificultades para recuperarse de una disrupción del ritmo circadiano pueden ser vulnerables de desarrollar trastorno bipolar (Jung *et al*, 2014).

Además, estudios recientes han demostrado que la disfunción del sueño y la alteración del ritmo circadiano resultan en up-regulation de las citocinas inflamatorias convirtiéndose en un potencial disparador de enfermedades inflamatorias como la enfermedad inflamatoria del intestino (incluyendo a la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y otras) (Lange *et al*, 2010; Ali & Orr, 2014; Parek *et al*, 2014; Rahman *et al*, 2014) y alteraciones de la función inmune (Lasselin *et al*, 2014; Rahman *et al*, 2014).

El embarazo es una condición fisiológica que frecuentemente suele acompañarse de diversos trastornos del sueño, particularmente los TRCSV, y en la cual pueden empeorar algunos trastornos pre-existentes, aún no se tiene muy claro el impacto de estos trastornos sobre la salud y desarrollo fetal (Oyiengo *et al*, 2014).

Por otra parte, se ha señalado que los trastornos del ritmo circadiano del sueño son un importante factor de riesgo de depresión (Pilz *et al*, 2014). Además, un estudio realizado recientemente en 10 participantes de un vuelo transmeridiano y 10 controles sugiere la existencia de un impacto negativo del jet lag sobre importantes funciones cognitivas tales como introspección, regulación emocional y toma de decisiones a los pocos días de que el individuo ha llegado a su destino (Fernández Coutinho *et al*, 2014).

Datos publicados muy recientemente provenientes del estudio de la cohorte de HEIJO-KYO utilizando modelos de regresión lineal multivariante sugieren la existencia de una relación significativa entre la exposición nocturna a la luz y el desarrollo de arterosclerosis carotídea en la población de adultos mayores (Obayashi *et al*, 2014).

Evidencia reciente proveniente de estudios en ratones apoya un posible rol de la N-acetilcisteína en la prevención de las alteraciones del ritmo circadiano inducidas por la ansiedad (Pilz *et al*, 2014).

Todos los datos citados anteriormente refuerzan la importancia de un sueño adecuado a cualquier edad y sus implicaciones en la salud general de la persona.

En la evaluación clínica de los TRCS se utilizan diferentes herramientas (Ando *et al*, 2002; Sack *et al*, 2007).

1. Historia de sueño, que incluya datos proporcionados tanto por el paciente como por su compañero(a) de cama.
2. Los registros diarios de sueño (aportan datos cualitativos y cuantitativos respecto al sueño) y la actigrafía, la cual es útil en la evaluación longitudinal de patrones de sueño y de respuesta al tratamiento, además es particularmente útil como ayuda diagnóstica en trastornos de tipo fase de sueño adelantada o retrasada, ciclo de no 24 horas y trabajo por turnos rotativos. Ambos estudios se recomienda realizarlos por al menos 14 días seguido para incluir días laborables y no laborables.
3. Cuestionarios de Matutinidad-Vespertinidad (Morningness-Eveningness Questionnaire): útil para establecer los cronotipos o preferencias circadianas matutinas o nocturnas, las cuales en caso de ser extremas pueden desempeñar un papel importante en los TRCSV.
4. Estudios fisiológicos: aparición de melatonina en plasma o saliva, con luz tenue, y niveles urinarios de 6-sulfatoximetatonina, también pueden proporcionar importante información diagnóstica
5. Polisomnografía: No tiene indicación de rutina para el diagnóstico de TRCS, pero puede ser de gran utilidad para descartar otros trastornos primarios del sueño.

Tipo Fase del sueño retrasada

La fase de sueño retrasada es el más común de los trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia (Nesbitt & Dijk, 2014). La Academia Americana de Medicina del Sueño estima que un 10% de los pacientes que se presentan en clínicas de sueño con quejas de insomnio recurrente presentan un trastorno del sueño del tipo fase del sueño retrasada (AASM, 2014). En 40 % de los pacientes se ha reportado relación con

antecedentes familiares y se ha sugerido la presencia de polimorfismos en *HPER3*, *arilalkilamina N-acetiltransferasa*, *antígeno leucocitario humana* y otras variaciones genéticas (AASM, 2014).

Este trastorno es muy frecuente en la adolescencia y suele asociarse a mal rendimiento escolar y problemas sociales (Saxvig *et al*, 2012). De hecho, en esta edad y en adultos jóvenes, debe diferenciarse del sueño normal ya que en ambos grupos de edad son frecuentes las agendas de sueño retrasadas o intermitentes sin el consecuente malestar o alteración en el funcionamiento (AASM, 2014).

Se ha señalado que las personas con síndrome de fase de sueño retrasada, así como los que presentan formas progresivas más severas tipo sueño-vigilia de no 24 horas y los pacientes con enfermedades del espectro bipolar podrían compartir las tendencias genéticas para ciclos circadianos retrasados o enlentecidos (Kripke *et al*, 2014).

El tipo fase de sueño retrasada, se caracteriza porque el tiempo habitual de sueño-despertar se halla retrasado, usualmente más de dos horas del tiempo habitual o socialmente aceptado; las personas afectadas pueden presentar dificultad extrema para despertar y confusión matutina y presentan una mayor incidencia de trastornos mentales (especialmente trastornos del estado de ánimo o ansiedad) (AASM, 2014). Estas personas, de forma característica se acuestan muy tarde y se levantan tarde.

Las personas que se levantan tarde tienen mayor tendencia a sufrir de depresión y mayor incidencia de enfermedades del espectro bipolar, además se ha propuesto un posible rol de las alteraciones circadianas en el inicio, mantenimiento y recurrencia de los trastornos del estado de ánimo (Sadeh *et al*, 1995; Wirz-Justice & van den Hoofdakker, 1999; Cho *et al*, 2008; Germain & Kupfer, 2008; Srinivasan *et al*, 2009; Lee *et al*, 2011; Merikanto *et al*, 2013; Robillard *et al*, 2013a, 2013b).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cinco criterios) (AASM, 2014):

- A. Retraso significativo en la fase del episodio mayor de sueño en relación con el tiempo de sueño y el tiempo del despertar deseados o requeridos, evidenciados por la queja crónica o recurrente (tanto de parte del paciente como de su cuidador) de incapacidad para conciliar el sueño y dificultad para despertar a la hora deseada o requerida.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Cuando a los pacientes se les permite elegir su horario *ad libitum* presentarán una mejoría en la calidad y duración del sueño esperados para su edad y mantendrán una fase tardía del patrón de sueño-vigilia de 24 horas.
- D. Los registros de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 7 días (preferiblemente 14 días) demuestran un retraso en el tiempo del período habitual de sueño. Durante este monitoreo debe incluirse tanto días laborables como no laborables.
- E. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño, o de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

De acuerdo con la ICSD3 (AASM, 2014), los cuestionarios estandarizados de cronotipo son herramientas útiles para evaluar el cronotipo matutino y el vespertino y para determinar cuando el atardecer circadiano contribuye preferentemente a las dificultades en la iniciación del sueño entre quienes no cumplen todos los criterios de este desorden. La demostración del retraso en el tiempo de otros ritmos circadianos como el de la melatonina (medida por el inicio de la secreción de melatonina con luz tenue o la 6 sulfatoximetatonina urinaria —el principal metabolito de la melatonina— medida en un periodo de 24 horas), es deseable para confirmar el retraso de fase circadiana.

Tabla 9.1.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo fase de sueño retrasada (AASM, 2014)

- Sueño normal en adolescentes y adultos jóvenes.
- Insomnio crónico.
- Otras causas de dificultad para iniciar o mantener el sueño.
- Otras causas de somnolencia diurna excesiva.
- Inadecuada higiene del sueño.
- Síndrome de sueño insuficiente.

Recientemente fue publicado un estudio realizado en 2012 con adolescentes de la muestra del youth@hordaland-survey, un gran estudio basado en la población en el condado de Hordaland en Noruega, que incluyó 9,338 adolescentes (53.5% mujeres), comparando los problemas de salud mental, la resiliencia y las características familiares en adolescentes con y sin la fase de sueño retrasada. Del universo se encontró 306 adolescentes (prevalencia 3.3%) con criterios diagnósticos para fase de sueño retrasada de acuerdo a la ICSD-2. Los adolescentes con fase de sueño retrasada reportaron mayores niveles de ansiedad, depresión y síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, además

de niveles más bajos de resiliencia. Los predictores más significativos de fase de sueño retrasada fueron falta de atención (Odds ratio 2.11), la falta de una adecuada estructura personal (Odds ratio 2.07), pobre educación de los padres (Odds ratio 1.85), educación elevada de los padres (Odds ratio 1.91), desintegración familiar (Odds ratio 1.81), hiperactividad/falta de atención (Odds ratio 1.71) y pobre economía familiar (Odds ratio 1.59) (Sivertsen *et al*, 2014a).

Un reciente meta-análisis en trastornos primarios del sueño (incluyendo trastorno tipo fase de sueño retrasada) incluyó 19 estudios que involucraron a 1683 sujetos encontró que el uso de melatonina es efectivo para disminuir la latencia del inicio del sueño, incrementar la duración del sueño y mejorar la calidad del sueño (Ferracioli-Oda *et al*, 2013).

Tipo Fase del sueño adelantada

El TRCSV tipo fase del sueño adelantada es menos frecuente que el TRCSV tipo fase del sueño retrasada, su prevalencia se ha estimado en el 1 % de la población general (Zee *et al*, 2013), se caracteriza por un adelanto involuntario en el horario de sueño (Hida *et al*, 2014, Paine *et al*, 2014) el inicio del sueño y el despertar suelen ocurrir típicamente dos o más horas antes del tiempo deseado o requerido; la persona afectada suele quejarse de insomnio o somnolencia diurna excesiva (AASM, 2014).

Tabla 9.2.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo fase de sueño adelantada (AASM, 2014)

- Patrones de sueño normal en ancianos y muy jóvenes que mantienen agendas de sueño avanzadas sin malestar o alteración de la funcionalidad.
- Debe distinguirse de otras causas de despertar temprano incluyendo insomnio crónico.
- Pobre higiene del sueño.
- Irregularidades en la agenda de sueño-despertar. TRCSV de no 24 horas.
- Episodio depresivo.

La transición a través de la adolescencia suele ir acompañada de cambios en el sueño, por lo general los adolescentes se acuestan más tarde y se levantan más temprano durante los días de actividad escolar, y durante los fines de semana se levantan más tarde.

La sociedad moderna facilita aún más estos hábitos; la luz blanca de nuestros hogares, la televisión, el internet, las exigencias escolares, etc..., son factores que facilitan la pérdida del ritmo circadiano sueño vigilia y el apareamiento de este tipo de trastornos.

Se ha señalado que los adolescentes prematuros tienen más tendencia a padecer de TRCSV tipo fase de sueño adelantada (Hibbs *et al*, 2014) además, estudios realizados con actigrafía han encontrado que los adultos jóvenes nacidos prematuramente se despiertan 40 minutos antes que los nacidos a término (Björkqvist *et al*, 2014).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cinco criterios) (AASM, 2014):

- A. Adelanto significativo en la fase del episodio mayor de sueño en relación con el tiempo de sueño y el tiempo del despertar deseados o requeridos, el cual se evidencia por la queja crónica o recurrente (tanto de parte del paciente como de su cuidador) de incapacidad o dificultad para despertar a la hora deseada o requerida, junto con incapacidad de permanecer dormido hasta la hora deseada o requerida.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Cuando a los pacientes se les permite elegir su horario de acuerdo con su reloj biológico interno, la calidad y duración del sueño mejoran con un tiempo de sueño consistente pero avanzado.
- D. Los registros de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 7 días (preferiblemente 14 días) demuestran un adelanto en el tiempo del periodo habitual de sueño. Durante este monitoreo debe incluirse tanto días laborables como no laborables.
- E. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño, o de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

Tipo ciclo sueño-vigilia irregular

La integridad del ritmo circadiano del ciclo sueño-vigilia es esencial para mantener una adecuada salud física y mental, y los ciclos irregulares del ritmo sueño vigilia predisponen al apareamientos de diferentes patologías.

Este trastorno se caracteriza por la ausencia de un ritmo circadiano sueño-vigilia claramente definido, el patrón crónico o recurrente de sueño-vigilia se encuentra temporalmente desorganizado, de forma que

los episodios de sueño y vigilia se presentan de forma variable en un período de 24 horas (AASM, 2014).

Un estudio reciente evaluó las preferencias circadianas y la regularidad del tiempo de levantarse de la cama, encontrando que los pacientes bipolares son más susceptibles de presentar preferencias circadianas matutinas y tiempo irregular para levantarse de la cama (Baek *et al*, 2014). La preferencia nocturna, el tiempo irregular de sueño-vigilia y la estacionalidad se han reportado previamente en pacientes con trastorno del estado de ánimo (Shin *et al*, 2005; Ahn *et al*, 2008; Eidelman *et al*, 2010; Choi, 2011, McClung, 2013; Touitou, 2013). Además, la duración del sueño se ha asociado a dislipidemia en pacientes con trastorno bipolar en remisión clínica (Soreca *et al*, 2012).

Tabla 9.3.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo sueño-vigilia irregular (AASM, 2014)

- Pobre higiene del sueño.
- Mantenimiento voluntario de una agenda de sueño irregular.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Otros trastornos del sueño.
- Trastorno del sueño secundario al uso de medicamentos.

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo sueño-vigilia irregular (deben cumplirse los cuatro criterios) (AASM, 2014):

- A. El paciente o el cuidador reportan un patrón crónico o recurrente de sueño irregular y episodios de despertar a lo largo de periodos de 24 horas, caracterizados por síntomas de insomnio durante los periodos programados de sueño (usualmente en la noche), somnolencia excesiva durante el día, o ambos.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Los registros de sueño y, cuando es posible, monitoreo actigráfico por lo menos durante siete días, preferiblemente 14 días muestran periodos no mayores de sueño y múltiples periodos de sueño irregular (al menos 3) durante un periodo de 24 horas.
- D. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño. O de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

El trastorno se presenta de forma más frecuente asociado a trastornos neurodegenerativos (demencia) y trastornos del neurodesarrollo en niños (AASM, 2014).

Tipo Ciclo Sueño-Vigilia de no 24 horas

Este trastorno se catalogaba en la ICSD-2 como trastorno del ritmo circadiano del sueño que corre de manera independiente ("Free-running type circadian rhythm sleep disorder") y se caracteriza por la pérdida de la sincronización entre el ritmo circadiano interno y el ciclo luz-obscuridad de 24 horas. Esta condición es relativamente frecuente en personas no videntes e inusual en personas videntes (Flynn-Evans *et al*, 2014; Yanagihara *et al*, 2014).

El trastorno se caracteriza por la presencia de insomnio o síntomas de somnolencia excesiva debidos al reloj circadiano interno, este periodo puede ser menor o, con más frecuencia, mayor de 24 horas, y como este reloj interno no se halla sincronizado con el ciclo luz-oscuridad de 24 horas, los síntomas dependerán de cuando el paciente trata de dormir con relación a este último ciclo (AASM, 2014).

Tabla 9.4.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo sueño-vigilia de no 24 horas (AASM, 2014)

- Pobre higiene del sueño.
- Problemas conductuales del sueño.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Trastornos neurológicos (especialmente ceguera, pero también demencia y retraso mental)

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo fase del sueño retrasada (deben cumplirse los cuatro criterios) (AASM, 2014):

- A. Existe historia de insomnio, somnolencia diurna excesiva, o ambos, los cuales se alternan con episodios asintomáticos debidos a la pérdida de sincronía entre el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas y el ritmo circadiano de propensión sueño-vigilia.
- B. Estos síntomas han estado presentes durante por al menos tres meses.
- C. Los registros diarios de sueño y, cuando sea posible, el monitoreo por actigrafía por al menos durante 14 días (preferiblemente más largo en personas no videntes) demuestran un patrón del tiempo de sueño-despertar que típicamente se retrasa cada día, con un período circadiano usualmente mayor de 24 horas.

- D. La alteración del sueño no puede explicarse mejor por la existencia actual de otro trastorno del sueño. O de un trastorno médico, neurológico o mental, o por un trastorno por uso de medicamentos o sustancias.

De acuerdo a las notas de la ICSD3 (AASM, 2014): Los pacientes se pueden presentar con un retraso progresivo del patrón de sueño-vigilia, insomnio intermitente y somnolencia excesiva, estos síntomas dependerán de cuando el individuo trata de dormir de acuerdo al ritmo circadiano sueño-vigilia y la magnitud del retraso diario dependerá del período circadiano endógeno y puede ir de menos de 30 minutos (cuando el período es cercano a 24 horas) a más de una hora (cuando el período es mayor de 25 horas); la sintomatología episódica usualmente comienza con un incremento gradual en la latencia de sueño y retraso en el inicio del sueño; como el ritmo de propensión al sueño cambia a lo largo del día los pacientes pueden tener dificultad para conciliar el sueño durante la noche y mantenerse despiertos durante el día.

Recientemente se reportaron dos casos de pacientes videntes tratados exitosamente con el agonista del receptor 2 de melatonina, Ramelteón (Yanagihara *et al*, 2014).

Tipo trabajo con turnos rotativos (Shift work)

Este es un trastorno del ritmo circadiano sueño/vigilia caracterizado por quejas referentes a somnolencia excesiva o insomnio relacionados con la agenda laboral (AASM, 2014).

En realidad es un trastorno muy frecuente, con severas implicaciones para la salud en general, pero subdiagnosticado (Schwartz & Roth, 2006).

Las exigencias del mundo moderno, llevan a que cada vez más trabajadores tengan jornadas irregulares de trabajo (horas extras, turnos nocturnos, turnos rotativos, etc...). El trabajo en turnos rotativos (en especial aquellos que implican hacer turnos de noche) tienen un efecto negativo sobre la salud de los trabajadores y provocar diversos efectos, y aunque los trastornos del sueño constituyen los problemas reportados con más frecuencia (Akerstedt, 1998), estos trabajadores pueden sufrir una serie de consecuencias como las descritas en la tabla 9.5.

Tabla 9.5.
Efectos del trabajo en turnos rotativos sobre la salud de los trabajadores (Costa, 1996; Krause *et al*, 1997; Åkerstedt, 1998; Sokejima Kagamimori, 1998; Kawakami *et al*, 1999; Nylén *et al*, 2001; Horowitz & Tanigawa, 2002; Nakanishi *et al*, 2002; Härmä, 2003; Schwartz & Roth, 2006; Koren *et al*, 2015).

- Alteración de los ritmos circadianos normales de las funciones psicofisiológicas.
- Deterioro de la salud en general:
 - o Alteración de los hábitos alimenticios.
 - o Problemas gastrointestinales:
 - Colitis.
 - Gastroduodenitis.
 - Úlcera péptica.
 - o Problemas de la salud mental:
 - Ansiedad.
 - Depresión.
 - Estrés crónico.
 - Fatiga crónica.
 - o Problemas cardiovasculares:
 - Enfermedad isquémica del corazón.
 - Hipertensión.
 - Infarto miocárdico.
 - o Problemas metabólicos:
 - Diabetes tipo 2.
 - Obesidad.
 - Pobre control de la glucemia.
 - Síndrome metabólico.
 - o Trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia
- Dificultad para mantener las relaciones usuales (familiares y sociales) con impacto negativo sobre las relaciones maritales, cuidado de los niños y contacto social.
- En la mujer puede alterar la función hormonal y reproductiva, así como su rol familiar.
- Interfiere con la eficiencia y el rendimiento laboral, aumentando la incidencia de errores y accidentes.
- Retiro por discapacidad.

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para los trastornos del sueño tipo trabajo con turnos rotativos (deben cumplirse los cuatro) (AASM, 2014):

Sólo en los EEUU se ha estimado que existen alrededor de 6 millones de personas que laboran jornadas nocturnas o hacen turnos rotativos (Schwartz & Roth, 2006). Este es un problema ampliamente distribuido por todo el orbe y los trabajadores más expuestos a este tipo de trabajo incluyen: trabajadores del sector salud (enfermeras, médicos residentes, etc.), trabajadores del sector seguridad (guardias de seguridad, vigilantes, policías, ejército, etc.), trabajadores de la industria (fábricas en general, plantas procesadoras, etc.), transporte, etc...

A. El paciente se queja de insomnio o somnolencia excesiva diurna, acompañado de reducción total del tiempo total de sueño, asociados a una agenda de trabajo que recurrentemente se traslapa con el tiempo usual destinado para el sueño.

B. Los síntomas han estado presentes y asociados a jornadas laborales con turnos rotativos por al menos tres meses.

- C. Los registros de sueño y el monitoreo con actigrafía (cuando sea posible y preferiblemente con medidas concurrentes de exposición a la luz) por al menos 14 días (laborales y no laborales) demuestran un patrón de sueño y despertar alterado.
- D. Las alteraciones del sueño y/o despertar no se explican mejor por la presencia actual de otro trastorno del sueño, un trastorno médico o neurológico, un trastorno mental, uso de medicamentos, pobre higiene del sueño o un trastorno por uso de sustancias.

Algunos investigadores han estudiado la relación existente entre el tipo de trabajo con turnos rotativos y las concentraciones séricas de vitamina D así como la forma en que esto afecta en la incidencia de cáncer de mama en la mujer con diferentes resultados (He & Robb, 2014; He *et al*, 2014), sin embargo el meta análisis de He que incluyó un total de 28 estudios arroja datos más consistente de la relación entre las alteraciones circadiana y el riesgo de cáncer de mama (He & Robb, 2014).

Además, el tipo de trabajo con turnos rotativos a largo plazo se ha asociado con deterioro de la función cognitiva (Marquie *et al*, 2014).

Tabla 9.6.

Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo trabajo con turnos rotativos (AASM, 2014).

- Otros trastornos primarios del sueño.
 - Apnea obstructiva del sueño.
 - Narcolepsia
- Sueño insuficiente relacionado a actividades cotidianas conflictivas, o interferencia ambiental con el sueño.
- Otro TRCSV.
- Insomnio crónico.
- Abuso o dependencia de alcohol o drogas.

La administración de armodafinilo 150 mg al inicio del turno de noche mejora el rendimiento en las pruebas simuladas de conducción de vehículos en pacientes con trastorno del sueño del tipo trabajo con turnos rotativos; los efectos sobre la somnolencia, la cognición y la conducción se encontraron hasta 9.5 horas después de la administración (Drake *et al*, 2014).

Jet Lag

Los avances alcanzados por la humanidad en el área del transporte, permiten recorrer grandes distancias en corto tiempo, los vuelos modernos en aviones a reacción nos permiten desplazarnos rápidamente a través varias zonas horarias, este cambio de zonas puede afectar la sincronización de nuestro ritmo circadiano sueño-vigilia llevándonos a manifestar dificultad para iniciar o mantener el sueño, somnolencia diurna, fatiga, malestar general, alteración de la concentración y la memoria desempeño en general y otros síntomas inespecíficos asociados, condición conocida como “Jet Lag”. Estos síntomas afectan principalmente a las personas que hacen viajes transmeridianos, a los pilotos y sobrecargos de las aerolíneas. En 2009, la cantidad de personas que se movilizaron en aerolíneas fue estimada en alrededor de 2 billones (Silverman & Gendreau, 2009), muchos de los cuales sufren de jet lag, este dato puede darnos una idea de la importancia del mismo.

Cuando se cambia rápidamente de una a otra zona horaria, el reloj biológico interno sigue programado según las señales ambientales del lugar de origen y el ajuste a las señales ambientales del lugar de llegada ocurre lentamente.

La severidad y duración de los síntomas tiende a relacionarse con el número de zonas horarias cruzadas y la capacidad de conciliar el sueño mientras se viaja, la exposición a tiempos circadianos apropiados en el nuevo ambiente, la tolerancia a la desincronización circadiana cuando se está despierto durante la noche biológica, y la dirección del vuelo (los viajes hacia el Este que requieren avanzar en el ritmo circadiano y las horas de sueño-vigilia, resultan usualmente más difíciles de ajustar que los viajes hacia el Oeste (Waterhouse *et al*, 2000; AASM, 2014).

El Jet lag crónico altera la sincronía de los ritmos circadianos normales y la vida social de la persona afectada, además se ha asociado a incremento de los problemas de salud como úlceras, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico, cáncer de mama y dificultades reproductivas, además ejerce efectos agudos sobre la seguridad y la productividad (Marquie *et al*, 2014).

En términos generales, el Jet Lag, es un trastorno benigno y autolimitado, con una duración promedio de dos a tres días. Se ha señalado la intensidad de la fatiga como un predictor de Jet Lag (Waterhouse *et al*, 2000).

La ICSD-3 propone los siguientes criterios diagnósticos para el Jet Lag (deben cumplirse los tres) (AASM, 2014):

- A. El paciente se queja de insomnio o somnolencia excesiva diurna, acompañado de reducción total del tiempo total de sueño, asociados a vuelos transmeridianos en jet, a través de por lo menos dos zonas horarias.
- B. Lo anterior se asocia a alteración de la función diurna, malestar general o síntomas somáticos (por ejemplo, alteraciones gastrointestinales) en el primer o segundo día después del viaje.
- C. La alteración del sueño no se explica mejor por otro trastorno del sueño actual, un trastorno médico o neurológico, trastorno mental, uso de fármacos o un trastorno por uso de sustancias.

El Jet lag puede afectar a individuos de todas las edades, sexos y grupos raciales, sin embargo este aspecto no ha sido adecuadamente estudiado; en general no hay estudios de prevalencia y se ignora la relación existente entre el jet lag y la edad del individuo, aunque algunos datos sugieren que los jóvenes podrían ser más susceptibles (AASM, 2014).

Un estudio realizado recientemente evaluó en 13 hombres físicamente activos, el efecto de la higiene del sueño y la luz brillante artificial sobre el rendimiento físico luego de un vuelo internacional simulado. Las condiciones de vuelo simulado se realizaron en una habitación hipóxica y normobárica; el rendimiento físico, los síntomas subjetivos de jet lag y el estado de ánimo fueron evaluados en la mañana y tarde del día previo y dos días después del viaje simulado; la cantidad y calidad de sueño también fue monitoreada. Los autores concluyen que si bien se observa reducción en el nivel de fatiga, no se observó mejoría aparente en la recuperación del rendimiento físico (Fowler *et al*, 2014).

Tabla 6.
Diagnóstico diferencial del trastorno del ritmo circadiano tipo Jet Lag (AASM, 2014)

- Otros trastornos mentales, físicos o del sueño.
- Condiciones médicas subyacentes.
- Insomnio crónico.

La administración de Melatonina se ha sugerido como suplemento para ayudar a incrementar el tiempo total de sueño en individuos que sufren restricción de sueño o agendas de sueño alteradas, así como para aliviar la fatiga relacionada con el jet lag y restaurar el ciclo sueño-vigilia corporal

(Carter & Juurlink, 2012; Samuels, 2012; Costello *et al*, 2014). El tipo de dosis más apropiada no ha sido bien determinado ya que depende tanto de la dirección del vuelo como de la distancia recorrida (Al-Omary, 2013). La combinación de melatonina con terapia lumínica ha mostrado ser efectiva (Kovacic & Samanathan, 2013).

En pacientes que no responden a la melatonina se ha utilizado sedantes de acción media (20-30 minutos) y vida media intermedia (6 hrs) como zopiclona, eszopiclona y temazepan; sedantes de acción ultra corta (<15 minutos) y vida media corta (4 hrs), como zaleplón o zolpidem (Samuels, 2012).

Un estudio publicado recientemente encontró que el péptido intestinal vasoactivo en una dosis por debajo de 100 nM sincroniza las células del sistema nervioso central, y por encima de 100 nM reduce la sincronía, esta propiedad lo coloca como un potencialmente candidato para reducir el jet lag (An *et al*, 2013).

En síntesis, el diagnóstico y tratamiento adecuado de los TRCSV es de vital importancia por el impacto de los mismos sobre la salud general del paciente y sobre su calidad de vida, el tratamiento debe hacerse sobre una base racional y ética, utilizando el o los fármacos y medidas adicionales adecuadas para cada tipo de trastorno y de acuerdo a la edad del individuo.

Lecturas adicionales sugeridas

- Inouye ST & Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 76(11):5962-5966. PMID: 293695; PMCID: PMC411773. Free PMC article.
- Klein DC, Moore RY & Reppert SM. Suprachiasmatic nucleus: The mind's clock. New York: Oxford University Press, 1991.
- Menaker M, Takahashi JS & Eskin A (1978). "Island" containing the suprachiasmatic nucleus, *Annu Rev Physiol*. 40:501-526. PMID: 345954.
- Moore RY (1973). Retinohypothalamic projections in mammals: a comparative study. *Brain Res*. 49(2):403-409. PMID: 4124397.
- Moore RY & Eichler VB (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Neurosci Res*. 42(1):201-206. PMID: 5047187. PMID: 3470750. PMCID: PMC304503. FREE PMC article.
- Schwartz WJ, Gross RA & Morton MT. The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84(6):1694-1698.
- Stephan FK & Zucker I (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 69(6):1583-1586. PMID: 4556464. PMCID: PMC426753. Free PMC article.
- Videnovic A, Lazar AS, Barker RA & Overeem S (2014). 'The clock that time us' – circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov 11. PMID: 25385339

Parasomnias.

Prof. Dr.
Henry Hugo Gálvez Quiñonez, MD MS ^{a,b}

^a CENTRO GALO
Unidad de Neurología Infantil, Trastornos del Sueño y Unidad de Tratamiento del Dolor
Director Médico.
Quetzaltenango, Guatemala.

^b HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE.
Neurólogo Pediatra
Quetzaltenango, Guatemala



hugálvezq@hotmail.com

INTRODUCCION

Las parasomnias son experiencias físicas o sensoriales desagradables, que se presentan durante el sueño, con el sueño o al despertar del sueño (Provini *et al*, 2011; Thorpy, 2012; AASM, 2014). Estas conductas anormales o experiencias sensoriales con frecuencia generan ansiedad en la familia o en el paciente, promueven el despertar y alteran la arquitectura de sueño. Las parasomnias han atraído la atención de numerosos escritores y estudiosos, tal es el caso de William Shakespeare en la novela *Macbeth*, en donde relata el episodio de sonambulismo de lady Macbeth. Y como él, muchos otros se han fascinado con esta fenomenología.

El término "*Parasomnia*" es una palabra compuesta

que emana de la unión de una raíz griega "*para*" que significa alrededor, y de una raíz latina "*somnus*" que significa sueño; fue acuñada en 1932 por el francés Henri Roger quien escribió la monografía titulada "*Les troubles du sommeil: Hypersomnies, insomnies, parasomnies*" (Los problemas del sueño: Hipersomnias, insomnias y parasomnias), en ella se realiza una descripción detallada de un niño quien presentaba terrores nocturnos y también describe un episodio de sonambulismo (Thorpy & Plazzi, 2010).

Estos desordenes del sueño no son anomalías de los procesos responsables del sueño y del despertar *per se*, pero son fenómenos que ocurren durante el sueño (Thorpy, 2012). Como hemos dicho, son conductas que se presentan con el sueño y su gravedad varía desde simples conductas que generan despertar, a conductas motoras complejas que implican conductas violentas, lo cual puede tener una implicación médico-legal. Existen diversos ejemplos de esta situación, uno de ellos es Kenneth Parks; un jugador compulsivo originario de Canadá, quien durante un episodio de sonambulismo asesinó a su suegra, fue liberado por la Corte Suprema de Canadá al considerar que durante el periodo de sonambulismo no se está plenamente consciente de los actos (Avidan & Kaplish, 2010). Las parasomnias también consisten en movimientos anormales relacionados con el sueño, emociones, percepciones, sueños y activación del sistema nervioso autónomo (Thorpy, 2012).

Los datos epidemiológicos varían de acuerdo a la población y al trastorno estudiado, por ejemplo, se menciona que las parasomnias como el sonambulismo o los terrores nocturnos son más frecuentes en la edad pediátrica, aunque no son exclusivos de esta edad y en algunas ocasiones persisten hacia la edad adulta o por ejemplo las parasomnias de alimentación nocturna que con frecuencia inician en la adolescencia o edad adulta, pero no son exclusivas de ella.

Existen parasomnias que también pueden ser desencadenadas por el consumo de fármacos de utilización frecuente. Un ejemplo es el uso de zolpidem un agonista del receptor GABA A que puede producir sonambulismo, o conductas tales como conducir dormido (Paulke *et al*, 2014). O por abuso de sustancias o retiro de las mismas, como en el caso del Alcoholismo.

CLASIFICACIÓN

La primer gran clasificación de los trastornos del sueño denominada "El diagnóstico y clasificación del sueño y desordenes del despertar" fue publicada en 1979, en la cual se dividían los trastornos del sueño en categorías sintomáticas, sentando las bases para la adecuada organización de estos trastornos (ASDC/APSS, 1979; Thorpy, 2012). Tras esta primera publicación, aparecen diferencias de conceptos y surge la necesidad de internacionalizar esta clasificación, es por ello que en 1990 en un gran esfuerzo y con colaboración de las grandes asociaciones de sueño de la época, surge la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD por sus siglas en inglés) (AASM, 2005; Thorpy, 2012). Esta clasificación fue re-editada en 2005 (ICSD2) y recientemente fue publicada la tercera edición de la misma de la misma en 2014 (ICSD3) (Zucconi *et al*, 2005; Thorpy, 2012; AASM 2014). La intención de esta revisión es que el

lenguaje en los trastornos del sueño sea universal y que ayude a comprender de mejor manera estas entidades.

Las parasomnias ocurren típicamente durante las fases de sueño de movimientos oculares no rápidos (NoMOR), y la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), o durante la transición al entrar o salir del sueño (AASM, 2014).

La ICSD 3 clasifica a las parasomnias en tres grandes grupos [vea la tabla 10.1]. De tal manera, incluye en un grupo a aquellas parasomnias que se presentan en la fase de sueño.

Tabla 10.1. Clasificación de las parasomnias según la ICSD-3	Parasomnias del despertar	Parasomnias NoMOR, clásicamente denominadas parasomnias del despertar, este grupo de fenómenos ocurren en fases de sueño profundo (estadio 3 NoMOR), usualmente en las primeras tres horas de iniciado el sueño (Provini <i>et al</i> , 2011). En este grupo se incluyen el Despertar Confusional (Guilleminault, 2006; Zadra & Pilon, 2011), Sonambulismo (Szelenberger <i>et al</i> , 2005; Derry <i>et al</i> , 2009; Lopez <i>et al</i> , 2013), Terrores Nocturnos (Thorpy, 2012; Santin <i>et al</i> , 2014), Trastornos Alimentarios Re-
	Despertar confusional.	
	Terrores del sueño.	
	Sonambulismo	
	Trastorno alimentario relacionado con el sueño.	
	Parasomnias del sueño MOR	Trastorno del comportamiento del sueño MOR.
		Parálisis del sueño aislada recurrente.
		Pesadillas.
	Otras parasomnias	Síndrome de explosión cefálica.
		Alucinaciones relacionadas con el sueño.
		Enuresis durante el sueño.
		Catatrenia.
		Parasomnias debidas a abuso de sustancias o medicamentos.
		Parasomnias debidas a enfermedades médicas.
		Parasomnias inespecíficas.
	Síntomas aislados y variantes normales.	Somniloquia.

lacionado con el Sueño (Bloom *et al*, 2009; Winkelman *et al*, 2011).

El segundo grupo está formado por las parasomnias que ocurren en la fase de sueño MOR (Thorpy & Plazzi, 2010; Thorpy, 2012). Esta fase de sueño se manifiesta clínicamente por los movimientos oculares rápidos y por una atonía fisiológica de la musculatura estriada, a excepción del tejido eréctil. Las parasomnias que ocurren con el sueño MOR se dividen en: Trastornos del comportamiento en el sueño MOR (Boeve, 2010; Sharpless *et al*, 2010), Parálisis del sueño aislada recurrente (Pigeon *et al*, 2013), y las pesadillas (Green, 2001; Kung *et al*, 2012).

En el tercer grupo se incluyen otras parasomnias: Síndrome de explosión cefálica (Takata *et al*, 1998; Ganguly *et al*, 2013), Alucinaciones relacionadas con el sueño (Cochen *et al*, 2005; Robson, 2009), Enuresis durante el sueño (Guilleminault *et al*, 2008; Akashi & Tomita, 2014), Gemidos relacionados con el sueño (catatrenia) (Koo *et al*, 2012; Pressman *et al*, 2013), Parasomnias debidas al abuso de sustancias o medicamentos (Riar *et al*, 2013), Parasomnias debidas a condición médica preexistente (Ariño *et al*, 2014), Parasomnias inespecíficas (Grillner, 2003).

Por último tenemos los síntomas aislados y las variantes normales del sueño, como la somniloquia, donde la característica principal de este fenómeno es que la persona habla mientras duerme, siendo variable el grado de comprensión de este lenguaje (AASM, 2014).

PARASOMNIAS DEL DESPERTAR

Los patrones básicos de locomoción están generados por las redes neuronales de la médula espinal, e iniciados desde áreas motoras mesencefálicas, en el centro locomotor, mientras que la selección del movimiento está bajo el control de los ganglios de la base (Broughton, 1968). Hay una transición compartida dentro de estos grupos celulares que permiten mecanismos básicos para acciones tales como:

- Balanceo
- Reptar
- Nadar
- Escalar
- Caminar/ Arrastrarse
- Trotar
- Galopar

La participación de la región cortical regula estas funciones de forma consciente y le da un propósito a cada acción, sin embargo si estas regiones se encuentran dañadas no existe una función motora adecuada y la ausencia de esta regulación superior genera movimientos aberrantes. Los movimientos también pueden generarse de forma automática sin tener plena conciencia de ellos, esto ocurre en acciones que realizamos de forma habitual, por ejemplo, tomar una taza de café cuando leemos un libro, en muchas ocasiones el movimiento es automático sin que tengamos plena conciencia de ello.

El término "parasomnias del despertar" fue acuñado en 1968 por Broughton quien definió un grupo de comportamientos que tenían como presentación común generar un despertar de una fase de sueño profunda (Estadio N3) (Mahowald *et al*, 2004). Son especialmente prevalentes en la infancia y suelen generar angustia familiar. En un gran número de pacientes se auto limita hacia la adolescencia, aunque puede prevalecer hasta la vida adulta.

Como hemos mencionado previamente, las parasomnias del despertar ocurren en la fase de sueño NoMOR, la cual se divide a su vez en tres fases de sueño Fase N1, Fase N2 y Fase N3. Y aunque estas fases se dan de forma sucesiva en las primeras horas, esto no implica un cambio de actividad rígida, más bien es una forma de reorganización y transición de centros neuronales que se manifiestan en un ritmo de fondo lento (Mahowald & Ettinger, 1990; Mahowald & Schenck, 2005). Durante este fenómeno de transición y organización se pueden observar dos o tres ritmos diferentes que se mezclan con el ritmo de fondo y estos cambios de ritmos son considerados los responsables de desencadenar las parasomnias, que conducen a conductas motoras complejas, por estimulación de los centros neuronales (Tassinari *et al*, 2009).

Otra hipótesis planteada es la desaferentación de centros locomotores generadores de movimiento somático. Como es bien conocido la región reticular ascendente y el sistema de activación reticular forman parte de una compleja red neuronal que interviene en los procesos de movimientos conscientes e inconscientes. Esta desaferentación permite la disociación para poder generar movimientos en sueño de forma automática, por ejemplo el cambio de posición o el movimiento corporal durante el sueño. Es esta disociación la que se considera también responsable de los movimientos complejos durante los episodios de parasomnias del despertar (Ohayan *et al*, 2000; Avidan & Kaplish, 2010).

A continuación pasaremos a describir las parasomnias del sueño NoMOR que incluyen el despertar confusional, el sonambulismo, los terrores nocturnos y el trastorno de alimentación nocturna; las cuales comparten la característica de generar un despertar del sueño profundo.

Además estos trastornos comparten aspectos como:

- 1) Patrones genéticos y familiares similares;
- 2) Fisiopatología del despertar similar; y
- 3) El mismo impacto de la privación de sueño y los estresores biopsicosociales (AASM, 2014).

Además estas parasomnias no son consecuencia de:

- a) Enfermedades Psiquiátricas.
- b) Generalmente no son ocasionadas por trauma de cráneo o neuropatología.
- c) Si se asocian a ausencia de (o existe mínima) función cognitiva durante el episodio.
- d) Hay amnesia de los momento previos o durante el episodio
- e) Pueden activarse por sonido, tacto o cualquier otro estímulo (AASM, 2014).

Los criterios generales para las parasomnias del despertar según la ICSD3 se muestran en la tabla 10.2.

Existen dos características muy importantes, la primera es que este grupo de trastornos

ocurre principalmente durante el primer tercio del tiempo de sueño, regularmente 1 a 3 horas después de iniciado el sueño. La segunda es que los pacientes permanecen confusos y desorientados después del episodio, esta confusión puede durar algunos minutos o un tiempo mayor (Guilleminaul *et al*, 2006; AASM, 2014).

Tabla 10.2.
Criterios generales para las parasomnias del despertar, según la ICSD-3

A. Episodios recurrentes de despertar incompleto.
B. Respuesta inapropiada o ausente a los estímulos de otros para intervenir o re-direccionar a la persona durante el episodio.
C. Respuesta cognitiva limitada o ausente durante el episodio.
D. Amnesia parcial o completa del episodio.
E. El episodio no puede explicarse mejor por otro trastorno del sueño, condición médica, desorden mental, medicación o abuso de sustancias.

DESPERTAR CONFUSIONAL

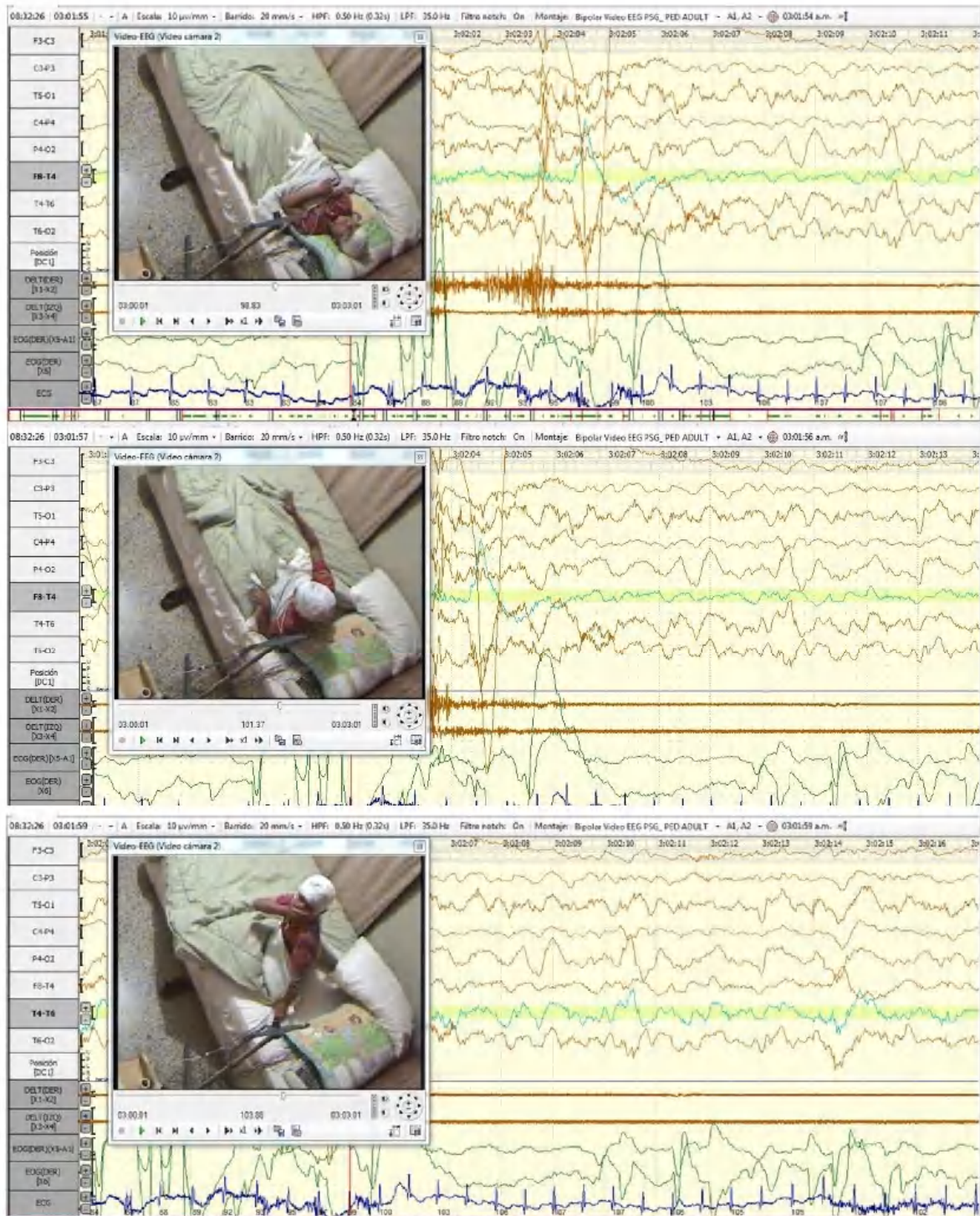


Fig. 10.1. Paciente de 7 años de edad quien de forma frecuente presenta episodios de incorporación, cambiando de posición supina a estar sentado mientras duerme, asocia somnolencia y regularmente hay un despertar tras el episodio. Se puede observar el ritmo de base lento de una fase N3 de sueño asociada a movimiento.

Manifestaciones clínicas:

Las personas que presentan esta parasomnia, refieren experimentar un despertar confuso, una experiencia de estar parcialmente despierto o parcialmente dormido. Ha sido descrito en diversos términos desde la antigüedad, una condición denominada “*ivresse du sommeil*” en Francés, “*Schaftrunkenheit*” en Alemán, que significan “La embriaguez del sueño”. Otros términos utilizados son *síndrome de Elpenor*, derivado de la historia de Elpenor en la Odisea de Homero, un guerrero quien embriagado con vino escala al techo de la mansión de Circe para descansar, al despertar confuso no recuerda el lugar en donde se encuentra y cae ocasionándose su muerte (Guilleminault *et al*, 2006).

Los despertares confusionales son más frecuentes en niños, consisten en confusión mental o comportamiento confuso tras el despertar de una etapa de sueño profundo o sueño lento. Este comportamiento puede ocurrir al despertar por la mañana o durante siestas diurnas (ver figura 10.1) (Guilleminault *et al*, 2006; Provini *et al*, 2011).

Los episodios pueden durar desde unos pocos minutos hasta 30 o 40 minutos, suelen iniciar con movimientos automáticos como jugar con las sábanas, pueden ocurrir gemidos, vocalización o gritos. Regularmente los ojos están abiertos y con frecuencia mantienen una mirada vidriosa. Los movimientos pueden progresar a conductas violentas que pueden generar destrozos en camas o dañarse o dañar al compañero de cama. En algunas ocasiones aparece llanto inconsolable (Guilleminault *et al*, 2006).

Es importante resaltar que el despertar confusional ocurre en cama, el paciente puede incorporarse a la posición de sentado, sin embargo cuando se levanta de la cama e inicia movimientos, también inicia un episodio de sonambulismo (AASM, 2014).

Prevalencia:

Como se mencionó previamente, la prevalencia es mayor en la infancia y típicamente resuelven en la pubertad, aunque pueden persistir (y/o reaparecer) en la adolescencia o edad adulta. Existen diversos estudios poblacionales que arrojan diferentes resultados, existe una prevalencia en niños de 3 a 16 de un 17.3%, aunque estudios más recientes incrementan esta cifra a 18.5% (AASM, 2014). En adultos se estima que la prevalencia disminuye a 3-4%, siendo la edad más frecuente entre los 15 y 24 años (Ohayon *et al*, 1999; Broughton, 2000). No se encontró diferencia de género en estudios poblacionales.

Fisiopatología

Existen pocos detalles sobre la fisiopatología del despertar confusional, aunque existe un patrón familiar de sueño profundo en los familiares de pacientes que padecen despertar confusional. Se observa una inercia de sueño incrementada (por ejemplo, existe una sensación de aturdimiento temporal al despertar que les impide realizar tareas simples) (Rauch & Stern, 1986).

Un estudio realizado en el Reino Unido con una muestra representativa, encontró que las personas que reportaron parasomnias eran más propensas a padecer un trastorno del ánimo según los criterios del DSM-IV, que aquellas que no reportaron parasomnias (Broughton, 2000). También se describe un incremento en el consumo de sustancias psicoactivas e incremento en el consumo de tabaco.

Es posible que los síntomas de insomnio o sueño fragmentado que están presentes en los pacientes con trastornos del ánimo, sean responsables de una acumulación en la privación de sueño y aumento en los despertares del sueño lento. Esta condición se sabe que facilita la aparición de trastornos del despertar (Guilleminault *et al*, 2006).

Tabla 10.3.
Criterios diagnósticos
del despertar confusional,
según la ICSD-3

- | |
|---|
| A. Debe cumplir los criterios generales de las parasomnias del despertar. |
| B. El episodio está caracterizado por confusión mental o conducta confusa que ocurre mientras el paciente está en cama. |
| C. Hay ausencia de terror o deambulación fuera de la cama. |

Criterios diagnósticos

Según la ICSD 3 debe cumplir al menos los criterios A y C

para poder ser diagnosticado como un despertar confusional (ver tabla 10.3).

Es importante recordar que no se observan fenómenos autonómicos como midriasis, taquicardia, taquipnea o diaforesis durante el episodio (AASM, 2014).

SONAMBULISMO

Manifestaciones clínicas

El sonambulismo es considerado un desorden del despertar que involucra una disfunción fisiológica en la regulación neural de la activación cortical. Las acciones de este grupo de personas, pueden ser complejas, como vestirse, tocar un instrumento musical, conducir un auto, o quizá actuar con cierta destreza, sin embargo también hay acciones mundanas, estereotipadas, que son acompañadas de un grado variable de amnesia del episodio (Guilleminault *et al*, 2006).

Lejos de ser una condición benigna, puede provocar daño a quien lo presenta o a otros. Los adultos que consultan, con frecuencia lo hacen por actitudes violentas o lesiones durante el sueño (Schenck *et al*, 1989; Moldofsky *et al*, 1995; Denesle *et al*, 1998). En un elevado número de casos los pacientes han reportado lesiones serias como contusiones, fracturas de extremidades, caja torácica, o múltiples laceraciones, y/o haber atacado a su compañero de habitación.

Los episodios típicamente empiezan como un despertar confusional, aunque también pueden iniciar con el paciente que se levanta inmediatamente de la cama y camina, o incluso saltando de la cama y corriendo. Puede ocurrir comportamiento agitado, inadecuado, beligerante o violento. Las conductas pueden ser simples y sin un fin determinado, o complejas y prolongadas, algunas pueden incluir actividades sexuales que involucren al paciente o a un individuo cercano como un compañero de cama (AASM, 2014).

El episodio puede terminar de forma espontánea en un lugar diferente de la habitación, o el paciente puede retornar a su cama y continuar durmiendo sin tener conciencia del episodio. Las conductas reportadas varían desde correr hacia una pared, saltar por una ventana, conducir automóvil, salir de casa, deambular en las calles, escalar laderas, empuñar armas o cargar las armas (Oswald & Evans, 1985). Sin embargo el hecho de que puedan ocurrir conductas tales como conducir vehículos, mantener actividad sexual, suicidio, homicidio o intento de homicidio, representa una interrogante muy grande para la medicina forense (Mahowald *et al*, 1990; Hublin *et al*, 1997; Mahowald *et al*, 2003; Mahowald *et al*, 2005).

Prevalencia:

La prevalencia es similar a la descrita en el despertar confusional. Está incrementada en la infancia, que alcanza un 17% en niños, y disminuye en la edad adulta hasta un 3-4% (Mahowald *et al*, 1990; Szelenberger *et al*, 2005; Mahowald *et al*, 2003; Avidan & Kaplish, 2010). Se observa un pico máximo de incidencia entre los 11 y 12 años, con descenso en los años sucesivos a la adolescencia. Es importante destacar que solo 3-4% de los adultos manifiestan sonambulismos, sin embargo el 25% de los casos manifiesta el inicio de los síntomas a edades tempranas (Mahowald *et al*, 1990; Guilleminault *et al*, 2006).

Muchos factores desencadenantes han sido descritos en las parasomnias del despertar, específicamente para el sonambulismo, entre ellos el más importante es la privación de sueño y situaciones de estrés biológico y psicológico. Se han descrito otros factores como hipertiroidismo, migrañas, traumas de cráneo, encefalitis, eventos cerebrovasculares, entre otros; aunque estos últimos no son observados con la misma frecuencia que en los dos primeros (Kales *et al*, 1980; Mahowald *et al*, 2003; Szelenberger *et al*, 2005; Guilleminault *et al*, 2006).

Fisiopatología:

Los mecanismos fisiopatológicos exactos de esta entidad permanecen inciertos. Se han propuesto muchos factores generales incluyendo incremento de la psicopatología, factores genéticos, o disregulación de los sistemas serotoninérgicos.

Los factores genéticos han sido documentados en numerosos estudios, donde se ha demostrado mayor prevalencia de sonambulismo en un niño cuando tiene un padre con historia de padecer o haber padecido sonambulismo, y cerca del 80% de los pacientes con sonambulismo tienen uno o más familiares afectados de este trastorno (Guilleminault *et al*, 2006).

Ha sido demostrado que los paciente con sonambulismo tiene mayor tendencia a cumplir criterios diagnósticos del DSM IV, incluso un 72% de los pacientes cumplen criterios diagnósticos psiquiátricos, principalmente de trastornos de la personalidad (Kotagal, 2008). El incremento en la psicopatología juega un papel importante debido a que en múltiples ocasiones puede generar fragmentación del sueño.

Se considera una desregulación de los sistemas serotoninérgicos, debido a que los episodios de sonambulismo son de 4 a 9 veces más frecuentes en pacientes con diagnóstico de síndrome de Gilles de la Tourette, que en la población general, es por ello que la hipótesis de implicación de los sistemas serotoninérgicos surge con mucha fuerza (Kotagal, 2008).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD 3 debe cumplir los criterios A y B para poder ser diagnosticado como sonambulismo (ver tabla 10.4)

Tabla 10.4.
Criterios diagnósticos de sonambulismo, según la ICSD-3

A. Debe cumplir los criterios generales de las parasomnias del despertar.

B. Los despertares están asociados con deambulación y otra conducta compleja fuera de cama.

TERRORES DEL SUEÑO

Manifestaciones clínicas

La característica de este trastorno es un despertar abrupto de fases profundas de sueño, acompañados de un grito de ayuda e importante activación autonómica manifestada por agitación, rubicundez, taquicardia y diaforesis, en algunas ocasiones piloerección y midriasis. El niño salta de la cama como si huyera de un peligro mortal, el cual no es evidente a los padres; o permanece inconsolable ante el auxilio de sus padres, la expresión facial es de miedo o pavor (Broughton, 2000; Guilleminault *et al*, 2006). Suele ocurrir durante el primer periodo de sueño, en las primeras tres horas tras el inicio del mismo, presentando amnesia del episodio al despertar.

El término "terrores del sueño" fue planteado por Broughton (Haupt *et al*, 2013). Se prefiere este término al previo de Terrores nocturnos, debido a que los episodios pueden ocurrir de día durante una siesta.

De forma frecuente se tienden a confundir a los terrores del sueño con las pesadillas, sin embargo existen diferencias importantes entre uno y otro trastorno. Estas diferencias incluyen la fase de sueño en la que ocurren, debido a que las pesadillas ocurren durante el sueño MOR, y también la memoria del episodio, ya que el paciente que presenta pesadillas recuerda de forma clara el episodio (Simonds & Parraga, 1982).

En el estudio de Gastaut & Broughton se describieron episodios de despertar asociados a importante actividad autonómica, los cuales no estaban asociados a sueño MOR y que se presentaban durante los estadios de sueño lento (Gastaut & Broughton, 1965).

Prevalencia

Los terrores del sueño clásicamente inician en la infancia y la mayoría se auto-limita hacia la adolescencia. Típicamente ocurren entre los 3 y 10 años de edad, aunque como todas las parasomnias del despertar pueden persistir o reaparecer en la edad adulta (Broughton, 2000). La prevalencia en la infancia se estima en 1 a 18%, siendo el pico máximo entre los 5 y 7 años (Laberge *et al*, 2000). La persistencia de este fenómeno en la adolescencia se estima entre 7 a 36% de aquellos que presentaron el fenómeno en la infancia, y la prevalencia en la edad adulta se estima en 2.2% (Broughton, 2000; Vetrugno *et al*, 2006).

Fisiopatología

Es frecuente encontrar pacientes que comparten el sonambulismo y los terrores nocturnos, de esa forma se

Tabla 10.5.
Criterios diagnósticos de terrores del sueño, según la ICSD-3

A. Debe cumplir los criterios generales de las parasomnias del despertar.

B. Los despertares están caracterizados por episodios de terror súbito, típicamente inician con una vocalización que sugiere un grito aterrador.

C. Hay intenso miedo y signos autonómicos al despertar, incluyendo midriasis, taquicardia, taquipnea y diaforesis durante el sueño.

considera que la fisiopatología es similar. Se observan los mismos patrones psicopatológicos y el mismo patrón de herencia.

Aunque sigue siendo un misterio el mecanismo exacto de la producción de este fenómeno (Guilleminault *et al*, 2006).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD 3 debe cumplir los criterios A - C para poder ser diagnosticado como Terror del sueño (ver tabla 10.5)

TRASTORNO ALIMENTARIO RELACIONADO CON EL SUEÑO

Manifestaciones clínicas

Este es un desorden heterogéneo que combina características de ambos problemas: el desorden alimenticio y el trastorno de sueño, en el cual los despertares nocturnos están seguidos por una conducta compulsiva por la alimentación rápida.

La presencia de despertares recurrentes en el sueño que se acompañan de alimentación y bebida incontrolada, suele ser la característica principal de estos episodios. Esta es una condición infradiagnosticada que se manifiesta por episodios recurrentes compulsivos e involuntarios de ingesta de alimentos y bebidas, durante la noche después de haber iniciado el sueño (Winkelman *et al*, 2011; Santin *et al*, 2014).

Usualmente los pacientes consumen alimentos hipercalóricos, incluyendo combinaciones inusuales o muchas veces incomedibles, como cigarrillos o colonia (Schenck & Mahowald, 1994; Benca & Schenck, 2005).

La alteración de la conciencia y la amnesia de los episodios han sido consideradas por algunos autores, como un criterio de diferenciación entre los trastornos alimentarios relacionados con el sueño y el síndrome de alimentación nocturna, sin embargo estos hallazgos no han sido universales y generan aún más controversia (Botbol *et al*, 2010). Aunque existen estas diferencias desde el punto de vista diagnóstico la ICSD3 considera la alteración en la memoria un dato a tener en cuenta.

Prevalencia

Este trastorno suele iniciarse en la segunda década de la vida y presentar un curso crónico. La prevalencia en la población general es del 1-5%, siendo más frecuente en las mujeres (66-88%) y en personas obesas, afecta al 10% de los pacientes que consultan a clínicas de obesidad y hasta un 25% de aquellos pacientes con obesidad mórbida (Allison *et al*, 2005; Winkelman, 2006; Martínez-Salio *et al*, 2007; Torontali *et al*, 2014).

Fisiopatología

Aunque su fisiopatología aún no ha sido dilucidada, se ha sugerido un generador interno, tal como en el síndrome de movimientos periódicos de extremidades o el síndrome de apnea e hipopnea de sueño, los cuales provocan despertares parciales y si estos ocurren en una fase de sueño lento el paciente puede inducir a presentar tales comportamientos (Winkelman, 2006).

Criterios diagnósticos

<p>Tabla 10.6. Criterios diagnósticos de trastorno alimentario del sueño, según la ICSD-3.</p>	<p>A. Episodios recurrentes de comidas disfuncionales que ocurren después de un despertar tras haber iniciado el sueño.</p> <p>B. La presencia de al menos uno de los siguientes criterios, en asociación a los episodios recurrentes de alimentación involuntaria.</p> <p>I. Consumo de alimentos peculiares, combinaciones extrañas, sustancias no comestibles o sustancias tóxicas.</p> <p>II. Lesiones relacionadas con adormecimiento o conductas de riesgo manifestadas mientras se consiguen los alimentos.</p> <p>III. Efectos negativos a la salud como consecuencia de las comidas nocturnas recurrentes.</p> <p>C. Hay pérdida parcial o completa del alerta y la conciencia durante el episodio de alimentación, con subsecuente alteración de la memoria.</p> <p>D. El episodio no puede explicarse mejor por otro trastorno del sueño, trastorno mental, condición médica o abuso de sustancias.</p>	<p>Según la ICSD 3 debe cumplir los criterios A - D para poder ser diagnosticado como Trastorno alimentario del sueño (estos criterios se presentan en la tabla 10.6).</p>
--	--	--

PARASOMNIAS DEL SUEÑO MOR

Por 50 años los biólogos se han enfocado en descubrir los mecanismos responsables del sueño MOR. Existe abundante evidencia que sugiere que la región del tallo cerebral en el núcleo sublaterodorsal (NSLD), también llamado subcoeruleus, es sumamente importante en la generación del sueño REM (Jouber, 1962). Sin embargo los mecanismos químicos que intervienen en estos procesos aún son inciertos, existen datos que sugieren modulación colinérgica, encargada de la activación de este núcleo y por consiguiente de la generación del sueño MOR, existen también algunos otros datos que demuestran la implicación de un sistema de activación glutamatérgica y desinhibición gabaérgica. Sin embargo en el estudio de Weng, se demuestra la implicación de las dos vías en una compleja interacción (Weng *et al*, 2014). Estos procesos glutamatérgicos y colinérgicos son considerados como responsables de la activación cortical y de la parálisis del sueño MOR.

Esta fase de sueño es considerado como el estado del sueño donde soñamos, existe una intensa actividad cortical, se demuestran un incremento de los sueños que pueden ser interpretados como vívidos (Watanabe *et al*, 2014). Está caracterizado por movimientos oculares rápidos, parálisis muscular como ya hemos mencionado y una actividad electroencefalográfica irregular y de bajo voltaje, similar a la observada en vigilia (Olson *et al*, 2000; Iriarte *et al*, 2005). El sueño MOR presenta características fisiológicas específicas y tiene una gran importancia en los procesos cognitivos y en la consolidación de la memoria.

Estas parasomnias ocurren típicamente durante el sueño MOR. La presentación característica de estos episodios incluye una alteración en los mecanismos fisiológicos encargados de la regulación de este tipo de sueño. Algunas de estas parasomnias son muy frecuentes como las pesadillas, las cuales habitualmente no son consideradas patológicas (Schrempf *et al*, 2014). Otros trastornos, como el trastorno del sueño MOR sugieren el inicio de otras patologías, como por ejemplo, que se ve relacionado con α -sinucleopatías y está muy relacionado con enfermedades degenerativas, y puede manifestarse mucho tiempo antes del apareamiento de la fenomenología clínica de estas entidades, o al uso de antidepresivos en personas menores de 50 años (Boeve *et al*, 2001; Irlano *et al*, 2006; Weng *et al*, 2008; Postuma *et al*, 2009a; Boeve, 2010).

Las parasomnias del sueño MOR descritas en la ICSD3, son tres: Los trastornos del comportamiento del sueño MOR, la parálisis del sueño aislada recurrente y las pesadillas.

TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO DEL SUEÑO MOR

Manifestaciones clínicas

Esta parasomnia está caracterizada por una pérdida de la atonía muscular propia del estado de sueño MOR, existe un incremento importante del tono muscular durante este estado de sueño y aumento de la vivencia de los sueños (Olson *et al*, 2000; McCarter *et al*, 2012).

Esta es una de las parasomnias más dramáticas y potencialmente dañinas. Los pacientes reportan conductas que varían desde simples movimientos de piernas a conductas motoras complejas y violentas asociadas a un aumento en la ensoñación, que pueden tener consecuencias médico legales (Postuma *et al*, 2009b; McCarter *et al*, 2012).

También es posible observar a un grupo de pacientes que presentan sueño MOR con ausencia de la típica atonía muscular, en donde se observa el aumento del tono muscular o movimientos fásicos en los canales electromiográficos de la polisomnografía, sin presentar los síntomas de incremento en la ensoñación (McCarter *et al*, 2012).

Esta falta de atonía es un requisito para el diagnóstico de los trastornos del comportamiento del sueño MOR, sin embargo debido a que este grupo de pacientes no presentan los síntomas clínicos, regularmente se describe como un hallazgo incidental, además, esto puede encontrarse en pacientes normales o en aquellos que reciben fármacos antidepresivos (McCarter *et al*, 2012).

A este grupo de pacientes sintomáticos o asintomáticos se recomienda seguimiento estricto, debido a la estrecha relación entre este fenómeno y enfermedades neurodegenerativas como α -sinucleopatías, que pueden dar manifestaciones clínicas mucho tiempo después (Schenck & Mahowald, 2002; McCarter *et al*, 2012; Schenck *et al*, 2013).

Además de la conducta típica del trastorno de comportamiento del sueño MOR, existen descritos diferentes comportamientos que se interrelacionan, es por ello que la ICSD3 describe diferentes tipos, entre ellos:

Trastorno de comportamiento del sueño MOR asociado a Parasomnias

En este tipo de trastorno, el paciente presenta ambas conductas en sueño, presenta el trastorno de comportamiento durante el sueño MOR y además una parasomnia del despertar, entre ellos sexosmnias, trastorno alimentario relacionado con el sueño o movimientos rítmicos relacionados con el sueño. Esta condición es predominante en hombres y menos frecuente que el trastorno de comportamiento del sueño MOR aislado. La mayoría de casos inician en la infancia o adolescencia. Y puede ser idiopático o sintomático debido a una amplia gama de trastornos incluidos la narcolepsia, esclerosis múltiple, tumores cerebrales (y su tratamiento), romboencefalitis, trauma cerebral, síndrome de Moebius congénito, agrypnia excitata, Enfermedad de Machado-Joseph, abuso de sustancias o abstinencia de las mismas (Dauvilliers *et al*, 2013; Schenck & Howell, 2013; Schenck *et al*, 2013; AASM, 2014).

Estado disociativo

Puede ser clasificado como un subtipo del trastorno típico que se manifiesta como un estado extremo de disociación, sin identificación adecuada de los estados de sueño, pero con sueño y conductas relacionadas a los sueños que semejan un trastorno del comportamiento del sueño MOR. Los estados disociativos tiene un comportamiento anormal, con una conducta liberada que puede estar asociada a sueños perturbadores, que sugieren una vivencia de estos sueños, semejando el trastorno típico. De manera frecuente el individuo piensa que está despierto mientras que los observadores advierten que el paciente se encuentra dormido y listo para actuar en sus sueños (Chiu *et al*, 2000; Frauscher *et al*, 2012; Dauvilliers *et al*, 2013; AASM, 2014).

Prevalencia

La prevalencia de los trastornos de comportamiento del sueño MOR, ha sido descrita entre 0.38 y 0.5% de la población general (Frauscher *et al*, 2010; Ohayon & Schenck, 2010). Sin embargo en la población que padece trastornos del sueño se incrementa a 4.8% (Boot *et al*, 2012). El estudio realizado por Boot, en 651 pacientes entre 70 y 89 años de edad encontró una incidencia del 6% (Bodkin & Schenck, 2009; Boot *et al*, 2012). Este incremento demuestra que la incidencia en estas edades es mayor y probablemente infradiagnosticada (McCarter *et al*, 2012).

Este trastorno afecta principalmente a los hombres, en las últimas décadas de la vida, en series poblacionales se reporta que hasta el 82% de los casos ocurren en hombres (Boeve *et al*, 2001). Aunque algunos proponen que ocurren igualmente en mujeres, sin embargo, en estas, están infradiagnosticadas por las características menos violentas de sus sueños (Postuma *et al*, 2009b). Cuando este trastorno del comportamiento está relacionado con Narcolepsia, la diferencia entre sexos se equipara y es igual en ambos (Postuma *et al*, 2009b).

El diagnóstico que ocurre en edades tempranas (principalmente antes de los 50 años), manifiesta una relación hombre: mujer de 1.25:1 a 1.4:1 (Bonakis *et al*, 2009; Sharpless & Barber, 2011). Las causas más

Tabla 10.7.
Criterios diagnósticos de trastornos del comportamiento del sueño MOR, según la ICSD-3.

A. Episodios repetidos de vocalización durante el sueño y/o conductas motoras complejas.

B. Estos episodios deben ser documentados por polisomnografía para establecer que ocurren durante el sueño MOR o basado en la historia de vivencia de los sueños descrita por familia y paciente, se presumirá que ocurre durante el sueño MOR.

C. El estudio polisomnográfico debe demostrar la ausencia de atonía.

D. Este trastorno no se explica mejor por otro trastorno del sueño, trastorno mental, medicación o abuso de sustancia.

frecuentes que desencadenan estas conductas son el uso de antidepresivos, narcolepsia no diagnosticada y se encontró evidencia de actividad autoinmune en 20% de las mujeres diagnosticadas de este trastorno (Sharpless & Barber, 2011).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir los criterios descritos en la tabla 10.7.

Además de estos criterios, la ICSD3 recomienda tener en cuenta lo siguiente:

1. Estos criterios se deben basar en la observación de episodios repetidos durante una noche de registro polisomnográfico
2. La vocalización observada o las conductas presentadas deben ocurrir de forma simultánea con la mención del sueño, llevando a pensar que el paciente está "viviendo el sueño"
3. Se deben tener en cuenta las guías para el registro polisomnográfico de trastornos del comportamiento del sueño MOR.
4. Una vez despierto el paciente, se observa una conducta normal, alerta, orientada.
5. En algunas ocasiones hay pacientes con historia típica de conductas de vivencia de los sueños, que también muestran conducta típica durante la polisomnografía, pero no se demuestra suficiente tiempo de actividad muscular durante la fase de sueño MOR. En estos pacientes se debe emitir un diagnóstico provisional de Trastorno del comportamiento del sueño MOR, basado en el juicio clínico. La misma regla aplica si no se cuenta con polisomnografía.
6. Las medicaciones puede enmascarar un trastorno latente, con pérdida de la atonía preexistente, o inducir un trastorno como tal. Por lo tanto cuando exista un trastorno del comportamiento del sueño MOR que se sospeche sea inducido por medicamentos, debe ser diagnosticado como un trastorno del comportamiento del sueño MOR y usar el juicio clínico para seguimiento longitudinal de estos pacientes.

PARALISIS DEL SUEÑO AISLADA RECURRENTE

Manifestaciones clínicas

Se cree comúnmente que la parálisis en el sueño MOR previene los movimientos durante las ensoñaciones (Watanabe *et al*, 2014). Está caracterizada por un periodo de tiempo durante el cual el movimiento muscular voluntario está inhibido, mientras que los movimientos oculares y respiratorios se mantienen intactos y la conciencia está preservada (Pigeon *et al*, 2013). Esta condición ha sido asociada a movimiento ocular rápidos y se considera un fenómeno de transición al finalizar el REM e iniciar la vigilia.

Estos episodios pueden ocurrir al iniciar o al finalizar el sueño, y con mayor frecuencia cuando el paciente duerme en posición supina (Ohayon & Shapiro, 2000). Uno de los aspectos más notables de estos episodios es la presencia de alucinaciones hipnagógicas (si ocurren al iniciar el sueño), o hipnagópicas (si ocurren al finalizar el sueño), que con frecuencia acompañan estos episodios (Ohayon & Shapiro, 2000). Estas alucinaciones se presentan de 25 a 75% de los casos y pueden ser auditivas, visuales, táctiles, o la sensación de una presencia en la habitación (AASM, 2014).

Al menos en los episodios iniciales se manifiesta un cuadro de ansiedad al dormir que interrumpe la conducta habitual, algunos pacientes puede experimentar alucinaciones pre dormitorio o post dormitorio como un fenómeno asociado al cuadro (AASM, 2014).

Estos fenómenos han sido interpretados en las comunidades de diversas maneras, según sea el contexto cultural, por ejemplo han sido considerados como eventos que tienen un explicación sobrenatural, brujería o posesión de espíritus, hasta ser considerado un fenómeno extraterrestre (Ohayon & Shapiro, 2000). Desde el punto de vista médico la presencia de la parálisis aislada pueden estar asociada a otras condiciones como narcolepsia, hipertensión y crisis epilépticas, pero en general se asocian a falta de sueño, trastornos de sueño, jet lag, entre otros (Ohayon & Shapiro, 2000). En la ICSD 3 se clasifican como parasomnias del sueño MOR.

Prevalencia

La prevalencia indica que estos trastornos no son infrecuentes y varían de 2.2% a 39.6%, en estudios de prevalencia a través de encuestas telefónicas o cuestionarios (Bell *et al*, 1988; Kotorii *et al*, 2001), e incrementa en estudios clínicos de 7.4 a 50% (Bell *et al*, 1988; Kotorii *et al*, 2001; Sharpless *et al*, 2010). La variación tan amplia en los diferentes estudios se explica por las diferentes definiciones adoptadas en los estudios, por ello no sorprende la variabilidad entre los estudios.

La prevalencia parece ser mayor en descendientes de raza africana que en aquellos descendientes de europeos, esto fue descrito en 1997 por Paradis y cols (Paradis *et al*, 1997; Lavie, 2001).

No se ha descrito diferencia entre géneros en los estudios publicados y se demuestra una edad de inicio alrededor de los 14 a 17 años, aunque se han reportado casos de inicio previo y posterior (AASM, 2014).

Los factores predisponentes descritos más importantes son la privación de sueño, ciclos de vigilia y sueño irregulares. Aunque el estrés aparece descrito en algunos estudios no parece ser importante en otros.

Se ha descrito un patrón de herencia materna, gracias a la descripción de dos familias en las que se describió la presencia de parálisis del sueño aislada recurrente hasta en tres y cuatro generaciones (AASM, 2014).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir los criterios descritos en la tabla 10.8:

Tabla 10.8. Criterios diagnósticos de parálisis del sueño aislada recurrente, según la ICSD-3	A. Incapacidad recurrente de mover el tronco y las extremidades al inicio del sueño o al despertar del sueño.
	B. Cada episodio dura unos pocos segundos a unos minutos.
	C. Los episodios causan alteraciones emocionales importantes, incluyendo ansiedad por la hora de dormir o miedo a dormir
	D. El trastorno no se explica mejor por la presencia de otro trastorno del sueño (especialmente narcolepsia), trastorno mental, condición médica o abuso de sustancias.

PESADILLAS

Manifestaciones clínicas

Las pesadillas están caracterizadas por sueños recurrentes y muy desagradables, los cuales son experiencias displacenteras que generalmente ocurren en sueño MOR y que tienen como resultado el despertar. Estos episodios tienden a ocurrir en la segunda mitad de la noche, cuando la presión del sueño MOR es más pronunciada (Levin & Fireman, 2002; Germain & Nielsen, 2003; AASM, 2014).

Las pesadillas involucran una experiencia consciente, generando internamente la secuencia de un sueño que parece una experiencia viva y real. Tienen una tendencia a incrementar la ansiedad a medida que se desarrollan. Las emociones son típicamente negativas y con frecuencia se asocian a ansiedad, miedo o terror, pero también pueden asociar cólera, rabia, vergüenza y disgusto (Hublin *et al*, 1999; Hobson, 2009; AASM, 2014).

Estos sueños generalmente se relacionan con potencial daño físico, sin embargo no son exclusivas de ello y pueden abarcar cualquier tema que represente angustia al paciente. La capacidad de describir detalladamente el contenido del sueño, al despertar, es una situación común de las pesadillas. Pueden existir múltiples pesadillas en un episodio de sueño, abarcando el mismo tema o temas similares, esto es debido a que las pesadillas ocurren en sueño MOR y pueden ocurrir en cualquier momento donde la presión del sueño MOR sea más elevada (Hublin *et al*, 1999; Germain & Nielsen, 2003).

Se puede observar ansiedad tras el despertar que dificulta el reinicio del sueño, suelen observarse con más frecuencia en pacientes con personalidad ansiosa. Estos episodios están relacionados con el estrés postraumático, el abuso sexual (AASM, 2014).

Prevalencia

Las pesadillas ocasionales son muy comunes en los niños, ocurren entre el 60 y el 75% de estos, iniciando tan pronto como los dos años y medio. La ocurrencia ocasional de estos episodios no se considera un trastorno de sueño, sin embargo la ocurrencia de pesadillas frecuentes se reporta en el 1 al 5% de los preadolescentes (Kessler *et al*, 2005).

Se estima que un 10% a un 50% de los niños entre tres y cinco años presentan al menos un episodio que genera angustia en los padres (AASM, 2014). En la población general se estima una prevalencia entre el 2 al 8%. En la encuesta nacional sobre comorbilidades de los trastornos del DSM-IV en la población general se estimó la presencia de pesadillas en un 6.8% de la población. Aunque son típicas de pacientes que sufren trastornos de estrés posttraumático en quienes se reporta que hasta un 80% de los paciente experimenta pesadillas (Manford & Andermann, 1998; Green, 2001).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir los siguientes criterios:

Tabla 10.9. Criterios diagnósticos de pesadillas según ICSD-3	A. Ocurrencia repetida y extensa de sueños desagradables, que con frecuencia son recordados como una amenaza a la supervivencia, la seguridad física o emocional y la integridad física.
	B. Al despertar del sueño la persona rápidamente se orienta y luce normal.
C. La experiencia del sueño, o de la alteración provocada por el sueño produce un despertar, causa estrés clínicamente significativo o disfunción social, ocupacional, o en cualquier otra área de funcionamiento del paciente, y que se caracteriza por presentar al menos uno de los siguientes:	1. Trastorno del estado de ánimo (ej. Persistencia de la pesadilla, ansiedad, desagrado)
	2. Resistencia a dormir (ej. Ansiedad por la hora de dormir, temor a dormir o a las pesadillas)
	3. Afectación cognitiva (ej. Imágenes intrusivas de la pesadilla, afectación en la concentración, afectación de la memoria)
	4. Impacto negativo en los cuidadores o disfunción familiar (ej. Disrupción familiar nocturna)
	5. Problemas de conducta (ej. Evita la hora de dormir, miedo a la oscuridad)
	6. Somnolencia diurna.
	7. Fatiga o energía disminuida.
	8. Afectación ocupacional o disfunción escolar.
	9. Afectación interpersonal o disfunción social.

Es importante recordar que las pesadillas en niños ocurren con mayor frecuencia en aquellos expuestos a condiciones psicosociales estresantes. Debido a que estas resuelven de forma espontánea, el diagnóstico debe ser realizado solo si persiste el estrés o la afectación.

OTRAS PARASOMNIAS

SINDROME DE EXPLOSION CEFALICA

Es una rara parasomnia que puede imitar cefaleas nocturnas o crisis epilépticas, está caracterizada por un ruido súbito imaginario o la sensación de una explosión violenta en la cabeza, que ocurre cuando el paciente se está durmiendo o se despierta durante la noche. El ruido se describe como una explosión, un disparo, un portazo, un rugido, olas rompiéndose contra las rocas, zumbido eléctrico, entre otras (Ganguly *et al*, 2013; AASM, 2014).

La sensación es breve (típicamente segundos) y desaparece cuando el paciente se despierta, este es un fenómeno que ocurre en la transición de los diferentes estados de sueño (Ganguly *et al*, 2013). Es característica la ausencia de dolor, sin embargo regularmente genera angustia debido a la sospecha de una causa subyacente como infartos cerebrales (Ganguly *et al*, 2013).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir los criterios enumerados en la tabla 10.10:

Tabla 10.10. Criterios diagnósticos de síndrome de explosión cefálica, según la ICSD-3	A. Hay una sensación molesta descrita como un rugido súbito o la sensación de explosión en la cabeza que ocurre en la transición vigilia/sueño o en cualquier despertar durante la noche.
	B. El individuo experimenta despertar súbito tras el evento, a menudo con una sensación de miedo.
	C. El evento no está asociado a dolor significativo,

ALUCINACIONES RELACIONADAS CON EL SUEÑO

Las experiencias alucinatorias ocurren al inicio del sueño o al despertar del mismo. Son de predominio visual aunque puede incluir alucinaciones auditivas, táctiles, o fenómenos kinésicos (AASM, 2014).

Las alucinaciones hipnagógicas (al inicio del sueño), suelen ser difíciles de diferenciar del inicio del contenido onírico del sueño. Las alucinaciones hipnapómpicas (al finalizar el sueño), pueden emerger de un estado de sueño MOR y los pacientes no pueden manifestar con claridad si es un fenómeno relacionado con el sueño o en el estado de alerta (Ohayon *et al*, 1996; Ohayon, 2000).

Se describen también alucinaciones complejas durante la noche, que representa una forma distinta de alucinación, pero relacionada al mismo fenómeno. Típicamente ocurre después de un despertar súbito, en ausencia de un recuerdo del sueño previo. Usualmente adoptan imágenes relativamente inmóviles y complejas de personas o animales, algunas veces distorsionadas en formas o tamaños. Estas alucinaciones pueden estar presentes por muchos minutos, pero usualmente desaparecen al incrementar la iluminación en la habitación (Ohayon *et al*, 1996; Butler & Heron, 2008).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir los criterios descritos en la tabla 10.11.

Tabla 10.11. Criterios diagnósticos de alucinaciones relacionadas con el sueño, según la ICSD-3	A. Hay una queja de alucinaciones recurrentes que son experimentadas justo antes de iniciar el sueño o al despertar durante la noche o en la mañana. B. Las alucinaciones son predominantemente visuales. C. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno del sueño (especialmente narcolepsia), trastorno mental, enfermedad médica, medicaciones, o abuso de sustancias.
--	---

ENURESIS DEL SUEÑO

La enuresis es un trastorno común. En un estudio longitudinal se demostró que al menos el 20% de los niños asistentes al primer grado escolar ocasionalmente mojaban la cama y el 4% mojaban la cama dos o más veces a la semana (Nevés *et al*, 2006).

La sociedad internacional para la continencia infantil ha publicado estándares de terminología y definición en relación a la enuresis, la cual define como mono sintomática o primaria y no mono sintomática o secundaria.

La enuresis monosintomática es aquella que se presenta en ausencia de síntomas miccionales diurnos como frecuencia, urgencia, o incontinencia diurna. La enuresis no monosintomática es más frecuente y regularmente está asociada a estos síntomas diurnos que a veces se presentan de forma sutil (Robson *et al*, 2005; Nevés *et al*, 2008).

La enuresis primaria o mono sintomática está caracterizada por la micción recurrente e involuntaria que ocurre durante el sueño. Se presenta al menos dos veces por semana, durante el sueño, en niños mayores de cinco años en un paciente que nunca había estado consistentemente seco durante el sueño en al menos 6 meses consecutivos (Robson *et al*, 2005; Nevés *et al*, 2008; AASM, 2014).

La enuresis se considera como secundaria cuando el niño o el adulto, ha pasado seco por al menos seis meses consecutivos y que luego inicia a mojar la cama al menos dos veces por semana (AASM, 2014). Ambos tipos de enuresis tanto primaria como secundaria, deben estar presentes por al menos tres meses (Honda *et al*, 2013). Aunque la enuresis primaria y secundaria, comparten el mismo síntoma de micción durante el sueño, se consideran dos fenómenos distintos con diferentes etiologías.

La enuresis es asociada con la dificultad de despertar del sueño en respuesta a una urgencia miccionaria y ocurre en cualquier estadio de sueño. Los trastornos que fragmentan el sueño como la apnea de sueño son asociados con este fenómeno y su tratamiento reduce o cura la incidencia de la enuresis (Honda *et al*, 2013).

Criterios diagnósticos

Según la ICSD3 debe cumplir con los criterios descritos en la tabla 10.12:

Tabla 10.12. Criterios diagnósticos de enuresis primaria y secundaria según la ICSD-3		
Enuresis primaria		A. El paciente debe ser mayor de 5 años.
		B. El paciente muestra una micción recurrente e involuntaria durante el sueño, esto ocurre al menos dos veces a la semana.
		C. La condición ha estado presente por al menos 3 meses.
		D. El paciente nunca ha dejado de miccionar durante el sueño, de forma consistente.
Enuresis secundaria		A. El paciente debe ser mayor de 5 años.
		B. El paciente muestra una micción recurrente e involuntaria durante el sueño, esto ocurre al menos dos veces a la semana.
		C. La condición ha estado presente por al menos 3 meses.
		D. El paciente ha dejado de miccionar durante el sueño de forma consistente en al menos los últimos 6 meses.

CATATRENIA

La característica principal de este trastorno es la presencia de un gemido monótono, y que en muchas ocasiones se presenta como un gemido melancólico o de connotación sexual, causando problemas sociales a los pacientes (Koo *et al*, 2012).

El término proviene de dos palabras griegas *kata* (bajo) *threnia* (lamento), haciendo mención a la característica de lamento melancólico que emiten los pacientes en este gemido. El diagnóstico diferencial incluye la somniloquia, el estridor, laringoespasma, ronquidos, gemidos durante una crisis epiléptica (Koo *et al*, 2012).

PARASOMNIAS DEBIDAS AL CONSUMO DE SUSTANCIAS O MEDICAMENTOS

La clave en el diagnóstico de estas parasomnias es la relación temporal entre la exposición a la droga, medicación o sustancia biológica y el inicio de los signos y síntomas de este trastorno. Una relación causal también puede ser inferida si los signos y síntomas desaparecen al retirar la sustancia.

Puede desencadenar el apareamiento de una parasomnia, agravar la existente o convertir estas a un estado crónico intermitente. Entre las sustancias que frecuentemente están asociados se encuentran antidepresivos tales como: recaptadores de serotonina, Inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos, o fármacos colinérgicos para el tratamiento del Alzheimer, se han descrito asociados al desarrollo de trastorno de conducta del sueño MOR. Dentro de las sustancias biológicas, el alcohol, la cafeína y el chocolate han sido implicados en estos fenómenos, así como la abstinencia a la cocaína (Riar *et al*, 2013; AASM, 2014).

PARASOMNIAS DEBIDAS A ENFERMEDADES MÉDICAS

La característica principal es la presencia de parasomnias atribuibles a cualquier causa neurológica o condición médica subyacente. El trastorno que con mayor frecuencia se asocia a estos fenómenos es el trastorno de comportamiento del sueño MOR, puesto que con frecuencia está asociado a una condición subyacente.

Las alucinaciones complejas relacionadas al sueño (hipnagógicas e hipnapompicas), pueden ocurrir con trastornos neurológicos como la narcolepsia, enfermedad de Parkinson, Demencia de cuerpos de Lewis, Pérdida visual (alucinaciones de Charles Bonet), y a patología mesencefálica y diencefálica (AASM, 2014).

PARASOMNIAS INESPECIFICAS

Esta terminología se utiliza para aquellos fenómenos descrito por los pacientes, en quienes tenemos la fuerte sospecha que se trate de una parasomnia, pero que no cumple los criterios completos de ninguna parasomnia descrita previamente o no contamos con los medios adecuados para realizar un correcto diagnóstico.

Este término debe ser temporal en lo que podemos realizar un diagnóstico preciso, sin embargo existen algunos pacientes con trastornos subyacentes que no podemos diagnosticar, en ellos el diagnóstico debe permanecer como tal (AASM, 2014).

SÍNTOMAS AISLADOS Y VARIANTE NORMAL

SOMNILOQUIA

El sello característico de estos pacientes es el lenguaje durante el sueño, con diferentes grados de comprensividad. Puede ocurrir en diferentes estados del sueño, tanto en sueño NoMOR como sueño MOR. Este fenómeno puede ser idiopático o acompañar a cualquier parasomnia por ejemplo el trastorno del comportamiento del sueño MOR en la demencia de cuerpos de Lewis, en donde se observa un incremento de este fenómeno (Bjorvatn *et al*, 2010).

Generalmente puede aparecer después de un despertar sin embargo rara vez lo ocasiona. Se estima una prevalencia del 60% sin existir diferencias entre géneros (Bjorvatn *et al*, 2010). El contenido de este lenguaje no representa las conductas diurnas o la memoria del individuo. Estos pacientes no están conscientes del lenguaje durante el sueño y puede interrumpir el mismo. Regularmente es un problema para los compañeros de cama o de habitación cuando este lenguaje se realiza en tono alto.

Capítulo 11

Trastornos del sueño relacionados con los movimientos.

Prof. Dr. Henry Hugo Gálvez Quiñonez, MD MS ^{a, b}

^a CENTRO GALO

Unidad de Neurología Infantil, Trastornos del Sueño y Unidad de Tratamiento del Dolor
Director Médico.
Quetzaltenango, Guatemala.

^b HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE.

Neurólogo Pediatra
Quetzaltenango, Guatemala



hugalvezq@hotmail.com

Introducción

Durante una noche de sueño es frecuente observar movimientos como cambios posturales, extensión de las extremidades o flexión de las mismas sin que esto resulte en un despertar y por consiguiente en un trastorno de sueño. Estos movimientos tienen como propósito aliviar la presión de los tejidos y favorecer el descanso.

Sin embargo existe un grupo de movimientos, que por su frecuencia o intensidad son capaces de generar un despertar y alterar la arquitectura normal

del sueño. Los trastornos del sueño relacionados con los movimientos son episodios de conductas, principalmente movimientos simples, usualmente estereotipados, que alteran el sueño tras su apareamiento (ISCD3) (AASM, 2014).

Aunque podemos observar movimientos en las parasomnias los cuales también causan despertar, la diferencia radica en la simplicidad y estereotipo de estos movimientos, con excepción del síndrome de piernas inquietas; en donde el movimiento busca aliviar la sensación incomoda de las piernas en reposo.

Dentro de este grupo de movimientos podemos encontrar: el síndrome de piernas inquietas, los movimientos periódicos de piernas (MPP), el bruxismo, calambres nocturnos de piernas, el trastorno de sueño debido a movimientos rítmicos, mioclonías propio espinales al inicio del sueño, trastornos de sueño por movimientos relacionados con problemas médicos, trastorno de sueño por movimientos debido a abuso de sustancias y los trastornos de sueño relacionados con el movimiento de causa inespecífica (AASM, 2014).

El diagnóstico con frecuencia se establece por la historia detallada obtenida del paciente, sin embargo cuando el cuadro no es tan claro, se requiere de polisomnografía con un registro de video que detalle lo ocurrido durante la noche (Ohayon *et al*, 2012).

Los trastornos de sueño relacionados con el movimiento son una causa frecuente de consulta, pueden aparecer en la infancia o en la edad adulta, pueden ser idiopáticos o ser de causa diversa. Sin embargo todos ellos tienen un gran impacto en la calidad de vida y desempeño de los pacientes.

Síndrome de piernas inquietas.

El síndrome de piernas inquietas fue descrito en 1685 por el médico inglés Sir Tomas Willis quien realizó una descripción detallada del síndrome, al describir a pacientes que no podían dormir por presentar saltos y contracciones de piernas y brazos antes de dormir. Willis escribió "La inquietud y la agitación pueden ser tan severas que no les permiten dormir, como si estuvieran recibiendo la mayor tortura de su vida" (Ohayon *et al*, 2012).

Aunque el síndrome de piernas inquietas fue descrito en el siglo XVII, no fue hasta 1945 cuando Karl Axel Ekbom publica su monografía con una larga serie de casos y realiza una descripción más detallada del cuadro clínico, además propone mecanismos fisiopatológicos para esta entidad. La denominación de esta entidad fue también "piernas inquietas", sin embargo el propuso la importancia de una "urgencia por mover las piernas" más que simplemente la inquietud motora. Debido a la importancia de la descripción de Willis y a los aportes fisiopatológicos de Ekbom, se decide en honor a estos autores, proponer el nombre de la Enfermedad de Willis Ekbom, por el reconocimiento de la misma y los aportes en la fisiopatología en lugar del síndrome de piernas inquietas (Allen, 2014a).

Características clínicas:

La característica clínica principal de este grupo de pacientes es manifestada de forma universal, y se describe como una necesidad o urgencia por mover las piernas cuando los pacientes están en reposo o

inactividad, acompañado de una sensación desagradable que requiere de mover las extremidades para aliviar esta sensación. Tiene un predominio de horario y ocurre particularmente por la tarde noche o a la hora de acostarse. Si no se describe esta urgencia por mover las piernas, es casi seguro que no se trate del síndrome de piernas inquietas (Allen, 2014a).

Existen 4 criterios esenciales para realizar el diagnóstico de síndrome de piernas inquietas (tabla 11.1), pero además de estos criterios esenciales, se han descrito tres criterios diagnósticos de apoyo: Historia familiar positiva, Movimientos periódicos de piernas durante el sueño y respuesta positiva a drogas dopaminérgicas (Allen *et al*, 2003; Davilliers & Winkelmann, 2013).

<p>TABLA 11.1. Criterios esenciales en el diagnóstico de piernas inquietas (tomado de Allen, 2014a)</p>	<p>Una necesidad de mover las piernas usualmente acompañada o causada por una sensación desagradable en las piernas</p> <hr/> <p>La necesidad de mover las piernas o la sensación desagradable inician o empeoran en momentos de descanso o inactividad como estar acostado o sentado</p> <hr/> <p>La necesidad de mover las piernas o la sensación desagradable suele aliviarse total o parcialmente con el movimiento, especialmente el caminar o estirarse, el alivio suele durar el tiempo que persiste la actividad</p> <hr/> <p>La necesidad de mover las piernas o la sensación desagradable es más intensa por la tarde-noche, que durante el día.</p>	<p>Se han descrito dos grandes fenotipos del síndrome de piernas inquietas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ El primer grupo considerado como de inicio temprano, primario o idiopático: Es la forma más frecuente, de apareamiento entre los 20-40 años de edad, con estrecha relación familiar, lenta evolución, demostrados niveles bajos de ferritina en LCR. ○ El segundo grupo considerado como apareamiento tardío o secundario: Aparece después de los 40 años, es de rápida evolución y con frecuencia asociado a otras enfermedades.
---	--	--

NOTAS:

- En algunas ocasiones esta necesidad de mover las piernas aparece sin la sensación desagradable, en otras ocasiones puede acompañar o substituir el movimiento de piernas, un movimiento de brazos o de otra parte del cuerpo.
- La sensación desagradable usualmente se describe como una sensación urente.
- En algunas ocasiones, la sensación desagradable suele estar ausente en el día y presentarse sólo durante la noche (cuando los síntomas son muy severos, puede pasar desapercibido el incremento por la noche, sin embargo debe haber historia previa de incremento en la intensidad de los episodios durante la noche).

En el primer grupo se observa con frecuencia un patrón de herencia familiar, se establecen patrones que sugieren una herencia autosómica dominante. Este patrón de herencia familiar fue demostrado en los estudios de Xiong, en el primero se investigó la presencia de piernas inquietas entre gemelos mono cigotos, encontrando una historia familiar positiva fue de 83% (Xiong *et al*, 2007). El segundo se realizó mediante encuestas a gemelos di cigotos, en la que se demuestra una concordancia del 63%

(Xiong *et al*, 2010). Es por estos hallazgos que la historia familiar tiene un gran valor como apoyo en el diagnóstico.

El segundo grupo es considerado como secundario en vista de que se asocia con frecuencia a condiciones que en las que se presenta deficiencia de hierro, tales como, insuficiencia renal, anemia, embarazo, donación de sangre (Allen *et al*, 2003; Pedrazzini *et al*, 2014). Sin embargo existen otras condiciones que no se asocian a deficiencia de hierro y que son causa de este trastorno, tal es el caso de neuropatías, hipertensión, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, esclerosis múltiple, diabetes (Allen *et al*, 2003; Luigetti *et al*, 2013; Katsi *et al*, 2014; Zobeiri & Shokoohi, 2014).

Fisiopatología:

La fisiopatología del síndrome de piernas inquietas permanece aún incierta, aunque se describen tres factores primarios relacionados con este trastorno:

- Deficiencia de hierro en el sistema nervioso central
- Disfunción dopaminérgica y glutamatérgica en los sistemas subcorticales
- Un componente genético.

Deficiencia de hierro en el sistema nervioso central

El hierro es un cofactor necesario en la formación de dopamina a partir de Levodopa, es utilizado en la vía de la tirosina hidroxilasa en el cerebro, favoreciendo la conversión de L-Dopa en dopamina. También es regulador de los receptores de dopamina, pues ha sido demostrado que la deficiencia de hierro induce una disminución en los receptores DA D2 alterando la función adecuada de la vía dopaminérgica (Youdim *et al*, 1983; Ondo *et al*, 2000).

La asociación entre la deficiencia de hierro y la presencia de piernas inquietas, fue observada por Nordlander en la década de los 50's (Nordlander, 1953). Un estudio reciente en una población con deficiencia de hierro demuestra una incidencia global de piernas inquietas de 31.5% y un 23.9% presentaban un grado severo, considerado así por presentar síntomas de moderado a severo al menos dos veces por semana (Allen *et al*, 2013a). Este estudio demostró una prevalencia nueve veces más que en la población general la cual es de 2.7% (Allen *et al*, 2005).

El metabolismo del hierro se ve alterado con frecuencia debido a diferentes condiciones, Algunas limitan la absorción del mismo y otras diluyen su contenido en un aumento del volumen circulante. Entre las condiciones frecuentes tenemos el embarazo, la insuficiencia renal, la anemia de origen nutricional, por mencionar algunas.

Otro dato interesante es el obtenido a través de la medición de hierro y ferritina en líquido cefalorraquídeo de pacientes con piernas inquietas, en donde se han identificado niveles bajos de hierro y ferritina, demostrando así la importancia de la deficiencia de hierro en la génesis de esta patología (Allen *et al*, 2001; Mizuno *et al*, 2005; Katsi *et al*, 2014). Además hay estudios de resonancia magnética cerebral en los que se ha observado disminución de la captación de hierro a nivel del putamen y la sustancia nigra (Allen *et al*, 2001; Katsi *et al*, 2014). También hay estudios neuropatológicos que demuestran un incremento en la tinción de transferrina en las células que contienen neuromelanina y disminución en la tinción de hierro (Connor *et al*, 2003; Pedroso *et al*, 2012). Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de hierro es precursora de una disfunción dopaminérgica que contribuye en la génesis de esta patología.

Disfunción dopaminérgica y glutamatérgica

La evidencia de la disfunción dopaminérgica radica en la particular efectividad del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, especialmente aquellos que actúan sobre los receptores D3. Es tal la efectividad del ensayo terapéutico que se utiliza como un criterio de soporte y es el tratamiento de primera línea, debido a la alta efectividad generalmente a bajas dosis (Dauvilliers & Winkelmann, 2013).

Aunque se ha establecido la relación de la disfunción dopaminérgica con la presencia de piernas inquietas, esta disfunción se considera secundaria a la deficiencia de hierro, ya que no ha sido demostrado aún un déficit primario de dopamina asociado a las piernas inquietas, la deficiencia ha sido relacionada con el déficit de hierro cerebral, un cofactor de la tirosina hidroxilasa, el cual es un paso regulador entre L-Dopa y dopamina (Allen *et al*, 2009; Earley *et al*, 2011; Dauvilliers & Winkelmann, 2013).

Se ha sugerido además que la porción medial del tálamo tiene cierta participación en pacientes que presentan síndrome de piernas inquietas de origen primario. Un estudio utilizó espectroscopia para establecer la integridad y el metabolismo de la porción medial del tálamo en estos pacientes, y los hallazgos demostraron una marcada reducción en la relación N-acetil aspartato/creatina, en la porción medial sin que se evidenciara cambios estructurales en el coeficiente de anisotropía o la difusión en el grupo afecto (Rizzo *et al*, 2012). Además se ha demostrado un incremento en la relación glutamato/glutamina a nivel talámico, lo que refuerza la idea de una implicación glutamatérgica (Allen *et al*, 2013b). Estos hallazgos además sugieren una implicación del sistema límbico en la fisiopatología del síndrome de piernas inquietas primario (Rizzo *et al*, 2012).

Tratamiento

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas es un campo de rápido crecimiento. Las primeras guías de tratamiento basadas en evidencia fueron publicadas en 1999 por la Academia Americana de Medicina de Sueño (Chesson *et al*, 1999a). En estas guías se mencionaba la importancia de reconocer el trastorno, la cronicidad del mismo y los ajustes al tratamiento, sin embargo, en relación al tratamiento en ese momento no existía una fuerte evidencia que hiciera recomendar a ningún fármaco.

Para el año 2004, surge una nueva guía que basa su recomendación principalmente en agentes dopaminérgicos. Surge una fuerte recomendación por el uso de levodopa y pergolide, esto a raíz de los trabajos publicados entre 1998 y 2002 en donde la mayoría de estudios utilizaban como tratamiento levodopa y pergolide (Hening *et al*, 2004; Littner, 2004). En mayo de 2005 fue aprobado el ropinirole para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas por la agencia estadounidense de drogas y alimentos (FDA en inglés). Para noviembre de 2006 se aprueba el pramipexole, ambos agonistas dopaminérgicos no ergolínicos para el tratamiento de las piernas inquietas (Hening, 2007).

Tabla 11.2. Clasificación del síndrome de piernas inquietas según su frecuencia (tomado de Silber *et al*, 2004).

Síndrome de piernas inquietas intermitente: Definido como el grupo de pacientes que presenta los síntomas intensos que requieren tratamiento, pero su frecuencia es intermitente y, por tanto, no requiere tratamiento diario.

Síndrome de piernas inquietas diario: Definido como el grupo de pacientes que presenta los síntomas intensos de forma diaria que requiere la medicación diaria.

Síndrome de piernas inquietas refractario: Definido como el grupo de pacientes que presenta los síntomas de forma diaria a pesar de estar siendo tratado con un agonista dopaminérgico y que el resultado sea:

Inadecuada respuesta a pesar de dosis adecuadas.

Respuesta que se vuelve inadecuada con el tiempo, a pesar de incrementar la dosis.

Efectos adversos no tolerados.

Los incrementos en los síntomas no son controlados con dosis adicionales de los medicamentos.

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas ha de basarse en dos grandes estrategias, el tratamiento NO farmacológico y el tratamiento farmacológico, ambas estrategias deben coordi-

narse para optimizar el mismo. Para poder orientar de mejor forma el tratamiento debemos considerar tres grandes grupos de pacientes [Tabla 11.2] (Silber *et al*, 2004).

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico [Tabla 11.3], incluye la identificación de factores de riesgo potencial que se manifiesten en el estilo de vida, o en el consumo de medicamentos y que puedan agravar los síntomas de las piernas inquietas.

Tabla 11.3. Tratamiento no farmacológico del síndrome de piernas inquietas (tomado de Hening *et al*, 2007)

ENCONTRAR LA CAUSA SUBYACENTE Y TRATARLA SI ES POSIBLE.	
Eliminar precipitantes de las piernas inquietas.	Agentes antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos, anti náuseos, metoclopramida). Antidepresivos (ISRS, tricíclicos). Antihistamínicos. Estimulantes, cafeína, nicotina y alcohol.
Practicar adecuada higiene del sueño	Acostarse y levantarse de forma rutinaria. Restringir el uso de la cama para dormir y la intimidad. Evitar actividades intensas antes de dormir.
Uso de intervenciones simples en el comportamiento.	Caminata breve antes de dormir. Baño caliente o ducha fría antes de dormir. Masaje en las piernas.
Ejercicio moderado	Nunca inactividad o ejercicio intenso porque puede precipitar los síntomas.
Manejo del peso	Dieta saludable y actividad física.
Información y soporte	La utilización de páginas web de contenido e información para médicos y pacientes. www.rls.org

El tratamiento no farmacológico incluye (Hening, 2007):

- Identificación de medicamentos que puedan causar síndrome de piernas inquietas
- Higiene de sueño
- Modificación de los estilos de vida
- Estrategias de conducta
- Soporte e in-

formación médica continua

Dentro de los fármacos que con frecuencia agravan los síntomas se encuentran los antagonistas dopaminérgicos, los antieméticos como la metoclopramida, los antihistamínicos como la difenhidramina (Hening, 2007).

La higiene de sueño se refiere a todas esas prácticas que mejoran la capacidad para dormir. La recomendación más importante es desarrollar rutinas de sueño, que incluyan una hora precisa para iniciar el sueño, una hora de despertar y que estos horarios puedan ser repetidos de forma consistente cada día. Un baño caliente o moderada actividad antes de dormir pueden ayudar. Es importante recordar que la privación de sueño debe ser evitada (Silber *et al*, 2004).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico ha sufrido cambios importantes en los últimos años, se han desarrollado estudios que incluyen drogas ya conocidas y nuevas para el manejo del síndrome de piernas inquietas.

En Europa la utilización de rotinrole, pramipexole y rotigotina en el manejo del síndrome de piernas inquietas ha ido creciendo, además surgen interrogantes como los tratamientos con vitamina B12, vitamina E, entre otros, los cuales han crecido en popularidad (García-Borreguero *et al*, 2012).

La recomendación del grupo europeo para el manejo farmacológico del síndrome de piernas inquietas incluye una recomendación nivel A, como recomendación en donde existe evidencia suficiente del fármaco en el tratamiento de las piernas inquietas [Tabla 11.4].

Los principales medicamentos recomendados son agonistas dopaminérgicos, debido a su efectividad y tolerancia. Existe además una débil recomendación sobre el uso de cabergolide, a pesar de que mejora los síntomas presenta serios efectos adversos.

El uso de Levodopa en dosis de 300 mg/día ha demostrado mejorar los síntomas, sin embargo existe un elevado riesgo de aumento en los efectos secundarios y escasa tolerabilidad. El grupo europeo recomienda que la dosis de levodopa no debe superar los 200 mg/día (García-Borreguero *et al*, 2012).

Medicamento	Efectividad
Rotigotina parche transdérmico (1-3 mg)	Efectivo para el tratamiento a corto y largo plazo del síndrome de piernas inquietas primario.
Ropinirole	Efectivo para mejorar los síntomas en el síndrome de piernas inquietas primario, cuando se administra entre 2.1 y 3.1 mg/día a corto plazo.
Pramipexole	Efectivo en el corto plazo a dosis entre 0.25 y 0.75 mg
Gabapentina enacarbil.*	Es efectivo para el tratamiento a corto plazo a dosis de 1200 mg/día.
Pregabalina	Efectivo a dosis de 150 a 450 mg
Gabapentina	

* Gabapentina enacarbil es una molécula de liberación prolongada, utilizada en el síndrome de piernas inquietas con la misma eficacia de los agonistas dopaminérgicos y con adecuada tolerancia.

Movimientos periódicos de las piernas

Los movimientos periódicos de piernas (MPP), representan un trastorno de sueño caracterizado por episodios repetitivos de movimientos de piernas. Además de que estos episodios son repetitivos, los movimientos también son estereotipados y afectan a las extremidades durante el sueño, la mayoría de estos movimientos ocurren en las extremidades inferiores y pueden ocurrir en los dedos, tobillos, pies y caderas; muy raramente ocurren en extremidades superiores (Coleman *et al*, 1981; Hening *et al*, 2007).

El trastorno de sueño por MPP aislado es infrecuente, regularmente está asociado a otros trastornos de sueño, especialmente al síndrome de piernas inquietas. Estos MPP generan fragmentación de sueño, insomnio, somnolencia diurna y como hemos dicho, habitualmente se asocian al síndrome de piernas inquietas en el 80 a 90% de los casos (Allen *et al*, 2003; Aurora *et al*, 2012; Plante, 2014).

Debido a que la ocurrencia de los MPP como un síndrome aislado es infrecuente y su asociación al síndrome de piernas inquietas es tal, que los objetivos de tratamiento farmacológico están enfocados en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas y no existe una recomendación farmacológica específica para este trastorno, si no, un tratamiento para el síndrome de piernas inquietas (Aurora *et al*, 2012).

El diagnóstico requiere la realización de video polisomnografía para la identificación de los movimientos de extremidades, estos movimientos deben ser medidos con electrodos de superficie colocados en la región tibial. Para considerarlos como MPP estos deben tener una duración de 0.5 a 10 segundos, además se debe observar un incremento de al menos 25% en la amplitud de estos movimientos, en relación a los movimientos de dorsiflexión de los dedos realizados en la calibración (AASM, 2007).

La Academia Americana de Medicina de Sueño (AASM en inglés), ha establecido ciertos criterios diagnósticos [tabla 10.5], que deben ser interpretados según el contexto clínico del paciente, entre ellos (AASM, 2014):

- El índice de MPP en sueño debe ser interpretado en el contexto de los síntomas manifestados por el

paciente. Se ha estimado que el 25% de los pacientes que presenta MPP coexisten con otros trastornos de sueño (Karakatas *et al*, 2007). Es frecuente encontrar índices mayores a 5 episodios por hora de sueño en adultos. En dos estudios de pacientes que presentaban apnea obstructiva de sueño se encontró que entre el 25 al 50% de ellos presentaban MPP con un índice superior a 5 eventos por hora de sueño (Chervin, 2001; Al-Alawi *et al*, 2006). Por ello es importante la historia del paciente y su síntoma principal.

Criterios diagnósticos	Descripción
Tabla 11.5. Criterios diagnósticos de movimientos periódicos de las piernas, según la AASM.	La demostración de MPP durante el sueño en una polisomnografía nocturna.
	La frecuencia de los movimientos debe ser > 5 episodios/hora sueño en niños, y > 15 episodios/hora sueño en adultos.
	Los MPP causan alteración del sueño clínicamente significativa o afectación del estado mental, físico, social, ocupacional, educativo, conductual u otra área importante de funcionamiento.
	Los MPP y los síntomas relacionados, no son ocasionados por otras patologías, como otro trastorno de sueño, trastorno médico o neurológico, o enfermedad mental (ejemplo: Los movimientos periódicos de piernas que ocurren en pacientes con apnea e hipopnea no tratada, no deberían constarse ni diagnosticarse como tal).

- El hallazgo polisomnográfico de MPP en donde el paciente no presente alteraciones de sueño o afectación diurna, debe ser tomado como un hallazgo polisomnográfico, mas no como un diagnóstico (AASM, 2014).
- La presencia de MPP e insomnio, por si misma no constituye un diagnóstico como tal, deberán ser excluidas todas aquellas causas como apnea de sueño, ansiedad, narcolepsia (AASM, 2014).
- No se debe diagnosticar MPP si el paciente ha sido diagnosticado de narcolepsia o apnea obstructiva de sueño y no se ha iniciado el tratamiento. Si el paciente presenta MPP en el contexto del síndrome de piernas inquietas, se deberá diagnosticar el síndrome de piernas inquietas y no el MPP (Hedli *et al*, 2012; AASM, 2014).
- Cuando existe una evidencia certera de que los MPP son inducidos por medicamentos se prefiere el diagnóstico de movimientos periódicos a piernas a “Trastorno de sueño inducido por abuso de sustancias o medicamentos” (AASM, 2014).

Bruxismo

El bruxismo es una actividad repetitiva de la musculatura de la mandíbula que consiste en apretar o rechinar los dientes, durante esta acción además se contrae o empuja la mandíbula (Lobbezoo *et al*, 2013; Llover *et al*, 2014). El bruxismo se puede clasificar según su presentación en el ciclo circadiano, el bruxismo durante la vigilia y el bruxismo durante el sueño. El bruxismo que se manifiesta durante el día es considerado como semi-voluntario, debido a la capacidad de los individuos de bloquear el fenómeno al ser plenamente conscientes de ello. Aquel que ocurre durante el sueño es un fenómeno involuntario capaz de fragmentar el sueño y generalmente manifiesta excesiva somnolencia diurna, dolor mandibular, cefalea temporal (AASM, 2014; Llover *et al*, 2014).

Los criterios de la AASM para el diagnóstico de Bruxismo se señalan en la tabla 11.6.

Tabla 11.6. Criterios de la AASM para el diagnóstico de Bruxismo. Según ICSD-3	Presencia de sonidos frecuentes o regulares de rechinar los dientes durante el sueño.
Se requiere de la presencia de uno o más de los siguientes signos clínicos.	Un desgaste anormal de los dientes que concuerde con los sonidos de rechinar de los dientes. Dolor no fatiga muscular por las mañanas, y/o cefalea temporal, y/o bloqueo mandibular al despertar que concuerde con el rechinar de los dientes.

Generalmente la consulta es realizada a los odontólogos debido al daño dental, el dolor mandibular. Aunque el curso de este trastorno suele ser benigno, existen pacientes que pueden manifestar alteraciones diurnas debidas a este trastorno.

Recientemente se ha publicado que no existe un tratamiento efectivo y duradero para el bruxismo durante el sueño. Sin embargo si se ha reportado la utilización de diversos medicamentos, entre ellos, la hidroxicina, el valproato de sodio, y los dispositivos oclusivos, para su tratamiento. La hidroxicina fue efectiva en el tratamiento de 3 pacientes reportados, en los cuales se midió la intensidad del bruxismo según la Escala Visual Análoga, la cual según el reporte varió de 10 a 4 al final del estudio (Ghanizadeh, 2013). El valproato de sodio fue efectivo en el tratamiento con un reporte dramático en la abolición de los síntomas, sin embargo se reporta recidiva un mes después de retirada la medicación (Lin *et al*, 2013). En relación al dispositivo oclusivo, mejoró la protección dental sin embargo no evitó el movimiento mandibular y en algunos pacientes (43%), lo incremento (Sjoholm *et al*, 2014). Los reportes de estos tratamientos no son estudios controlados ni aleatorizados, sin embargo se describe su efectividad y posible uso, por encima de tratamientos como la fluoxetina, o el uso de benzodiazepinas que aunque mejoran la sintomatología generan dependencia (Ghanizadeh, 2013).

Calambres nocturnos de piernas:

Los calambres nocturnos son bastante frecuentes (50 a 60% de los adultos y 7% de los niños). Tienen un ligero predominio en las mujeres y su prevalencia aumenta con la edad (Allen & Kirby, 2012).

La característica principal es una sensación dolorosa e incapacitante, causada por una contracción muscular súbita, con una duración en promedio de 9 minutos por episodio, sin embargo puede variar desde algunos segundos hasta varios minutos más (Allen & Kirby, 2012; AASM, 2014). Esta sensación es localizada usualmente en los gemelos o en pequeños músculos del pie. Regularmente se percibe una sensación dolorosa o episodios recurrentes aun horas después del primer episodio.

El mecanismo fisiopatológico exacto continúa siendo un misterio, aunque se sugieren múltiples causas, entre ellas, metabólicas como desequilibrios hidroelectrolíticos, miopáticas y neurológicas. Además hay

quien sugiere que la fatiga al ejercicio diario es la primera causa de este tipo de contracciones musculares (Coppin *et al*, 2005; Allen & Kirby, 2012).

Los calambres musculares también han sido reportados como efectos secundarios de muchas medicaciones, sin embargo específicamente en las piernas han sido pocos, entre ellos la solución de hierro sucrosa, una solución intravenosa, además, estrógenos conjugados, raloxifene (modulador específico del receptor de estrógeno), naproxeno, diuréticos, nifedipino, salbutamol y terbutalina (Allen & Kirby, 2012; Coppin *et al*, 2005)

Los criterios de la Sociedad Americana de Sueño, según el ICSD3, requieren para el diagnóstico el cumplimiento de los tres criterios enumerado en la tabla 11.7.

No existe un tratamiento que haya comprobado ser seguro y eficaz para el tratamiento de los calambres nocturnos, no existen estudios controlados aleatorizados que aprueben de forma confiable el uso de cualquier medicamento (Daniell <i>et al</i> , 1979; Coppin <i>et al</i> , 2005). Sin embargo hay evidencia de una mejoría con el uso de Quinidina, en 2010 surge una alerta de la agencia estadounidense de drogas y alimentos FDA, sobre la potencial toxicidad de la Quinidina en asociación con otros fármacos y su bajo nivel de eficacia, por tanto no ha sido recomendado como uso universal (Allen & Kirby, 2012).	Tabla 11.7. Criterios de la AASM para el diagnóstico de calambres nocturnos de las piernas, según la ICSD-3.	A. Una sensación dolorosa en la pierna o el pie, asociado a rigidez, súbita e involuntaria, que sugieren una contracción muscular.
		B. La contracción dolorosa ocurre mientras se está en la cama, aunque puede ocurrir en sueño o en vigilia.
		C. El dolor se alivia mediante una contracción enérgica de los músculos afectados, esto libera la contracción.

El masaje de los músculos afectados o la colocación de calor local pueden aliviar los síntomas de la contracción, y aunque su presentación principal es nocturna y en la cama, estos episodios también pueden ocurrir de día.

Trastornos de sueño relacionados a movimientos rítmicos

Este grupo de trastornos se caracteriza por presentar un comportamiento motor que incluyen movimientos rítmicos, estereotipados, de grandes grupos musculares, que ocurren principalmente durante la somnolencia, como un fenómeno de conciliación de sueño y/o durante cualquier fase de sueño (Anderson *et al*, 2006; AASM, 2014). Este tipo de conductas son frecuentes en infantes y antes de los 5 años, solo 5% persiste más allá de los 5 años (Anderson *et al*, 2006).

Existen descritos tres subtipos de este trastorno, el balanceo del cuerpo, cabeceo o girar la cabeza (Su *et al*, 2009). Como hemos mencionado suelen ocurrir con mayor frecuencia a la hora de dormir o en episodios de somnolencia y en cualquiera de las fases de sueño, pero puede ocurrir también en reposo, principalmente cuando escuchan música o cuando viajan en vehículos.

Los criterios de la Sociedad Americana de Sueño, según el ICSD3, requieren para el diagnóstico el cumplimiento de los cuatro criterios descritos en la tabla 11.8.

Tabla 11.8. Criterios de la AASM para el diagnóstico de trastorno del sueño relacionado a movimientos rítmicos. Según la ICSD-3	A. El paciente manifiesta una conducta motora repetitiva estereotipada y rítmica que afecta grandes grupos musculares
	B. Los movimientos son relacionados con el sueño en la mayoría de los casos, ocurren cerca de la siesta o a la hora de dormir, o cuando el paciente está somnoliento o dormido.
	C. Este comportamiento tiene como resultado la presencia de al menos uno de los siguientes:
	D. Los movimientos rítmicos no son consecuencia de otro trastorno del sueño o epilepsia.

Es importante mencionar que cuando este comportamiento está presente, pero no las consecuencias del mismo, no puede considerarse el diagnóstico de trastorno del sueño relacionado con movimientos rítmicos (AASM, 2014).

Las características clínicas de los tres subtipos son (AASM, 2014):

- Balanceo del cuerpo: Ocurre un balanceo corporal mientras que las manos y los pies sirven de apoyo
- Cabeceo: La cabeza es forzada a moverse golpeando un objeto o pretendiendo hacerlo.
- Girar la cabeza: La cabeza es movida lateralmente, mientras se mantiene en una posición supina
- Existen otros subtipos como girar el cuerpo, golpear con una extremidad, o balancear alguna extremidad, sin embargo estos son aún menos frecuentes.
- También existen los tipos combinados, donde se observan 2 o más subtipos.

El tratamiento en niños regularmente no es necesario, la gran mayoría resuelve antes de los cuatro años, sin embargo dosis bajas de clonacepam ha resultado útiles en el tratamiento de este trastorno en niños mayores y adolescentes (Janković *et al*, 2008; Merlino *et al*, 2008; Su *et al*, 2009).

Mioclónías Propio espinales al inicio del sueño

Consisten en contracciones mioclónicas súbitas que ocurren en la transición vigilia sueño y rara vez durante el sueño (AASM, 2014). Las mioclónías son movimientos involuntarios frecuentes de corta duración que puede afectar a uno o varios grupos musculares.

Las contracciones ocurren principalmente en la musculatura axial y se propagan de forma rostro caudal, siguiendo una propagación propio espinal. Se considera que el origen de esta actividad medular es reclutada por fibras de conducción lenta 1-15 m/s y que requiere una vía multisináptica medular tal y como ocurre en el sistema propio espinal (Mantagna *et al*, 2007).

<p>Tabla 11.9. Criterios diagnósticos para mioclónías propio espinales al inicio del sueño. Según ICSD-3</p>	<p>A. El paciente se queja de contracciones súbitas, principalmente en el abdomen, tronco y cuello.</p> <p>B. Las contracciones ocurren mientras el paciente está relajado en vigilia o en somnolencia y trata de iniciar el sueño.</p> <p>C. La contracción desaparece con una activación al estado de alerta o cuando se inicia un estadio de sueño estable.</p> <p>D. La contracción provoca dificultad para dormir.</p> <p>E. Las contracciones no son consecuencia de otro trastorno del sueño, enfermedad médica, trastorno mental, uso de medicamentos o abuso de sustancias.</p>	<p>Los criterios de la Sociedad Americana de Medicina de Sueño, según el ICSD3, requieren para el diagnóstico el cumplimiento de los criterios descritos en la tabla</p>
--	--	--

11.9.

Aunque no existe una evidencia definitiva que indique que las mioclónías propio espinales relacionadas con el inicio del sueño, estén asociadas a lesión estructural de la médula espinal. Existen estudios que evidencian lesión estructural o patología de la médula espinal en 16 a 20% de los casos, en aquellos pacientes que manifiestan las mioclónías aun durante el día (AASM, 2014).

No existe consenso general en el tratamiento de este trastorno, sin embargo el uso de levetiracetam ha sido útil en el tratamiento, con reporte de casos que demuestran su efectividad (Vaamonde-Gamo *et al*, 2010).

Capítulo 12

Otros trastornos del sueño

Prof. Dr. Juan Carlos Lara Girón^{1,2}

Prof. Dr. Raul R. Cardona^{2,3}

¹. Neurocirugía, Cirugía Neurotáctica y Funcional

². HUMANA. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional

³. Cirugía general y endoscópica



Juancarlos.lara@humanagt.org

sonancia magnética nuclear | SNC: Sistema nervioso central | SPECT: Tomografía por emisión de fotón único | SWS: Sueño de ondas lentas | TAC: Tomografía axial computarizada | vCJD: variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Abreviaturas utilizadas: AR: Artritis reumatoidea | CJD: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob | DA: Dopamina | EEG: Electroencefalograma, Electroencefalografía, Registro electroencefalográfico | FM: Fibromialgia | FMJ: fibromialgia juvenil | GFAP: Proteína glial fibrilar ácida | ICSD-3: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 3ª. Edición | IFF: Insomnio Familiar Fatal | GH: Hormona del crecimiento | GHB: Gamma hidroxibutirato | LCR: Líquido cefalorraquídeo | MOR: Sueño con movimientos oculares rápidos | NMOR: Sueño sin movimientos oculares rápidos | NSE: Enolasa neuronal específica | PAC: Patrón de alternancia cíclica | PCR: Proteína C Reactiva | PET: Tomografía por emisión de positrones | PRNP: Gen de la proteína prión | PSNG: Polisomnografía | RMN: Resonancia magnética nuclear

Introducción:

En este capítulo se incluyen los trastornos que no pueden clasificarse en otras categorías de la de la ICSD-3.

¿Porque se incluyen en este grupo?:

Estos trastornos presentan síntomas que podrían caer dentro de otras categorías diagnósticas pero hacen falta criterios para catalogarlas dentro de estas, por lo que se incluyen en esta categoría especial. Incluye (de acuerdo a los criterios del DSM-IV) los siguientes ítems:

- Alteraciones prominentes del sueño de suficiente gravedad como para requerir una atención clínica independiente.
- A partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas del laboratorio debe haber pruebas de que estas alteraciones del sueño son las consecuencias fisiológicas directas de una enfermedad médica.
- Estas alteraciones no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (ej., trastorno adaptativo donde el agente estresante es una enfermedad medica grave).
- Estas alteraciones no aparecen exclusivamente en el trascurso de un delirium.
- Estas alteraciones del sueño no cumplen los criterios para narcolepsia ni trastornos del sueño relacionados con la respiración.

En el futuro, con las nuevas modalidades diagnósticas, se incluirán, reportaran y describirán nuevos trastornos del sueño que probablemente se incluirán en esta categoría hasta que se establezcan los criterios necesarios para incluirlos en otras categorías de trastornos del sueño, mientras siga en curso la ICSD-3. En este capítulo incluiremos:

1. Insomnio familiar fatal (IFF).
2. Fibromialgia.
3. Cefalea relacionada con el sueño.
4. Trastornos del sueño y menopausia.
5. Trastornos ambientales del sueño.
6. Enfermedad del Sueño
7. Epilepsia relacionada con el sueño. (Este tema se desarrolla en otro capítulo).

INSOMNIO FAMILAR FATAL (IFF)

Etiología

El IFF es una enfermedad priónica que exhibe la mutación D178N/129M en el genotipo del gen de la proteína prión (*PRNP*) (Harder *et al*, 2004). La mutación D178N del gen *PRNP* en el cromosoma 20 en conjunción con la metionina en el codón 129 es una característica molecular (Xie *et al*, 2013). El IFF está ligado a una mutación contrasentido en el codón 178 del gen *PRNP*, junto con la presencia del codón de metionina en la posición 129, el locus da un polimorfismo metionina -valina. Los pacientes homocigotos en el codón 129, que expresan también la metionina en el alelo no mutado, tienen un curso más corto de la enfermedad (a menudo menos de 1 año), somnolencia prominente y alteraciones autonómicas al inicio de la enfermedad y la patología restringida al tálamo. En resumen, el IFF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante donde se sustituye la asparagina por ácido aspártico en el codón 178 del gen *PRNP* (Gambetti *et al*, 1994; Montagna *et al*, 1994).

Cuando en el codón 129 del alelo no mutado también se encuentra metionina (Met-Met), la enfermedad tiende a tener un curso más corto que cuando la posición está ocupada por valina (Met-Val) (Montagna *et al*, 1998).

Los heterocigotos en el codón 129, que expresa la valina en el alelo no mutado, tienen un curso de la enfermedad más largo (a menudo más de 1 año), además presentan ataxia y disartria y lesiones generalizadas a la corteza cerebral (Cortelli *et al*, 1999).

Características Clínico-patológicas

Las características clínicas de esta enfermedad son insomnio progresivo, (insomnio, somnolencia diurna y estupor onírico), hiperactividad autonómica (pirexia, sialorrea, hiperhidrosis, taquicardia, taquipnea), disautonomía, disfagia, disartria, temblor, mioclonías espontáneas y reflejas, posturas diatónicas, trastornos de la marcha y signo de Babinski (Gallego Peres-Lorraya *et al*, 2014). La enfermedad evoluciona hacia deterioro cognitivo y síntomas motores asociados con la pérdida de células nerviosas del tálamo y gliosis; y puede evolucionar a coma y muerte en pocos meses (Lugaresi *et al*, 1998b; Harder *et al*, 2004).

Montagna reportó los hallazgos clínicos y de laboratorio de 14 pacientes pertenecientes a 3 familias italianas y 2 francesas. El análisis genético mostró mutación del codón 178 y polimorfismo del codón 129, tanto en los alelos mutantes como en los no mutantes. Los signos y síntomas presentes al inicio de la enfermedad fueron: cambios en el ciclo sueño-vigilia, episodios de sueño con despertares frecuentes, disautonomía, trastornos de esfínteres e impotencia en los hombres, diplopía transitoria y disartria, hiperreflexia osteotendinosa y mioclonías no asociados con la actividad EEG. Las etapas intermedias de la enfermedad se asociaron a deterioro del sueño, disautonomía, disartria y disfagia y a trastornos piramidales. Por último, el paciente muere súbitamente, ya sea totalmente despierto o después de un estado de coma final (Montagna *et al*, 2003). En conclusión, el IFF se caracteriza por alteración severa en el ciclo sueño-vigilia y otras funciones circadianas autonómicas y endocrinas. Todavía es necesario descubrir un tratamiento para esta enfermedad invariablemente fatal, aunque se han realizado progresos considerables desde que fue descrita por primera vez hace pocos años (Montagna, 1999).

Patológicamente se caracteriza por degeneración predominantemente del tálamo. Tanto en el tálamo como en la corteza, las estructuras límbicas son las más consistentes y fuertemente involucradas: los núcleos ventral anterior del tálamo y medio dorsal, el giro cingulado y la corteza orbito frontal.

El IFF daña selectivamente las estructuras límbicas tálamo-corticales. La falta de sueño, hiperactividad simpática, alteraciones vegetativas y oscilaciones circadianas hormonales caracterizan al IFF y producen un desequilibrio homeostático causado por la interrupción de los circuitos límbico tálamo-corticales, las estructuras filogenéticamente más avanzadas que intervienen en el control del ciclo sueño-vigilia y la homeostasis del cuerpo (Cortelli *et al*, 1999).

En contraste con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD), el IFF aparece a mediados o al final de la edad adulta (Harder *et al*, 2004). El IFF es de distribución mundial, los hallazgos clínicos y patológicos en otras razas son similares a los encontrados en pacientes blancos con IFF a pesar de las diferencias en los antecedentes genéticos (Spacey *et al*, 2004).

Harder y cols, describieron dos pacientes de sexo masculino cuya edad de inicio fue a los 44 años de edad pero presentaban síntomas típicos desde los 23-24 años de edad. Además en la revisión de la literatura identificaron cinco casos de inicio temprano adicionales que murieron a los 21-25 años. En los 22 familiares

de IFF revisados, la edad de manifestación de la enfermedad fue a los 49-50 años. Aunque la variabilidad fenotípica de IFF es común, la edad de inicio menor de 30 años ha sido considerada como un sello distintivo de la vCJD con una manifestación media a los 27 años de edad. Sus resultados ponen de manifiesto que, además de la vCJD, el IFF debe considerarse en casos de enfermedad priónica de aparición temprana (Harder *et al*, 2004).

Aunque las características neuropatológicas del IFF están bien documentadas, los rasgos neuropatológicos y patogénicos de los pacientes con IFF siguen siendo poco conocidos. Xie *et al*, (2013) reportaron los hallazgos en 6 regiones cerebrales de cerebros post mortem de 3 pacientes con IFF, describiendo la neuropatología regional detallada de los casos, los examinaron mediante inmunohistoquímica, análisis de Western-Blot y PCR cuantitativo en tiempo real. En los 3 especímenes cerebrales hallaron que la astrogliosis reactiva, era más grave en el tálamo que en las regiones de la corteza. El análisis de transferencia de Western-Blot mostró que los 3 cerebros expresaban proteína priónica, pero sólo 2 se asociaron significativamente con proteinasa K (PK) poco resistente. La inmunohistoquímica y el análisis de Western-Blot mostró cantidades comparables de enolasa neuronal específica (NSE) - células teñidas positivas y proteínas NSE en las diferentes regiones de los tres cerebros. Además, los niveles de transcripción de la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) y ARNm NSE - específicos fueron coincidentes con la expresión de estas proteínas (Harder *et al*, 2004). Esto tiene un impacto considerable en la gestión clínica y consejo genético (Harder *et al*, 2004).

Krasnianski y cols proponen una actualización del algoritmo diagnóstico para la identificación de los pacientes para el análisis de mutación D178 - M129. Analizaron y estudiaron los datos de 41 pacientes alemanes con IFF. Síntomas y signos clínicos, RMN, PET, SPECT, PSNG, EEG y los biomarcadores del LCR. Desarrollaron un algoritmo que identificó correctamente al menos el 81% de los pacientes con el diagnóstico de IFF durante las etapas iniciales de la enfermedad, basado en la detección de trastornos orgánicos del sueño, ya sea clínicamente o verificados por PSNG, y una combinación de los signos y síntomas neurológicos focales y vegetativos. La especificidad del método fue probado en tres cohortes de pacientes (pacientes con CJD esporádica MM1, la CJD esporádica no seleccionada y otras enfermedades neurodegenerativas). Concluyendo que el esquema propuesto puede ayudar a mejorar el diagnóstico clínico del IFF. La sensibilidad de la PSNG es baja en el IFF, la investigación clínica detallada es de especial importancia (Krasnianski *et al*, 2014).

Ortega-Cubero en un estudio descriptivo de las características clínicas y de neuroimagen de 14 pacientes con esta prionopatía describen que revisaron de forma retrospectiva a pacientes con diagnóstico de prionopatía definitiva o probable durante el período 1999-2012, sus características clínicas y los resultados de las pruebas complementarias (14-3-3 proteínas, EEG, MRI, PET-FDG, y el análisis genético) fueron evaluados con el fin de identificar algunos de los factores que pueden permitir un diagnóstico más temprano. En los resultados obtenidos incluyen un total de 14 pacientes: 6 con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica definitiva (sCJD), 3 con probable sCJD, 4 con IFF, y 1 con la nueva variante de CJD. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 54 años. La supervivencia media fue de 9,5 meses. La proteína 14-3-3 en LCR fue positiva en 7 de 11 pacientes, y el EEG mostró signos típicos de la enfermedad en 2 de 12 pacientes. Los estudios de neuroimagen (FDG-PET, RMN) sugirieron el diagnóstico en 13 de los 14 pacientes incluidos. Las conclusiones del estudio fueron que la mayoría de los pacientes que se presentan con demencia rápida progresiva sufren de una enfermedad priónica. Las pruebas complementarias más útiles son la RMN y la FDG-PET, siendo positiva en 13 de los 14 pacientes estudiados (Montagna, 2005; Krasnianski *et al*, 2014). Morgan describe el insomnio familiar fatal como una enfermedad modelo en la fisiopatología del sueño. En sus hallazgos la PET reveló hipometabolismo talámico y la participación más leve de la corteza; la neuropatología mostró pérdida neuronal severa en los núcleos del tálamo que afectan de forma variable el núcleo caudado, giro cingular y la corteza fronto-temporal. El análisis genético reveló una mutación en el gen *PRNP*. El IFF se transmite a los animales experimentales, clasificándolo así dentro de las enfermedades priónicas. Raros casos esporádicos Insomnio Fatal se producen sin la mutación *PRNP* pero con características similares al IFF.

El IFF representa una enfermedad modelo para el estudio de la regulación del sueño-vigilia, dado que:

- (I) el profundo hipometabolismo talámico/atrofia asociada a la falta de husos de sueño y sueño delta, implica al tálamo en el origen del sueño de ondas lentas (SWS);

- (II) la pérdida del SWS se asocia con marcada hiperactividad autonómica y motora; denominada 'excitata Agrypnia', se ha propuesto como un útil concepto representante clínico de la disfunción tálamo-límbica;
- (III) la falta de SWS se produce con la preservación sustancial de la fase 1 del sueño NMOR, lo que implica que este último cuenta con mecanismos diferentes de SWS no afectados por la atrofia del tálamo; en consecuencia, confundir la etapa 1 NMOR con SWS en el sueño NMOR es inapropiado.

Lou y cols describen un hombre de 75 años de edad con historia de 3 años de empeoramiento progresivo de insomnio y demencia. Su madre y su hermana mayor, tenían trastornos similares. En el examen inicial, estaba despierto, apático y desorientado, pero sin déficits neurológicos focales. El EEG mostró ritmo difuso lento sin descargas periódicas, ni actividad de sueño. La PET mostró reducción significativa de la perfusión cerebral en el tálamo bilateral, ganglios basales y corteza límbica. En la última etapa de su enfermedad, desarrolló disfunción de esfínteres. Los estudios de laboratorio mostraron aumento de los linfocitos T y B y reducción de los niveles de cortisol. Las proteínas del LCR 14-3-3 estuvieron ausentes. Las evaluaciones genéticas no lograron mostrar el aspartato en el punto de la mutación de la asparagina en el codón 178 pero mostraron asparagina en sustitución de serina en el codón 171 en un alelo y ausencia de 24 pares de bases en el otro alelo en el gen de la proteína priónica humana. Estos hallazgos llevaron a un diagnóstico de insomnio fatal esporádico (Luo *et al*, 2012).

EEG EN IFF. Morgan y cols describen que el EEG del sueño en los pacientes con IFF contienen una mezcla de ritmos atípicos, y pueden ser llamados "subdespierto" o "subwakefulness" (Montagna *et al*, 1998), de manera similar, Taberner, en las pruebas de EEG de un paciente con IFF "sin insomnio" demostró la ausencia de husos de sueño y complejos K, además, el tiempo total de sueño se redujo y sólo mostró actividad lenta o desincronización sin NMOR (Taberner *et al*, 2000).

Las consecuencias de la privación del sueño sobre el curso clínico del IFF no son simples. El insomnio del IFF contribuye a la disfunción y la muerte, así como en muchos de los otros síntomas.

Everson, en un estudio en ratas, demostró que la privación crónica del sueño se ha asociado con hipometabolismo en los circuitos tálamo-límbicos de una manera similar a los marcadores de PET de IFF (Everson, 1995), y con la producción de descargas epileptiformes interictales (Glick, 2002). Lugaresi, describe la agravación de las funciones autonómicas (Everson, 1995); Reder y cols, aumento de cortisol, y reducción tanto en la melatonina como en la hormona estimulante de la tiroides (Reder *et al*, 1995). Squire y Moore describen que los déficits observados en la codificación de la memoria pueden ser resultado de la degeneración en el tálamo dorsomedial (Squire & Moore, 1979), o la interrupción de la consolidación que normalmente se produce durante el sueño como lo describe Siapas y Wilson (Siapas & Wilson, 1998); Lugaresi y cols, describen la disminución en la secreción de la hormona del crecimiento (GH) en pacientes con IFF, lo que normalmente se produce durante el sueño profundo (Everson, 1995). La interrupción de la GH podría explicar el rápido envejecimiento y pérdida de peso observado en el paciente con IFF.

Hobson y cols, describen estudios de neuroimagen del metabolismo energético cerebral durante los ciclos sueño-vigilia demostrando disminución global del consumo de energía durante las ondas lentas no así en el sueño MOR y estados de vigilia, lo que sugiere que, por lo normal, es un tiempo de reposo relativo de las células cerebrales (Hobson *et al*, 2000). La alteración del sueño en el IFF según algunos autores (Montagna *et al*, 2003), se caracteriza por:

1. Reducción temprana y progresiva en los husos de sueño y complejos K.
2. Reducción del tiempo total de sueño.
3. Alteración de la organización cíclica del sueño; SWS se pierde en primer lugar, a continuación, MOR se desincroniza de su ciclo circadiano y se entromete en el estado de vigilia.

Otros autores (Everson, 1995) explican que los ritmos circadianos de la melatonina disminuyen gradualmente y se desplazan en fases, para finalmente desaparecer. La ritmicidad de la GH muestra una reducción similar o pérdida total con la pérdida de sueño profundo. Sólo el ritmo circadiano de la prolactina permanece inalterado (Montagna *et al*, 1998; Schenkein & Montagna, 2006). Schenkein, describe que Reader (2005) le comunicó que los pacientes Met-Met demuestran un patrón diferente de sueño de los pacientes Met-Val incluyendo:

- La fragmentación severa.
- Episodios breves pero repetidos de MOR repentinos.

- Una pérdida total del sueño antes del mismo.

La pérdida de sueño en pacientes Met-Val progresa más lentamente, a pesar de que, también, en última instancia, pierden etapas de sueño profundo, la actividad de ondas lentas del EEG, y los ritmos circadianos motores. Sin embargo, la temperatura corporal, frecuencia cardíaca y presión arterial siguen siendo elevadas (Schenkein & Montagna, 2006).

Ritmos circadianos en el IFF: Un misterio evidente del IFF es la desaparición de los ritmos circadianos a pesar de la integridad del hipotálamo (Benarroch & Stotz-Potter, 1998; Parchi *et al*, 1998; Will *et al*, 1998). Algunos autores (Mignot *et al*, 2002b) atribuyen la alteración de los ritmos circadianos a la independencia entre los núcleos del tálamo y el hipotálamo, el hipotálamo dorsomedial inerva el núcleo mediodorsal (DM) y el paraventricular (PVT) y los núcleos del tálamo y otras áreas hipotalámicas involucradas en el sueño NMOR, la termorregulación (es decir, el área preóptica medial), los ritmos circadianos (por ejemplo, SCN) y el eje de la corteza suprarrenal, así como otras secreciones neuroendocrinas.

¿Qué diferencias existen entre el IFF y la privación del sueño:

SUJETOS EXPERIMENTALES PRIVADOS DE SUEÑO	PACIENTES CON IFF
Experimentan presión constante de sueño y caducarán de inmediato en el sueño si está permitido (Schenkein & Montagna, 2006).	No pueden conciliar el sueño (Schenkein & Montagna, 2006).
Selectiva privación de REM o el sueño no REM es seguido por rebote selectivo, lo que indica la necesidad de cada uno. En comparación con el período anterior a la privación, los humanos adultos que se recuperan de privación de SWS muestran rápidamente ondas delta de larga duración. Este aumento de ondas delta (sobre todo en la zona frontal), se produce tanto en REM y sueño no-REM (Ferrara <i>et al</i> , 2002).	Pérdida de sueño es inicialmente SWS, que no muestra ningún tipo de rebote. Pérdida del REM nocturno se sustituye por episodios breves y periódicos de "parasomnia", un estadio REM parecido pero sin atonía. Esta parasomnia de REM no se experimenta como refrescante. Excepto cuando el paciente es distraído por otros, él o ella permanecen casi continuamente en este estado de estupor (Montagna <i>et al</i> , 2003).
Sujetos normales con falta de sueño son los más perjudicados durante las horas de la noche debido a que los ritmos circadianos deprimen el nivel general de funcionamiento (Schenkein & Montagna, 2006).	Los ritmos circadianos se rompen y la distinción entre el día y la noche es borrosa (Schenkein & Montagna, 2006).
Temperatura corporal baja asociada a privación crónica de sueño (Schenkein & Montagna, 2006)	La temperatura se elevada frecuentemente (Schenkein & Montagna, 2006).
Niveles de hipocretina elevados en animales privados de sueño (Mignot <i>et al</i> , 2002b).	No se eleva la hipocretina (Mignot <i>et al</i> , 2002b).
Ratas que mueren por falta de sueño no muestran apoptosis cortical (Everson, 1995; Hipolide <i>et al</i> , 2002).	Presencia de apoptosis cortical (Everson, 1995; Hipolide <i>et al</i> , 2002).

Somers y cols, describen que los pacientes con IFF podrían tener un poco de alivio al "dormir" en un estado cuasi-MOR, el estado MOR se relaciona con aumento importante de la actividad simpática (frecuencia cardíaca y presión arterial), en comparación con el estado de vigilia (Somers *et al*, 1993). El MOR de vigilia del IFF no ofrece ningún alivio contra la excesiva estimulación simpática. Una hipótesis plausible respecto a la muerte temprana en el paciente Met-Met puede ser el "desgaste" del sistema nervioso simpático. En efecto, Morgan describe que el gasto de energía en pacientes con IFF es mucho mayor que el de los controles normales, lo que sugiere agotamiento metabólico grave como consecuencia (Montagna *et al*, 2003).

Tratamiento

El tratamiento del IFF es paliativo, ya que estos pacientes no suelen responder bien a los sedantes (Julien *et al*, 1998) ni a las benzodiazepinas (Will *et al*, 1998). Algunos autores (Cibula *et al*, 1992), mencionan que dan un cóctel de medicamentos para inducir el sueño, pero no discuten su potencial uso terapéutico para los pacientes con IFF.

Mednick y cols, reportaron que el gamma-hidroxibutirato (GHB), provocó 3 horas de sueño de onda lenta en un paciente con IFF de 14 meses de duración (dosis de 3 mg) (Reder *et al*, 1995). Mientras que antes de

recibir este medicamento, el paciente no respondía, después de haber dormido por este tiempo se despertó, estaba alerta, atento y receptivo a las preguntas. El uso continuo por las noches de GHB arrojó resultados positivos similares para otras 2 semanas. Después de la segunda semana y a mediados de la tercera semana, el paciente desarrolló fiebre y agitación, y posteriormente murió. Obviamente, si el medicamento indujo o retrasó su muerte no se puede determinar. GHB es un metabolito endógeno normal y precursor de GABA; con altas concentraciones en el tálamo, hipotálamo y en la sustancia negra. Efectos conocidos incluyen el aumento de la acetilcolina y la serotonina y los cambios en los niveles de dopamina (DA) dependientes del tiempo. La supresión de DA es seguido por aumento de la secreción de la GH y prolactina. En dosis apropiadas, GHB induce el sueño, reduce la temperatura del cuerpo, y enlentece el ritmo cardíaco sin pérdida de la presión arterial (Hornfeldt *et al*, 2002). Además, Hornfeldt y cols, describen que muchos de los problemas inherentes al IFF están relacionados con el GHB.

Aunque el uso de GHB se ha asociado con reacciones adversas y algunas muertes (Hornfeldt *et al*, 2002), las dosis bajas se han considerado seguras. El GHB se ha utilizado durante más de 40 años en procedimientos quirúrgicos. Según Schenkein (Schenkein & Montagna, 2006), la muerte del paciente se produjo poco después de la finalización de los ensayos de tratamiento, lo que sugiere que o bien la administración de GHB no debe ser detenida en forma abrupta o, tal vez, que el paciente había llegado a un nivel fatal de degeneración y no habría sobrevivido bajo ninguna circunstancia. La autopsia de este paciente mostró que se conservaron sólo el 5 % de las células del tálamo dorsomedial y anteroventrales. Es significativo que aún con este número tan reducido de células pudiera ser inducido el SWS y que la función cognitiva resultara tan marcadamente mejorada como resultado. Estos hallazgos sugieren que la supresión funcional es reversible y no totalmente una consecuencia de la degeneración (Schenkein & Montagna, 2006).

No se reportan esfuerzos para tratar el estado de confusión del IFF. Flumazenilo (antagonista de las benzodiazepinas), produjo una reacción de alerta dramática en 2 ocasiones en un paciente, pero el medicamento no fue administrado terapéuticamente (Montagna *et al*, 1994; Taberero *et al*, 2000; Hipolide *et al*, 2002). Se puede afectar positivamente los síntomas del paciente y mejorar la calidad de los días siguientes, tratando el insomnio completa o moderadamente. El uso de vitaminas, narcolépticos, estimulantes, la privación sensorial, el ejercicio, la intensidad de la luz, y GH puede ofrecer algunas posibilidades en el manejo del paciente con IFF". Los estimulantes proporcionan mejor calidad de vida, lo que permite al paciente superar su estupor y llenar el día con actividad productiva. Un efecto rebote nocturno parece compatible con la inducción del sueño. Sin embargo, los medicamentos estimulantes deterioran la función renal y pueden conducir a complicaciones médicas. El paciente debe ser aconsejado sobre la posibilidad de tales efectos secundarios cuando se considera el potencial beneficio de la medicación. La Terapia electroconvulsiva (ECT) tiene algunos efectos beneficiosos, tales como un alivio inmediato del sueño, aunque numerosos inconvenientes, sobre todo profunda pérdida de memoria en un trastorno que ya de por sí compromete la memoria" (Hipolide *et al*, 2002).

FIBROMIALGIA

Fibromialgia (FM) es un trastorno debilitante reumático caracterizado principalmente por la presencia de dolor musculoesquelético constante (Lami *et al*, 2013). La FM es un síndrome de dolor crónico común que a menudo se asocia con trastornos del sueño, se caracteriza por la experiencia subjetiva del sueño no reparador. El dolor, la mala calidad del sueño y la ansiedad pueden contribuir al cuadro clínico (Davilliers & Touchon, 2001).

Epidemiología

Después de la osteoartritis, la FM es la segunda enfermedad "reumática" más común (Claw, 2014). Según los criterios diagnósticos utilizados, la prevalencia oscila entre 2% y 8% de la población (Wolfe *et al*, 1995; McBeth & Jones, 2007; Wolfe *et al*, 2011; Vincent *et al*, 2013). Wolf y cols, en su estudio de prevalencia y características de FM en la población general reportó 2.0% (95% intervalo de confianza IC95% (1.4, 2.7) para ambos sexos 3.4% (IC95% 2.3, 4.6) para las mujeres y 0,5% (IC95% 0.0, 1.0) para hombres. La prevalencia del síndrome aumenta con la edad, los valores más altos se alcanzan entre 60 y 79 años (>7.0% en mujeres). Se determinaron los factores demográficos, psicológicos, dolorimetría, y los síntomas asociados con la FM. Y se llegó a la conclusión que: la FM es común en la población, y se produce a menudo en las personas de edad. Los rasgos característicos de la FM: umbral del dolor y otros síntomas son similares en las

poblaciones de la comunidad y de la clínica, pero la severidad general, el dolor y la incapacidad funcional son más graves en la población clínica.

Wolfe (Wolfe *et al*, 2011) propone una modificación de los criterios diagnósticos para la FM del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR) 2010 basado en los síntomas, una nueva escala de síntomas para caracterizar mejor la gravedad de la fibromialgia que permitirá su uso en estudios clínicos y epidemiológicos sin el requisito de un examinador. Los criterios son simples de usar y administrar, pero no son para ser utilizados para el autodiagnóstico. La escala de síntomas (ESF) puede tener gran utilidad más allá de los límites de la FM, incluyendo el estudio de dolor en protocolos epidemiológicos.

La FM se puede presentar a cualquier edad, incluso en la infancia. La prevalencia es muy parecida en diferentes países, culturas y grupos étnicos; no hay evidencia de que la prevalencia sea mayor en países industrializados y diferentes culturas (McBeth & Jones, 2007; Clauw, 2014).

Características Clínicas

La historia natural de la FM es dolor crónico de toda la vida en todos los puntos tendinosos del cuerpo, mientras aproximadamente 30% de la población sufre este tipo de dolor (McBeth & Jones, 2007). La sintomatología de la FM puede ser variada: dolor de cabeza, de la articulación temporomandibular, dismenorrea, fatiga crónica, síndrome de intestino irritable y otros trastornos funcionales gastrointestinales, síndrome de cistitis intersticial/dolor de la vejiga, endometriosis y otros síndromes de dolor regional (especialmente de la espalda y dolor de cuello) (Clauw, 2014), puede aparentar otro episodio de dolor agudo o subagudo, o realmente ser otro punto nuevo de dolor (Warren *et al*, 2009). El hallazgo más consistente en la investigación de la FM es que se aumenta la sensibilidad a la presión (es decir, la hiperalgesia mecánica o alodinia mecánica (Granges & Littlejohn, 1993; Petzke *et al*, 2003). Los datos actuales implican mecanismos centrales que aumentan el dolor (por ejemplo, "wind-up"), o atenúan la actividad en las vías descendentes antinociceptivas (por ejemplo DNIC) (Kosek & Hansson, 1997; Staud *et al*, 2001; Leffler *et al*, 2002), respuesta aumentada a estímulos dolorosos evocados.

Además de la sensibilidad a los estímulos de presión, los individuos con FM también parecen tener hiperalgesia a los estímulos aplicados a la piel y mostrar una disminución del umbral para calor (Gibson *et al*, 1994; Geisser *et al*, 2003), frío (Koset *et al*, 1996; Kosek & Hansson, 1997) y otros estímulos (Arroyo & Cohen, 1993).

La FM se considera un dolor centralizado. Dolor centralizado, es un trastorno de toda la vida que principia en la adolescencia y que se manifiesta por dolor experimentado en diferentes regiones del cuerpo a diferentes tiempos y "centralizado" se refiere a los orígenes del sistema nervioso central o de amplificación del dolor (Clauw, 2014). La noción de que la FM podría representar una amplificación neurobiológica generalizada de los estímulos sensoriales tiene algún apoyo de los estudios de imágenes funcionales que sugieren que la ínsula es la región más consistentemente hiperactiva neurocortical de la matriz del dolor. Esta región se ha observado que puede desempeñar un papel fundamental en la integración sensorial, con la ínsula posterior cumpliendo una función sensorial pura, y la ínsula anterior asociada con el procesamiento emocional de sensaciones (Craig, 2004; Tracey & Mantyh, 2007, Guedj *et al*, 2007).

Los familiares de los pacientes con FM también pueden tener un historial de dolor crónico. Arnold (Arnold *et al*, 2004) publicó un estudio familiar de fibromialgia para evaluar su agregación familiar y las medidas de sensibilidad y dolor y por co-agregación familiar de la FM. Los pacientes tenían edades entre 40 y 55 años y hubo al menos 1 familiar de primer grado de 18 años de edad que estaba disponible para la entrevista y el examen. Todos los casos índice y familiares entrevistados fueron sometidos a un examen de los puntos sensibles con dolorímetro y una entrevista clínica estructurada. Se usaron modelos de regresión logística y lineal, ajustando por la correlación de observación dentro de las familias, se aplicaron para estudiar los efectos de agregación y coagregación. Se recopiló información de 533 familiares de 78 pacientes con FM y 272 familiares de pacientes con artritis reumatoidea (AR). FM agregan fuertemente en las familias: la odds ratio (OR) para evaluar las probabilidades de FM en un familiar de un individuo afectado con FM en comparación con las probabilidades de FM en un familiar de un individuo afectado con AR fue de 8.5 [IC95%] 2.8-26, $p=0,0002$. El número de puntos sensibles fue significativamente mayor, y la puntuación total de miálgia fue significativamente menor en los familiares de los pacientes con FM en comparación con los familiares de los pacientes con AR. FM se co-agrega significativamente con el trastorno afectivo mayor:

se midieron las probabilidades de trastorno afectivo mayor en un familiar de un individuo afectado con FM en comparación con las probabilidades de trastorno afectivo mayor de un familiar de un individuo afectado con AR determinando un IC de 1.8 (95% 1.1 a 2.9, P=0,013). Concluyendo que la FM y la reducción de los umbrales de dolor a la presión se agregan, y co-agregan con el trastorno de estado de ánimo en las familias. Estos resultados tienen importantes implicaciones clínicas y teóricas, incluyendo la posibilidad de que los factores genéticos están involucrados en la etiología de la FM y en la sensibilidad al dolor. Además, los trastornos del estado de ánimo y FM pueden compartir algunos de estos factores hereditarios.

Los factores de mayor probabilidad de desencadenar FM incluyen los factores de estrés relacionados con el dolor agudo que normalmente duran unas pocas semanas.

Clauw en su artículo sobre la etiología de la FM señala el posible rol de las infecciones y las vacunas, además, describe "el síndrome de FM (SFM), como una condición que se caracteriza por dolor generalizado y sensibilidad difusa que se considera un trastorno multifactorial (Buskila *et al*, 2008; Clauw 2014). El SFM es ahora reconocido como uno de los síndromes de dolor "central". Los factores ambientales y genéticos juegan un papel en la patogénesis de la FM. Diversos factores desencadenantes incluyendo trauma y estrés, así como las infecciones, pueden precipitar el desarrollo de SFM.

Ciertas infecciones incluyendo el Hepatitis C, VIH y enfermedad de Lyme se han asociado temporalmente con el desarrollo del SFM. Hay algunas pruebas para el posible papel de las vacunas en el desencadenamiento del SFM y síndromes relacionados, sin embargo, esta asociación no está demostrada. La FM también puede ocurrir con otras condiciones de dolor crónico como la osteoartritis, la AR y el lupus (Clauw, 2014).

Aproximadamente 10% a 30% de los pacientes con estos trastornos reumáticos también cumplen los criterios para FM (Clauw, 2014).

Williams y Clauw describen en su excelente artículo de FM, que como en la mayoría de otras enfermedades, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en FM implican interacciones entre los factores genéticos y ambientales que luego inician una cascada de factores fisiológicos, psicológicos, conductuales y cognitivos que interactúan para manifestarse en síntomas y deterioro funcional. Además de la desviación a la izquierda en función de estímulo-respuesta confirma que hay muchos otros procesos patofisiológicos que se han estudiado ampliamente, lo que lleva a una razonablemente buena comprensión de las bases biopsicosociales de la FM. Estos incluyen: 1) la predisposición familiar y genética, 2) "factores de estrés" ambientales como factores desencadenantes, 3) eje HPA y del sistema nervioso autónomo, 4) anomalías funcionales en dolor y el procesamiento sensorial, y 5) Problemas psicológicos, conductuales y sociales contribuyen a la patogénesis de la fibromialgia y complican su tratamiento.

Las personas con fibromialgia tienen más probabilidades de trastornos psiquiátricos, incluyendo depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático ^[41]. Esto puede ser el resultado de factores desencadenantes comunes de estos trastornos psiquiátricos y la fibromialgia, como el estrés, la vida temprana o trauma. Los neurotransmisores que median en la transmisión del dolor también pueden afectar el estado de ánimo, la memoria, la fatiga y el sueño.

Factores de riesgo potencialmente modificables para el desarrollo de la fibromialgia incluyen la falta de sueño, la obesidad, la inactividad física y el mal trabajo o satisfacción con la vida (Clauw, 2014). Los factores cognitivos tales como el catastrofismo (una forma de pensar acerca del dolor de manera que tendrá consecuencias muy negativas) o por temor a que el movimiento va a empeorar el dolor, son factores de mal pronóstico para la FM y otros estados de dolor crónico.

Los componentes psicológicos de la FM u otras condiciones de dolor se pueden tratar con terapia cognitivo-conductual que puede ser muy eficaz, sin embargo rara vez se utiliza en la práctica clínica. Muchos pacientes de la práctica clínica de rutina que tienen FM o SFM pueden responder bien a las intervenciones simples, tales como la reducción del estrés, la mejora de los patrones de sueño y aumento de la actividad y el ejercicio.

Estas intervenciones deben ser siempre enfatizadas y pueden ser suficientes, evitando la necesidad de la terapia con medicamentos (Clauw, 2014).

Fibromialgia y trastornos del sueño

En una revisión de datos clínicos y polisomnográficos de sueño en la FM reportado por Dauvilliers (Dauvilliers & Touchon, 2001) describen que la FM a menudo se asocia con trastornos del sueño que se caracterizan por la experiencia subjetiva del sueño no reparador. Las quejas de los trastornos del sueño se correlacionan con características polisomnográficas que muestran 1. Anormalidades claras en la continuidad del sueño, 2. En la arquitectura del sueño.

Las alteraciones del sueño en grabaciones se caracterizan por:

1. Una reducción eficiente del sueño con aumento del número de despertares
2. Una cantidad reducida de sueño de onda lenta
3. Una intrusión anormal de la onda alfa en el NMOR, denominado sueño alfa-delta.

Dauvilliers y cols reportan que estos datos fueron confirmados por análisis espectral de sueño que mostró aumento de la densidad de potencia del EEG en la banda de frecuencia más alta y reducción de la densidad de potencia del EEG en las bandas de frecuencias más bajas. Por otra parte, otros aspectos microestructurales de sueño fueron modificados por alta frecuencia de despertares y complejo alfa-K, ambos indicadores de sueño fragmentado. Los síntomas de FM pueden referirse a un trastorno del sueño no reparador asociado con las anomalías del sueño alfa - EEG. Sin embargo, la anomalía del sueño alfa - EEG es no específica para FM, también es vista en los controles normales en la etapa 4 durante la privación del sueño. Por otra parte, los pacientes con FM también pueden experimentar un trastorno primario del sueño como la apnea del sueño o los movimientos periódicos de las piernas. La etiología de esta condición común no se comprende y la existencia de una entidad específica en la FM es todavía un tema de debate. Sin embargo, en varios estudios se ha encontrado alteraciones del metabolismo cerebral de sustancias como la serotonina implicadas en los mecanismos de la estimulación del sueño y dolor por lo que el uso de de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles para la FM. El dolor, la mala calidad del sueño y la ansiedad pueden contribuir al cuadro clínico. Varios factores, tales como psicológicos, ambientales, genéticos, el metabolismo de la serotonina y la fisiología del sueño alterados están involucrados en la patogénesis de la FM (Dauvilliers & Touchon, 2001). Harding (Harding, 1998) describe que los pacientes reportan despertares temprano en la mañana, con sensación de cansancio o sin haber descansado, insomnio, así como trastornos del estado de ánimo y trastornos cognitivos; también pueden experimentar trastornos del sueño primarios incluyendo apnea del sueño. Además describe que los estudios longitudinales han demostrado la naturaleza crónica de estos trastornos en los pacientes con FM. Existe una clara relación entre la calidad del sueño de los pacientes y de la intensidad del dolor. Hallazgos polisomnográficos durante el sueño en estos pacientes incluyen un ritmo de frecuencia alfa, denominada anomalía del sueño alfa-delta, que también se ve en controles normales durante la etapa 4 durante la privación; El dolor profundo inducido durante el sueño en los controles normales también causa esta anomalía. La arquitectura del sueño se altera en los pacientes con FM que muestran un aumento de la etapa 1, una reducción en el sueño delta, y un aumento del número de despertares.

Antes de prescribir compuestos farmacológicos destinados a modificar el sueño, se deben mejorar los hábitos de control del dolor y el sueño; sin embargo, los antidepresivos tricíclicos, trazodona, zopiclona, y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pueden ser necesarios. Se necesitan más investigaciones para dilucidar los mecanismos celulares y moleculares implicados en los trastornos del sueño que ocurren en los pacientes con FM.

Branco (Branco *et al*, 1994) publicó un estudio sobre ciclos del sueño y el sueño alfa-delta en el SFM, dado que los trastornos del sueño son frecuentes en SFM y la intrusión alfa en el movimiento ocular NMOR, probablemente se asocia con el sueño no reparador, su objetivo era estudiar prospectivamente la actividad delta y alfa y la relación de alfa-delta a través de los ciclos de sueño, realizaron PSNG en 10 pacientes con SFM y en 14 sujetos control sanos. La metodología consistió en largas grabaciones de PSNG nocturna, se realizaron en todas las materias. La puntuación del sueño se hizo visualmente de acuerdo con los criterios de Rechtschaffen y Kales. Se realizó Análisis espectral de las bandas de frecuencias EEG convencionales y se calcularon automáticamente en todas las grabaciones nocturnas. Para el poder alfa y delta se calcularon los valores integrados y normalizados para cada ciclo del sueño, se estudió la evolución de estas actividades a través de los sucesivos ciclos de sueño. Los resultados del estudio fueron: que los patrones alfa-delta se produjeron en casi todos los pacientes que tenían el sueño también superficial y fragmentado, con un aumento de despertares y la reducción de REM y el sueño de ondas lentas. El decaimiento delta a través de los ciclos de sueño fue diferente en SFM, la actividad alfa fue inicialmente mayor y se redujo, mientras que en los

controles era persistentemente baja en todo su sueño. La Relación de alfa-delta aumentó progresivamente en los sucesivos ciclos de sueño; esta fue de nuevo diferente de los controles. La conclusión del estudio los pacientes con SFM presentan una alta frecuencia de perturbaciones subjetivas del sueño, un aumento de la incidencia de alfa EEG, sueño NMOR y anomalías claras en la organización ciclo de sueño (Branco *et al*, 1994).

Jennum en su reporte del sueño y otros síntomas de FM primaria, evaluaron la arquitectura del sueño y la percepción subjetiva de las quejas de los pacientes con FM. Estudiaron 40 pacientes y 10 controles sanos de edad estandarizada. Todos los participantes eran mujeres. A todos los pacientes y controles les realizaron examen clínico y un cuestionario. A 20 pacientes se les realizó PSNG, así como a todos los controles. Los resultados del porcentaje de tiempo de excitación y el índice de despertares fueron mayores en los sujetos con SFM que en los controles ($p < 0,05$ y $< 0,01$, respectivamente), pero no se encontraron otras diferencias en la arquitectura del sueño. Diez de los pacientes con SFM y 2 controles mostraron un índice de apnea-hipoapnea arriba 5/hr. (resultado no significativo). El tiempo de excitación y el índice de despertares fueron mayores en pacientes con índice de apnea-hipoapnea ≥ 5 en comparación con los controles con índice de apnea-hipoapnea < 5 [media desviación estándar] [Tiempo excitación: 4.5 (3.2) frente a 0.7 (0.7), $p < 0,001$, índice de excitación: 14.9 (10.8) vs 2,4 (3.7), $p < 0,001$]. En pacientes con SFM con el índice de apnea-hipoapnea < 5 el tiempo de la excitación fue mayor (2.0 (1.2), $p < 0,05$) y el índice de la excitación ligeramente superior (5.6 (3.2), $p = 0,07$) en comparación con los controles. No se encontraron otras diferencias en la estructura del sueño. El insomnio (dificultad para conciliar el sueño, mantener el sueño, despertarse muy temprano en la mañana), cansancio, alteración del estado de ánimo, los trastornos cognitivos y el dolor muscular fueron todos más frecuentes en los pacientes con SFM que en los controles. Una subdivisión de los pacientes con SFM en aquellos con índice de apnea-hipoapnea < 5 y el índice de apnea-hipoapnea ≥ 5 no cambió estos hallazgos. Llegaron a la conclusión, que los pacientes con FMS muestran hallazgos PSNG menores, con una mayor incidencia de despertares. Los despertares se explican en parte por anomalías respiratorias. Los pacientes con FMS tienen varias quejas, incluyendo insomnio. Algunos de estos pueden relacionarse con la fragmentación del sueño (Jennum *et al*, 1993).

Los estudios controlados son un requisito en la investigación de los trastornos del sueño en la FM. Rizzi y cols (2004), describen un nuevo marcador de alteración del sueño en pacientes con fibromialgia, el patrón de alternancia cíclica (PAC). En la organización dinámica de sueño, el PAC expresa una condición de inestabilidad del nivel de vigilancia que indica la fatiga en el cerebro para la preservación y regulación de la macroestructuras del sueño. Se evaluó la presencia del PAC en los pacientes con FM en comparación con los controles sanos. 45 pacientes con FM (42 mujeres) fueron estudiados y comparados con 38 sujetos sanos (36 mujeres) emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal. Los criterios de ingreso fueron: diagnóstico de FM según criterios 1990 del ACR; voluntad de participar en el estudio; y sin otro diagnóstico de enfermedades autoinmunes, neoplásicas, u otras posibles causas de dolor musculoesquelético difuso secundario. Los pacientes del estudio se sometieron a las grabaciones de PSNG y un cuestionario de sueño. Hipersomnolencia se evaluó de acuerdo con la escala de Epworth. Los resultados: los pacientes con FM tenían una menor eficiencia del sueño (el tiempo de sueño/tiempo en la cama) que los controles (79 ± 10 vs 89 ± 6 , $p < 0,01$), una mayor proporción de la fase 1 de sueño NMOR (20 ± 5 vs 12 ± 5 , $p < 0,001$), y el doble de despertares por hora de sueño (9.7 ± 3.3 vs 4.1 ± 1.9 , $p < 0,01$). La tasa de PAC (PAC tiempo total/tiempo del sueño NMOR), fue significativamente superior en los pacientes con FM en comparación con los controles ($68 \pm 6\%$ vs $45 \pm 11\%$, $p < 0,001$). La tasa de PAC parecía correlacionarse con la gravedad de los síntomas clínicos en pacientes con FM (índice de puntos sensibles, $p < 0,01$) y con menor eficiencia del sueño ($p < 0,01$). Concluyeron que el aumento de la tasa de PAC indica una peor calidad del sueño en pacientes con FM. Estos datos están fuertemente correlacionados con la gravedad de los síntomas (Rizzi *et al*, 2004).

Sarzi-Puttini, reporta hipersomnolencia en el síndrome de FM. Evaluaron 30 pacientes consecutivos afectados por SFM (28 mujeres) completaron un cuestionario de sueño y se les realizó las siguientes evaluaciones: pruebas de función pulmonar, PSNG, Escala de somnolencia de Epworth (ESS) que mide las alteraciones del sueño y de hipersomnolencia diurna; y la Escala visual analógica (VAS) para detectar el dolor subjetivo, la fatiga, la ansiedad y la depresión. Los resultados: los pacientes con FM se dividieron en dos grupos en función de su puntuación de ESS. Los pacientes con queja de hipersomnolencia diurna tenían un mayor número de puntos sensibles (15 ± 2 frente a 12 ± 1 , $p < 0,01$), un puntaje más alto del dolor subjetivo (72 ± 15 frente

a 52 ± 13 , $p < 0.05$), y más fatiga ($p < 0.05$). La capacidad de difusión del pulmón (TLCO) era más deteriorada y la ocurrencia de respiración periódica fue mayor. Los pacientes que se quejan de somnolencia diurna tuvieron significativamente menos eficiencia de sueño que los pacientes con FM sin somnolencia diurna ($p < 0.05$), es decir, una proporción menor de la etapa 3 del sueño ($5 \pm 2\%$ frente a $12 \pm 3\%$, $p < 0.001$), fase 4 del sueño ($1 \pm 0.5\%$ vs $4 \pm 1\%$, $p < 0.001$), y el doble de despertares por hora de sueño ($p < 0.01$). El patrón respiratorio de los pacientes con FM con hipersomnolencia mostró mayor incidencia de la respiración periódica ($p < 0.05$). La corta duración de apneas e hipopneas no afectó el índice de apnea/hipopnea del sueño (5.1 ± 3 vs 7 ± 4), pero los pacientes con FM con hipersomnolencia diurna tuvieron un mayor número de desaturaciones por hora de sueño (11 ± 6 vs 6 ± 5 , $p < 0.05$). Los volúmenes pulmonares no fueron diferentes entre los dos grupos. La puntuación EES se correlacionó de manera significativa en los pacientes con FM, y más notablemente en los pacientes con FM e hipersomnolencia, TLCO, A/I, y la duración de la enfermedad. La puntuación ESS se correlacionó significativamente con el número de puntos sensibles sólo en los pacientes con FM e hipersomnolencia diurna. Concluyeron que la ocurrencia de hipersomnolencia diurna en pacientes con FM está vinculada a una mayor gravedad de los síntomas de FM y a alteraciones PSNG más graves (Sarzi-Puttini *et al*, 2002). En relación a la FM juvenil, Roizenblatt y cols (1997), reportaron: aspectos clínicos y PSNG, su objetivo era identificar la correlación diagnóstica de la FM entre madre e hijo, para estudiar las alteraciones del sueño en la FM de menores, y para comparar los aspectos clínicos y trastornos del sueño entre estos grupos. Se estudiaron 34 niños con FM y edades comprendidas entre 11 ± 1 año, 10 niños con dolor difuso y 17 años de edad y comparándose con controles pareados asintomáticos. Las 61 madres se incluyeron: 34 asintomáticos y 27 con FM. Todos los participantes fueron sometidos a evaluación clínica, cuestionario de sueño y PSNG nocturna, precedido por una noche de adaptación. La puntuación del sueño se hizo visualmente y se realizó un análisis computarizado de las ondas alfa, theta y delta durante el sueño de ondas lentas. En los resultados se observó predominio significativo de las madres con FM en el grupo de niños con FM (71%) en comparación con los niños con dolor difuso (30%) y niños asintomáticos (0%). Según el cuestionario de sueño, las quejas de sueño superficial y sueño no era más prominente en las madres con FM que en los niños con FM, mientras que la agitación motora durante el sueño fue más frecuente en los niños con FM. Las anomalías PSNG también fueron más prominentes en las madres con FM que en los niños con FM en términos de disminución en la eficiencia del sueño, aumento del número de despertares durante el sueño, y la intrusión alfa en SWS. Ambos grupos de FM presentan aumento del índice de tiempo alfa + theta y del tiempo delta durante el SWS en comparación con controles respectivos, y las madres con FM también mostraron un aumento en el índice de tiempo alfa/delta durante el SWS, en comparación con madres asintomáticas. Se encontró correlación entre el alfa theta + índice de tiempo de hora/delta durante el SWS y la intensidad de las manifestaciones clínicas del dolor y el sueño anomalías en los niños y sus madres. En su conclusión: No se observó correlación significativa con respecto al diagnóstico de FM en los niños y sus madres. Las alteraciones del sueño y los hallazgos polisomnográficos fueron menos prominentes en los niños afectados en comparación con las madres con FM. Además, se observó una correlación significativa entre los índices polisomnográficos, anomalías del sueño, y las manifestaciones de dolor en los niños y sus madres (Harding, 1998).

Tayag-Kier describe en su estudio el sueño y el movimiento periódico de las extremidades durante el sueño en la FMJ. Sus objetivos fueron evaluar en un estudio controlado los hallazgos de PSNG en niños y adolescentes con FMJ para alteraciones en la estructura del sueño, así como la posible existencia del síndrome de movimientos periódicos de los miembros (PLMS) no observadas previamente en este grupo de edad. A 16 niños y adolescentes (15.0 ± 2.6 años de edad) con diagnóstico de FMJ se les realizaron polisomnografías nocturnas. La polisomnografía se realizó también en 14 controles (14.0 ± 2.2 años de edad), sin antecedentes de una condición médica subyacente que podría tener un impacto en la estructura del sueño. Se midieron las variables respiratorias, las fases del sueño y los movimientos de las extremidades durante el sueño en todas las materias. Los resultados: pacientes FMJ diferían significativamente de los controles en la arquitectura del sueño, además presentaron latencia prolongada del sueño, reducción del tiempo total de sueño, disminución de la eficiencia del sueño, y el aumento de la vigilia durante el sueño. Además, los pacientes FMJ exhibieron actividad excesiva de movimiento durante el sueño. En 6 de los pacientes con FMJ (38%) se observó un índice de PLMS anormalmente elevado (> 5 por hora), lo que indica PLMS en estos pacientes. Ellos concluyeron que el estudio demostró anomalías en la estructura del sueño en niños con FMJ. También notaron PLMS en un número significativo de pacientes. Esto no se ha informado anteriormente en los niños con este trastorno. Recomendaron que los niños evaluados por FMJ se sometieran a PSNG incluida la evaluación PLMS (Tayag-Kier *et al*, 2000).

En resumen para los trastornos del sueño en pacientes con FM podemos citar el abstracto publicado por Dauvilliers y Touchon (2001) quienes afirman que el SFM es un síndrome de dolor crónico común que a menudo se asocia con trastornos del sueño que se caracteriza por la experiencia subjetiva del sueño no reparador. Las quejas de los trastornos del sueño se correlacionan con características PSNG que muestran anomalías claras en la continuidad del sueño, así como en la arquitectura del sueño. Las alteraciones del sueño -grabación se caracterizan por una reducida eficiencia del sueño con aumento del número de despertares, una cantidad reducida de sueño de onda lenta y una intrusión anormal de la onda alfa en el sueño NMOR, denominado sueño alfa-delta. Estos datos fueron confirmados por análisis espectral de sueño que muestra un aumento de la densidad de potencia del EEG en la banda de frecuencia más alta y una reducción de la densidad de potencia del EEG en las bandas de frecuencias más bajas. Por otra parte, otros aspectos microestructurales de sueño fueron modificados con una alta frecuencia de despertares y complejo alfa-K reportados, ambos indicadores de sueño fragmentado. Los síntomas de la FM pueden referirse a un trastorno del sueño no reparador asociado con las anomalías del sueño alfa - EEG. Sin embargo, la anomalía del sueño alfa - EEG es no específico para FM, también es visto en los controles normales durante la etapa 4 en privación de sueño. Por otra parte, los pacientes con FM también pueden experimentar un trastorno primario del sueño como la apnea del sueño ó los movimientos periódicos de las piernas. La etiología de esta condición común no se comprende y la existencia de una entidad específica de la FM es todavía un tema de debate. Sin embargo, varios estudios han encontrado anomalías del metabolismo cerebral de sustancias como la serotonina implicadas en los mecanismos de la estimulación del sueño y dolor, por lo que la administración de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden ser útiles para la FM. El dolor, la mala calidad del sueño y la ansiedad pueden contribuir al cuadro clínico. Varios factores, tales como, el factor psicológico, el ambiental, genético, la alteración del metabolismo de la serotonina y la fisiología del sueño alterado están involucrados en la patogénesis de la fibromialgia (Gibson *et al*, 1994).

Los métodos diagnósticos de imágenes funcionales que se han utilizado en la FM son: resonancia magnética funcional (fRMN), SPECT y PET. SPECT fue la primer técnica de neuroimagen funcional que se utilizó en la FM. El primer estudio publicado en 1995 por Mountz *et al* (1995), usando SPECT en FM comparó 10 pacientes con FM vrs controles sanos. Este estudio encontró una disminución del flujo de sangre, tanto en el núcleo caudado y el tálamo de pacientes con FM, 116 hallazgos se replicaron en gran medida en un segundo estudio, publicado en el año 2000 por Kwiatek y cols (2000). Un tercer ensayo de SPECT publicado por Guedj y cols (2007) utilizó ^{99m}Tc-ECD en pacientes con FM y controles sin dolor (Guedj *et al*, 2007). Camilleri (2007) y Guedj y cols (2006) reportaron hiper perfusión del ^{99m}Tc-ECD dentro de la corteza somato sensorial para fibromialgia, hipo perfusión en el cerebelo, la corteza cingulada anterior y posterior, la amígdala, frontal medial y circunvolución del hipocampo.

Gracely Luego de 3 meses de la administración de amitriptilina, observó aumento en el flujo cerebral regional en los ganglios basales y el tálamo bilateral. Concluyó que estos datos sugieren que la amitriptilina puede normalizar el flujo sanguíneo alterado y reducir el dolor (Gracely *et al*, 2002).

El estudio de fRMN se basa en los cambios en la concentración relativa de hemoglobina oxigenada a desoxigenada dentro del cerebro en respuesta a un estímulo, es una técnica de formación de imágenes del cerebro no invasiva (por ejemplo, dolor evocado durante el escaneo) (Williams & Clauw, 2009). Gracely y cols (2002), publicaron el primer estudio fMRI. En este estudio 16 pacientes con FM y 16 controles, fueron expuestos a presiones dolorosas durante los cortes fMRI. Durante la aplicación de estímulos dolorosos, los pacientes y los controles mostraron aumento de las activaciones neuronales en la corteza somato sensorial primaria y secundaria, la corteza cingulada anterior y la ínsula. Esto se observa frecuentemente en estudios de fMRI con estímulo doloroso, aunque fueron similares en ambos grupos, los grupos diferían con respecto a la cantidad de estímulos necesarios para activar esta matriz del dolor. Para FM, esta matriz se iniciaba con menos de la mitad del estímulo necesario para los controles sanos. Estos resultados fueron consistentes con un "desplazamiento hacia la izquierda" en la función de estímulo-respuesta que es característica de la hiperalgesia mediada centralmente con un umbral reducido a los estímulos sensoriales. Cook y cols, reportaron similares resultados en el 2004 (Cook *et al*, 2004).

En FM también se ha utilizado imágenes de PET. Yunus y cols, en 1997 reportaron el primer estudio mostrando diferencias en PET entre pacientes con FM y controles (Yunus *et al*, 1997).

Recientemente en un estudio piloto de la actividad pre sináptica reducida de la dopamina con PET y otro de respuesta al dolor, Wood y sus colegas (Wood *et al*, 2007a, 2007b) demostraron que la actividad dopaminérgica disminuida podría estar involucrada en la transmisión del dolor en pacientes con FM, y las deficiencias en la analgesia en pacientes con FM son por falta de respuesta analgésica al estrés. Otros autores también utilizaron recientemente PET para demostrar que el receptor μ opioide está disminuido en pacientes con FM (Harris *et al*, 2007).

Tratamiento

Esta fuera del alcance de esta revisión profundizar en el tratamiento de FM pero las dos terapias no farmacológicas mejor estudiadas en FM son la terapia cognitivo-conductual (TCC) y el ejercicio.

Estas terapias son eficaces en el manejo de FM (Goldenberg *et al*, 2004) y están bien apoyadas por revisiones sistemáticas. Estos tratamientos pueden llevar a mejoras por largo plazo (por ejemplo, superior a un año), y puede ser eficientes en individuos constantes (Williams & Clauw, 2009). En lo que respecta al tratamiento farmacológico este será abordado más adelante en el capítulo de consenso terapéutico.

CEFALEA RELACIONADA CON TRASTORNOS DEL SUEÑO

La falta de sueño puede desencadenar migraña entre el 48% a 74% de pacientes mientras que el 26% a 72% de dolores de cabeza son por tensión, los trastornos del sueño se han identificado de forma consistente como un disparador de dolor de cabeza en los estudios retrospectivos (Barbanti *et al*, 2007).

Kelman y Rains (2005) evaluaron las relaciones entre el sueño y la migraña, en esta investigación 1.283 pacientes con migraña fueron extraídos de 1.480 pacientes con cefalea, y encontraron que aproximadamente la mitad de los pacientes reportaron síntomas al menos ocasionales de insomnio, el 38% dijeron que dormían menos de 6 horas por noche, y 50% de los pacientes informó que las alteraciones del sueño desencadenan sus migrañas (Kelman & Rains, 2005). La prevalencia e intensidad de los problemas de trastornos del sueño aumentan proporcionalmente a la frecuencia del dolor de cabeza, de tal manera que la mayoría de los pacientes con migraña crónica (68-84%) sufren de insomnio casi a diario (Calhoun *et al*, 2006; Sancisi *et al*, 2010). También, ciertos trastornos del sueño (parasomnias) son más comunes en la infancia que en la vida posterior. La relación entre cefalea y trastornos del sueño no está clara, pero a partir de la literatura, parecería que existe una asociación, al menos en algunos tipos de dolor de cabeza, en los adultos. La prevalencia de trastornos del sueño en la cefalea se reportó en el estudio HUNT prospectivo basado en la población de Noruega en 2013 (Sivertsen *et al*, 2014b) que comprende 24,715 personas de la población activa, y reportó el dolor de cabeza como trastorno del sueño con una prevalencia de (OR: 1.50, IC95%: 1.16 a 1.95).

Crença y cols (1999), en una revisión de trastornos del sueño, describe los que ocupan una posición importante entre las patologías que pueden preceder a la aparición de dolor de cabeza.

Algunos autores consideran que los trastornos del sueño son expresión de una alteración funcional, bioquímica y/o de la neurotransmisión a nivel del sistema nervioso central (Crença *et al*, 1999). Smeyers, lo destaca en su publicación de los dolores de cabeza en la infancia: la asociación con los trastornos del sueño y las implicaciones patológicas (Smeyers, 1999). Con el fin de determinar las posibles alteraciones en los patrones de sueño en niños con dolor de cabeza crónico (con historia de cefalea durante los últimos 6 meses que producen más de 15 al mes o 180 días/año) describe el estudio que llevó a cabo comparando un total de 224 niños valencianos con edades comprendidas entre 3 y 15 años. De ellos, 97 habían sido diagnosticados con cefalea crónica primaria (los casos) en una clínica especializada neurológica pediátrica: 27 niños sanos sin antecedentes de dolor de cabeza (controles) se encontraron en la escuela pública valenciana. Usó un cuestionario de sueño diseñado con este propósito, obteniendo datos de la duración, la higiene, la calidad y la incidencia de parasomnias en los dos grupos. Los resultados mostraron disminución de la duración del sueño en la noche, aumento de la frecuencia de la mala higiene del sueño, aumento de la prevalencia de ciertos trastornos del sueño (insomnio y despertares nocturnos), de ciertas parasomnias (sonambulismo, somniloquia, enuresis) y del ronquido nocturno (prueba de χ^2 con $p < 0,005$). Concluyó que en los niños hay una asociación entre cefalea crónica y ciertos trastornos del sueño (Smeyers, 1999).

Tomás-Vila y cols (2009) en su estudio determinaron la prevalencia de trastornos del sueño en la población infantil que sufre de dolores de cabeza. En una muestra representativa de la población de niños y adolescentes que acuden a las diferentes escuelas de la ciudad de Gandía, usaron la versión española del Pediatric Sleep Questionnaire, este cuestionario incluyó dos preguntas sobre la existencia de dolor de cabeza. Resultados: en total, 887 sujetos respondieron a la encuesta (68%). Los trastornos del sueño que reportaron claramente asociados con el dolor de cabeza son: trastornos rítmicos del movimiento del sueño, pesadillas, hablar, despertarse más de dos veces durante la noche, falta de voluntad para ir a la cama, despertar precoz, retraso en el inicio del sueño, insomnio, horas irregulares de ir a la cama y levantarse, somnolencia diurna excesiva, ronquidos y detección positiva para el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. Concluyeron que la población con dolores de cabeza tiene mayor número de trastornos del sueño, principalmente insomnio, somnolencia diurna excesiva y parasomnias y que es importante recopilar información sobre los hábitos de sueño de cualquier niño que consulta por dolor de cabeza (Tomás-Vila *et al*, 2009).

Blau (1990) reportó que los dolores de cabeza debido a la falta de sueño o a la interrupción del mismo se suelen etiquetar como "cefaleas tensionales" de origen psicógeno. En 25 sujetos sanos, cantidades variables de pérdida de sueño (1-3 h para 1-3 noches) causaron dolores de cabeza que duran de 1 hora hasta todo el día. El dolor de cabeza era más frecuentemente un dolor sordo, con pesadez o sensación de presión que se siente en la frente y/ o en el vértice. Los analgésicos simples, comprados sin la prescripción de un médico, redujeron o desaparecieron por completo el dolor de cabeza en 20 a 60 min. Los dolores de cabeza debido a la falta de sueño se diferenciaban de los dolores de cabeza por tensión, en su sitio, la duración y la respuesta a los analgésicos. Concluyó que el dolor implica una disfunción regional, los dolores de cabeza causados por la pérdida de sueño proporcionan apoyo a la idea de que el sueño tiene una función reparadora en el cerebro" (Blau, 1990).

Houle y cols (2012), reportaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar las relaciones de series de tiempo entre el estrés, la duración del sueño y dolor en los pacientes con dolores de cabeza crónicos. El sueño y el estrés han sido reconocidos como posibles factores desencadenantes del dolor de cabeza episódico (<15 días de dolor de cabeza/mes), aunque la evidencia prospectiva es inconsistente y ausente en pacientes con diagnóstico de dolores de cabeza crónicos (≥ 15 días/mes). Se analizaron los datos de un estudio de 28 días de observación de un grupo de pacientes con migraña crónica (n = 33) y otro grupo con cefalea tensional (n = 22). Los pacientes completaron el inventario diario de estrés y dolor de cabeza y trastornos del sueño. Las calificaciones de estrés, la duración del sueño de noches anteriores, y gravedad de la cefalea se analizaron usando una serie de modelos lineales mixtos con efectos aleatorios para dar cuenta de las diferencias individuales en las asociaciones observadas. Los modelos se muestran con gráficos de contorno. Dos días consecutivos de cualquiera de mucho estrés o sueño pobre eran fuertemente predictivos de cefalea, mientras que los dos días de baja tensión o un sueño adecuado protegían. Cuando los patrones de estrés o sueño fueron divergentes a través de día, se incrementó el riesgo de dolor de cabeza sólo cuando el día anterior se caracterizó por un alto estrés o falta de sueño. Como se predijo, la actividad de cefalea en el modelo combinado fue más alta cuando se produjo alta tensión y baja al mismo tiempo de sueño durante los 2 días anteriores denotando un efecto aditivo. Concluyeron que se requiere investigación adicional para profundizar los hallazgos actuales entre los pacientes con cefalea crónica y el desarrollo de modelos individualizados que dan cuenta de múltiples influencias simultáneas de los factores desencadenantes del dolor de cabeza.

Singh y Sahota (2013) opinan que la relación entre cefalea y trastornos del sueño es muy compleja. Mientras Lieving en 1873 observó por primera vez que los dolores de cabeza se vincularon a dormir, Dexter y Weitzman en 1970, describieron la relación entre las etapas de cefalea y trastornos del sueño. Aunque nuestra comprensión de la relación entre sueño y la cefalea ha mejorado en los últimos años con la ampliación de conocimientos en ambos campos y herramientas de evaluación tales como la PSNG, esta, aún es poco conocida. La Cefalea y sueño tienen una relación de interdependencia. La cefalea puede ser intrínsecamente relacionada con el sueño (migraña con y sin aura, cefalea en racimos, cefalea hipócnica y hemicránea paroxística), puede causar trastornos del sueño (migraña crónica, crónica la cefalea tensional y cefalea por uso excesivo de medicamentos) o ser una manifestación de un trastorno del sueño como la apnea obstructiva del sueño. El trastorno de cefalea y el sueño puede ser una manifestación común de anemia como hipoxemia sistémica. Cefaleas pueden ocurrir durante el sueño, después de dormir, y en relación con las diferentes etapas del sueño. La falta de sueño y sueño excesivo se consideran ambos factores desencadenantes de la migraña. El insomnio es más frecuente entre los pacientes con cefalea crónica. Los datos experimentales

sugieren que no hay un sustrato anatómico y fisiológico común. Hay pruebas abrumadoras de que la cefalea en racimos y las cefaleas hípnicas son trastornos cronobiológicos con fuerte asociación con el sueño y la participación del hipotálamo.

La cefalea en racimos muestra un ritmo circadiano y circanual mientras que el dolor de cabeza hípnico muestra un patrón de despertador. También la cefalea en racimos, el dolor de cabeza hípnico, y la cefalea hemicraneana paroxística ocurren preferencialmente durante el sueño MOR. El silenciamiento de la red antinociceptiva de girus periacueductal, locus cerúleos y núcleo dorsal del rafe hacen que el sueño MOR pueda explicar el patrón preferencial.

Las cefaleas relacionadas con el sueño se pueden clasificar en

- (1) Cefaleas con alta asociación con apnea del sueño obstructiva, que incluye cefalea en racimos, dolor de cabeza hípnico, y dolor de cabeza en relación con la apnea obstructiva del sueño;
- (2) Cefaleas con alta prevalencia de insomnio, abuso de medicación, y la comorbilidad psiquiátrica incluyendo la migraña crónica y la cefalea tensional crónica.

El paso inicial en la gestión de la cefalea relacionada con el sueño es un diagnóstico adecuado con exclusión de las cefaleas secundarias. La detección de los trastornos del sueño con el uso de pruebas adecuadas, incluyendo la polisomnografía y la derivación a una clínica del sueño, en su caso es muy útil. El control del episodio individual en menos de 2 horas debe ser la meta inicial utilizando medidas para abortar y evitar una recaída.

La cefalea en racimos responde muy bien a lmitrex inyectable y al oxígeno. Verapamilo, esteroides y de litio se utilizan para el tratamiento preventivo de la cefalea en racimos. Pacientes de cefalea en racimos resistentes al tratamiento han respondido a la estimulación del hipotálamo cerebral profundo. Pacientes con cefalea hípnica responden a la cafeína, la indometacina y litio. La cefalea hemicraneana paroxística responde muy bien a la indometacina. Las cefaleas matutinas tempranas asociadas con la apnea obstructiva del sueño responden a CPAP o VPAP con resolución completa del dolor de cabeza en un mes.

La educación del paciente y la modificación del estilo de vida juegan un papel importante en el éxito general del tratamiento. La cefalea crónica de tipo tensional y la migraña crónica tienen alta prevalencia de insomnio y trastornos psiquiátricos comórbidos, que requieren tratamiento para el insomnio conductual y medicación si es necesario, junto con una evaluación psiquiátrica.

Aparte del tratamiento abortivo adaptados a los tipos de dolor de cabeza, -como los triptanos y DHE 45 para la migraña y medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos para la cefalea crónica tensional, el tratamiento preventivo con diversa clase de medicamentos que incluyen antiepilépticos (Topiramato y Valproato), los bloqueantes de canales del calcio (verapamilo), betabloqueantes (propranolol), antidepresivos y botox se pueden utilizar dependiendo de las condiciones de comorbilidad (Singh & Sahota, 2013).

En el estudio de Sancisi y cols (2010) el objetivo fue investigar la prevalencia de los trastornos del sueño en pacientes con cefalea crónica y evaluar el papel de la comorbilidad psiquiátrica en la asociación entre cefalea crónica y alteraciones del sueño. Un total de 105 pacientes consecutivos con cefalea todos los días o casi todos los días y 102 pacientes con cefalea episódica, fueron emparejados por edad, sexo y tipo de cefalea. En el inicio, se sometió a una entrevista directa estructurada sobre sus hábitos de sueño y las enfermedades psiquiátricas. En total, 80 de los 105 pacientes con cefalea crónica recibieron un diagnóstico de uso excesivo de medicamentos para el dolor de cabeza, 21 pacientes fueron clasificados como la migraña crónica y 4 como cefalea tensional crónica y sin el uso excesivo de drogas. Los pacientes con cefalea crónica mostraron una alta prevalencia de insomnio, somnolencia diurna, ronquidos con respecto a los controles (67.7 % vs 39.2 %, 36.2 % vs 23.5 %, y 48.6 % vs 37.2 %, respectivamente). 45 pacientes con cefalea crónica (42.9%) tenían comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y/o trastornos depresivos), frente a 27 pacientes con cefalea episódica (26,5%). El análisis multivariado reveló que el bajo nivel educativo, menor edad media de inicio de síntomas dolor de cabeza y el insomnio se asocian de forma independiente con cefalea crónica. Llegando a la conclusión de que los pacientes con cefalea crónica presentan una alta prevalencia de las alteraciones del sueño. Por tanto, el insomnio puede representar un factor de riesgo independiente para el dolor de cabeza crónico.

El reconocimiento de los trastornos del sueño, en asociación con la depresión o la ansiedad, puede ser útil en pacientes con cefalea episódica para evitar su cronicidad (Sancisi *et al*, 2010).

Beiske y cols (2013) en su estudio evaluó la prevalencia y frecuencia de la cefalea en pacientes remitidos a la PSNG, debido a sospecha clínica de apnea obstructiva del sueño (AOS) u otro trastorno del sueño y los comparó con una población de referencia, y evaluó la asociación de la gravedad de la AOS con cefalea y la frecuencia de cefalea. Un total de 784 participantes llenaron un cuestionario de cefalea entre los años 2003 y 2009 en el Departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario Akershus. De estos pacientes 477 fueron sospechosos de tener AOS, y 307 tenían otros problemas de sueño. Se evaluó la prevalencia de cefalea y la frecuencia mensual de cefalea, así como la gravedad de apnea del sueño mediante un índice de apnea-hipopnea (IAH). La frecuencia de cefalea no se asoció con la gravedad de la AOS. Los pacientes referidos a un estudio de sueño por cualquier razón presentan mayor riesgo por haber experimentado cefalea durante el año pasado que los controles de población después de ajustar por edad, sexo y educación, es decir, los pacientes con IAH normal, tenía OR de 3.56, los pacientes con AOS tenían OR de 3.51 y los pacientes con otros trastornos del sueño tenían OR de 3.33. Las conclusiones del estudio fueron que las probabilidades de cefalea y la frecuencia de cefalea fueron más altas en los sujetos que se refiere a PSG para cualquier alteración del sueño, independientemente de la AOS, en comparación con los controles de la población general. Sin embargo, no hubo asociación entre experimentar cefalea durante el año pasado o la frecuencia de cefalea con la gravedad de la AOS (Beiske *et al*, 2013).

Puca y cols (1999), en su revisión encontraron que los trastornos del sueño y dolor de cabeza son comórbidos con frecuencia. Características y vías comunes anatómicas, bioquímicas y fisiológicas que podrían explicar la influencia bidireccional entre los trastornos del sueño y dolor de cabeza. Uno de los problemas a menudo encontrados en la evaluación de la comorbilidad entre los trastornos del sueño y cefalea es que los pacientes referidos a centros terciarios de cefalea están principalmente preocupados por su dolor y por lo general no tienden a informar de forma espontánea sus posibles problemas de sueño. Pero cuando se les pregunta específicamente, datos muy interesantes emergen.

La comorbilidad dolor de cabeza-insomnio ofrece a los médicos la oportunidad de elegir fármacos capaces de controlar ambos trastornos, evitando las moléculas que podrían empeorar el insomnio al tiempo que mejora el dolor de cabeza. Un registro polisomnográfico se debe realizar cuando se sospecha cefalea por apnea del sueño y si se confirma el diagnóstico, la terapia de la cefalea debe consistir en el tratamiento de la apnea del sueño en sí. La cefalea matinal en pacientes con trastorno de movimientos periódicos durante el sueño no es sensible a la terapia estándar, pero la cefalea tiene que ser tratada con agonistas dopaminérgicos específicos que mejoran la cefalea, mientras se logra el alivio de los movimientos nocturnos” (Puca, 1999). En el estudio de Engstrøm, el objetivo fue comparar la calidad subjetiva y objetiva del sueño y el despertar en la migraña y para evaluar la relación entre la calidad del sueño y los umbrales de dolor (PT) en los controles, interictal, migraña pre-ictal y post-ictal. La polisomnografía y PT (a la presión, calor y frío) las mediciones se realizaron en 34 controles sanos y 50 pacientes con migraña. La calidad subjetiva del sueño fue evaluada por los diarios del sueño, escala de somnolencia de Epworth, cuestionario de sueño Karolinska y Pittsburgh Sleep Quality Index. Los migrañosos que tenían registro de su sueño más de 48 horas de un ataque fueron clasificados como inter-ictales, mientras que los que tenían menos de 48 h de un ataque fueron clasificados como pre-ictal o post-ictales. Los migrañosos reportaron más insomnio y otros síntomas relacionados con el sueño que los controles, pero las diferencias objetivas de sueño eran más pequeñas y no se encontraron diferencias en la somnolencia diurna. Los migrañosos inter-ictales tenían más despertares ($p=0.048$), una fuerte tendencia a tener más sueño de ondas lentas ($p=0.050$), el umbral del dolor térmico más bajo (TPT) (umbral de dolor al calor $p=0.043$ y umbral de dolor al frío $p=0.031$) que los controles. Los migrañosos en la fase pre-ictal tenían latencia más corta para el inicio del sueño que los controles ($p=0.003$). El sueño de onda lenta correlacionó negativamente con PT presión y explosiones lentas correlacionadas negativamente con TPT. La conclusión del estudio bajo PT en migrañosos interictal parece relacionada con aumento de la presión del sueño. Nuestra hipótesis es que los migrañosos en promedio sufren de una privación relativa sueño y necesitan dormir más que los controles sanos. La falta de descanso adecuado podría ser un factor de ataque - precipitando e inducir la hiperalgesia (Engstrøm *et al*, 2013).

TRASTORNOS AMBIENTALES DEL SUEÑO

Varios estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre los factores ambientales y la calidad del sueño, pero el papel mediador del trastorno del sueño en esta asociación no está claro. Varios estudios han analizado la asociación de factores ambientales físicos (por ejemplo, ruido y tráfico) con el sueño, la

evidencia sugiere que el aumento del ruido y el tráfico se asocia con una mal sueño (Muzet, 2007; de Kluizenaar *et al*, 2009; Johnson *et al*, 2009; Pirrea *et al*, 2010).

Por ejemplo, en su publicación de Sygna y cols (2014) examina la relación entre el ruido del tráfico rodado, la calidad del sueño y la percepción subjetiva de la salud mental. El estudio es transversal y basado en datos de una encuesta realizada en Oslo, Noruega, en 2000. Angustia psicológica (Hopkins Symptom Checklist, HSCL - 25) se midió junto con una percepción de salud somática, la calidad del sueño, la sensibilidad al ruido y variables socioeconómicas. Los datos del cuestionario se combinaron con estimaciones basadas en modelos de exposición al ruido. El total de la muestra del estudio consistió en 2.898 encuestados. Tras ajustar por posibles factores de confusión y la estratificación de la calidad del sueño, se encontró una asociación positiva, pero no estadísticamente significativa entre la exposición al ruido y los síntomas de angustia psicológica entre los participantes con pobre calidad del sueño (pendiente=0.06, IC95%: -0.02 a 0.13, por aumento de 10 dB (decibelios) en la exposición al ruido). En el mismo grupo la calidad del sueño, encontramos un límite de la asociación estadísticamente significativa entre la exposición al ruido y un nivel de síntomas que indica un probable trastorno mental (HSCL \geq 1.55) (OR=1.47, IC95%: 0.99 a 1.98, por aumento de 10 dB en el ruido la exposición). No se encontró asociación entre el ruido del tráfico vial y la salud mental entre los sujetos que informaron buena y mediana calidad del sueño. Los resultados sugieren que el ruido del tráfico puede estar asociado con una salud mental pobre entre los sujetos con falta de sueño (Sygna *et al*, 2014).

Las personas con mala calidad del sueño pueden ser más vulnerables a los efectos del ruido del tráfico rodado en la salud mental de las personas con una mejor calidad del sueño. El efecto de la exposición al ruido del tráfico nocturno de la carretera y la molestia en la calidad objetiva y subjetiva del sueño fueron estudiados por Frei y cols (2014), para investigar los efectos de la exposición tanto del tráfico rodado modelado del ruido objetivamente, así como la molestia de ruido en las medidas subjetivas y objetivas de calidad de sueño. Se estudiaron 1,375 participantes seleccionados al azar de Basilea, Suiza, se inscribieron en una encuesta en el 2008, con seguimiento de un año (1122 participantes). Se evaluó la calidad del sueño mediante el uso de una puntuación de alteración del sueño normalizado, así como el nivel de molestia con el ruido del tráfico por carretera en el país. Datos de eficiencia de sueño objetivo se recogieron en un estudio diario anidada mediante actigrafía de 119 temas para 1551 noches. La exposición nocturna Residencial para ruido del tráfico rodado fue modelada utilizando modelos validados. Los datos se analizaron mediante modelos de regresión de efectos mixtos interceptar al azar. En el estudio principal, la calidad del sueño auto reportada estaba fuertemente relacionada con la molestia de ruido (p =para la tendencia <0.001), pero sólo moderadamente correlacionado con la exposición al ruido modelado ($p=0.07$). En el estudio diario se demostró la eficiencia del sueño medido objetivamente no estaba relacionada con la molestia ($p=0.25$), pero correlacionado con la exposición al ruido modelado ($p=0.02$). Sorprendentemente, el ruido inducido redujo la eficiencia del sueño fue aún más significativo para los participantes del estudio que no estaban molestos con el ruido del tráfico ($p=0.001$). La conclusión del estudio, indica que los efectos del ruido del tráfico nocturno en la calidad objetiva del sueño son independientes de la percepción de la molestia del ruido, mientras que la asociación entre la calidad del sueño de auto-reporte y el ruido está mediada por la molestia del ruido (Frei *et al*, 2014).

En otro estudio que combinó los efectos individuales y del viento, ruido de carretera, y el ruido del tráfico ferroviario en el sueño y la recuperación, Basner (Basner *et al*, 2011) considera que el ruido del tráfico perturba el sueño y puede poner en peligro la recuperación. Existe poca información sobre los efectos individuales y combinados del viento, del ruido de carretera, y el ruido del tráfico ferroviario en el sueño y la recuperación. 72 dos sujetos sanos, la media \pm desviación estándar de 40 ± 13 años, rango 18-71 años, 32 masculinos. Los sujetos fueron investigados durante 11 noches consecutivas, que incluyeron 8 noches de exposición de ruido y un control de la noche sin ruido. Los efectos del ruido sobre la estructura del sueño y la continuidad eran sutiles, incluso en noches con la exposición combinada, muy probablemente debido a la habituación y un aumento de los umbrales de excitación dentro y a través de las noches. Sin embargo, los despertares en pacientes cardíacos no se habituaban a través de la noche. La exposición al ruido afectó significativamente las evaluaciones subjetivas de la calidad del sueño y la recuperación, mientras que el rendimiento objetivo no fue afectado, a excepción de un pequeño aumento en el tiempo de reacción PVT media (4 ms, ajustado $P<0,05$). El ruido de tráfico llevó a cambios fuertes en la estructura del sueño y su continuidad, mientras las evaluaciones subjetivas de sueño eran peores después de noches con viento y la

exposición al ruido del tráfico ferroviario. En contraste a la molestia durante el día, las probabilidades de excitación cortical y respuestas cardíacas fueron significativamente menores para el viento para el ruido de carretera que para el ruido del tráfico del ferrocarril (todos $P < 0,0001$). Estas diferencias se explican por el aumento del nivel de sonido en tiempo de presión y alta frecuencia (>3 kHz) componentes de eventos de ruido. El estudio concluyó que el ruido por carretera, ferrocarril, y el ruido del tráfico aéreo afectan diferencialmente evaluaciones objetivas y subjetivas de sueño. Las diferencias en el grado de fragmentación del sueño a causa del ruido entre los modos de tráfico se explican por la composición espectral y temporal específico de eventos de ruido, lo que indica posibles objetivos para el control de ruido activo y pasivo. Es necesaria la realización de estudios de campo para validar estos resultados en un entorno con mayor validez ecológica (Basner *et al*, 2011).

Recientemente, la calidad y cantidad de sueño se han propuesto como posibles contribuyentes a los vínculos entre el barrio o vecindario desventajados y una mala salud en general (Marcus, 2006; Hill *et al*, 2009; Hale *et al*, 2010). Las alteraciones del sueño también podrían ser uno de los mecanismos mediante los cuales los contextos del vecindario o del barrio afectan el riesgo cardiovascular. En un estudio multiétnico de arterioesclerosis entre las asociaciones de las características del vecindario, con el ritmo del sueño y la calidad, Desantis y cols (2013), investigaron la asociación de características del vecindario (trastorno, la seguridad, la cohesión social, el medio ambiente físico y nivel socioeconómico) con la duración y calidad del sueño. Hubo 1,406 participantes (636 varones, 770 mujeres). El sueño se evaluó a través de las horas reportadas de sueño, la Escala de Somnolencia Epworth, y los síntomas del insomnio. Las características del vecindario fueron evaluados a través de cuestionarios aplicados a los vecinos de los participantes del estudio y fueron agregados al nivel de barrio (sección censal), utilizando la estimación bayesiana empírica. Un entorno social adverso (caracterizado por una alto desorden, y bajo de seguridad y de poca cohesión social) se asoció con una menor duración del sueño después de ajustar el entorno físico, el vecindario y la situación socioeconómica a nivel individual (SES), y otros factores de riesgo de sueño corto (diferencia de medias por aumento de una desviación estándar en la escala de entorno social resumen 0.24 h del 95% intervalo de confianza 0.08, 0.43).

Los entornos adversos vecinales sociales y físicos, y la SES estuvo asociada a mayor somnolencia, pero las asociaciones con los entornos físicos ya no fueron estadísticamente significativas después de ajustar por características sociodemográficas. SES del barrio fue un predictor más débil y menos coherente que las medidas específicas de los entornos sociales y físicos de barrio. Las características del vecindario no se asociaron con el insomnio. En conclusión: el sueño acortado en relación con los entornos sociales adversos representa una vía potencial a través del cual los barrios pueden influir en la salud (Desantis *et al*, 2013).

Unos pocos estudios han investigado la asociación entre los factores, ambientales, vecinales y sociales y el sueño (Spilzbury *et al*, 2006; Muzet, 2007; Johnson *et al*, 2009; Hale *et al*, 2010). La mayoría de estos estudios han incluido sólo una medida del entorno social. Por ejemplo, un estudio se centró en el trastorno del barrio según la evaluación de un índice combinado de las percepciones de auto-reporte de crimen en el vecindario, otro en el ruido y la limpieza (Hale *et al*, 2010) en otro barrio se centraron en la violencia del vecindario y la percepción de seguridad (Johnson *et al*, 2009). Unos pocos estudios han examinado el estado socioeconómico y el sueño, pero la mayoría se han centrado en las asociaciones con la apnea del sueño en los niños, en lugar de los patrones de sueño normativos y de calidad en adultos (Spilzbury *et al*, 2006; Brouillette *et al*, 2011). Aunque se ha planteado la hipótesis de que el entorno físico y social del vecindario puede contribuir a las diferencias del barrio en la enfermedad cardiovascular, pocos estudios han investigado la asociación de múltiples medidas del entorno social y físico del vecindario relacionados con el sueño en grandes estudios de población.

Hale, utilizando datos de una muestra multiétnica, basada en la población, investigó la asociación de entornos vecinales sociales (trastorno, la seguridad y la cohesión social) y los entornos físicos (ruido y del tráfico) con el total de horas de sueño, somnolencia diurna y el insomnio. La hipótesis era que los niveles más altos de trastorno de barrio, como son los niveles más bajos de cohesión social, el entorno físico del barrio, la seguridad y los niveles más altos de ruido/tráfico estarían asociados con la disminución de la cantidad de sueño y el aumento de los síntomas de somnolencia diurna e insomnio después de ajustar por factores de confusión. Finalmente, el trastorno físico del barrio, la seguridad y la cohesión son los factores que influyen en el sueño como consecuencia de un aumento del estrés psicológico, lo que podría conducir a estados de vigilancia o de aumento de la excitación, por lo que es difícil conciliar el sueño (Hale *et al*, 2010). Factores

ambientales físicos (por ejemplo, ruido y tráfico de la calle) pueden influir en el sueño, trastornos del sueño y su consecuencia, somnolencia durante el día, de forma más directa mediante la interrupción de la capacidad para dormir debido a los disturbios en la proximidad inmediata (Muzet, 2007; Pirrera *et al*, 2010). Las alteraciones del sueño se han convertido en importantes factores de riesgo para la obesidad, hipertensión, diabetes, y eventos cardiovasculares (Gangwisch *et al*, 2006; Taheri, 2006; Snell *et al*, 2007; Chaput *et al*, 2008).

Las implicaciones clínicas del sueño reducido y la somnolencia durante el día no son para hacerlas de menos. El sueño reducido se ha relacionado con una serie de resultados adversos de la salud física, incluyendo desarrollo de diabetes, disregulación de la glucosa, hipertensión, hipercolesterolemia, mayor IMC, y reducción de la inmunocompetencia, altera las respuestas de termorregulación así como aumento de depresión y somnolencia de día (Touma & Pannan, 2011). Seres humanos privados de sueño pueden ser más vulnerables a la pérdida de calor con una menor capacidad para calentarse, incluso a temperaturas que se consideran relacionados con el confort térmico (Patel & Hu, 2008). Somnolencia diurna se ha relacionado con funcionamiento cognitivo deficiente, y mayor probabilidad de experimentar diversos tipos de accidentes, incluyendo laborales y automovilísticos (Landis *et al*, 1998). Un meta-análisis de 36 muestras de la población encontró que cada hora adicional de sueño se asoció con una unidad de IMC <0.35 en adultos (Durmer & Dinges, 2005). Además de las asociaciones con la salud, un aumento tan leve como de 20 minutos de sueño adicional en adolescentes se ha relacionado con un mejor rendimiento académico (promedios sustancialmente más altos) ^[124], y un aumento de 45 min en el sueño entre los adolescentes ha pronosticado una reducción en la somnolencia, fatiga, y estado de ánimo deprimido (Wolfson & Carskadon, 2008; Owens *et al*, 2010).

En relación a otros factores ambientales tales como el calor y frío hay muy pocos estudios. Fujita y cols (2003) en su estudio concluye que la sensibilidad de flujo sanguíneo de la piel a temperatura rectal fue mayor ($P<0.05$) para la privación del sueño que en el sueño normal. Estos datos indican que las diferencias estacionales en la termorregulación eran pequeñas por falta de tiempo por la mañana. La falta de sueño aumenta la pérdida de calor seco y contuvo el surgimiento de la temperatura rectal, a pesar de la disminución de la tasa de sudoración (Fujita *et al*, 2003).

Efectos estacionales de la privación del sueño sobre la termorregulación son mayores en las noches en verano, que en las de invierno (Honma *et al*, 1992). Por lo tanto, la variación diurna de la respuestas termorreguladoras se ven afectadas también por la temporada, y por cambios en el ritmo circadiano de la temperatura corporal (Tsurutani-Miridorikawa, 1981). Además, las respuestas de termorregulación a estrés térmico se cambian estacionalmente debido a que los seres humanos tienen la "capacidad avanzada para adaptarse al calor o frío de acuerdo con la temporada" (Tsurutani-Midorikawa, 1981; Shiraishi & Araki, 1990; Hori & Tanaka, 1993; Inoue *et al*, 1995). Sin embargo, hay pocos estudios de termorregulación observacionales con deprivación estacional del sueño.

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y MENOPAUSIA

Eichling y Sahni (2005) señalaron que la dificultad para dormir es una de las señas de identidad de la menopausia. Los estudios recientes no muestran ningún beneficio cardíaco pero sí un aumento de cáncer de mama, la cuestión de las indicaciones para la terapia hormonal se ha vuelto aún más pertinente.

3 de los trastornos del sueño están asociados con la menopausia: insomnio/depresión, trastornos respiratorios del sueño y la fibromialgia.

El predictor primario de la arquitectura del sueño alterado es la presencia de síntomas vasomotores. Este subgrupo de mujeres tiene una menor eficiencia del sueño y más problemas de sueño. El mismo grupo está en mayor riesgo de insomnio y la depresión. La "Teoría del dominó" de la interrupción del sueño que conduce al insomnio, seguido de la depresión tiene la mayor evidencia científica. Los estrógenos también pueden tener un efecto antidepresivo, así como un efecto directo en el sueño.

El tratamiento del insomnio en individuos sensibles puede ser una indicación importante para la terapia hormonal. Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) aumentan notablemente en la menopausia, por razones poco claras que incluyen tanto el aumento de peso como los mecanismos hormonales.

Debido a la comprensión general de reconocimiento de los TRS, los proveedores de atención de la salud no deben asumir que las alteraciones del sueño se deben a trastornos vasomotores relacionados con el insomnio/depresión sin considerar otras posibilidades. La FM tiene el género, la edad y las asociaciones probablemente hormonales. Las quejas del sueño son casi universales en FM. Los pacientes con FM tienen incrementado los niveles nociceptivos del sistema nervioso central. El neuropéptido sustancia P (SP) y los niveles de serotonina bajos producen un menor umbral de dolor a los estímulos normales. Alto SP y baja la serotonina tienen un potencial significativo para afectar el sueño y el estado de ánimo. El tratamiento de sueño en sí parece mejorar, si no resolver FM. Interrupción de la menopausia puede exacerbar otros trastornos del sueño preexistente y los trastornos circadianos (Eichling & Sahni, 2005).

ENFERMEDAD DEL SUEÑO:

TRIPANOSOMIASIS AFRICANA HUMANA

Kennedy ha señalado que la tripanosomiasis africana humana, también conocida como la enfermedad del sueño, es una enfermedad olvidada, y sigue representando una grave amenaza para 60 millones de personas en 36 países de África subsahariana (Kennedy, 2008) transmitida por la picadura de la mosca tsé-tsé del género *Glossina*, la enfermedad es causada por parásitos protozoarios del género *Trypanosoma*, y se presenta en dos tipos: la tripanosomiasis africana humana de África Oriental causada por *Trypanosoma brucei rhodesiense* y la forma de África Occidental causada por *Trypanosoma brucei gambiense*. Es un grave problema de salud pública en gran parte del África subsahariana, y es en realidad 2 enfermedades distintas en lugar de una. La forma africana de la enfermedad del sueño (la infección por *T. b. gambiense*) causa una enfermedad crónica en los seres humanos y por lo general se cree que el parásito se mantiene en las poblaciones humanas y sin un reservorio zoonótico (Fèvre *et al*, 2000). La presentación clínica de la enfermedad del sueño africana del este (la infección por *T. b. Rhodesiense*) es muy diferente de la forma de África Occidental en la que la progresión de la enfermedad se produce mucho más rápido. También, *T. b. rhodesiense* no parece causar enfermedad en huéspedes animales domésticos y salvajes. En lugar de ello, los huéspedes animales son portadores asintomáticos responsables del mantenimiento y la propagación del parásito (Fèvre *et al*, 2000). La infección con cualquiera de *T. b. rhodesiense* o *T. b. gambiense* es mortal en los humanos si no se trata. La carga de morbilidad de la infección por *T. b. rhodesiense* es superado por el de *T. b. gambiense*, con más del 90% de los 30.000 nuevos casos reportados cada año que es la forma de África Occidental (*T. b. gambiense*).

La OMS (2004) estima que 1.53 millones de ADAV (ajustados por discapacidad años de vida) se pierden debido a la tripanosomiasis africana humana. La mortalidad asociada a tripanosomiasis africana humana es el noveno de las 25 enfermedades infecciosas y parasitarias humanas en África (Fèvre *et al*, 2000). La transmisión sexual de los parásitos *T. brucei* se ha informado de *T. b. gambiense* y no hay evidencia de transmisión trans-placentaria de ambos *T. b. gambiense* y *T. b. rhodesiense*, pero estas rutas se consideran de interés clínico y no de importancia epidemiológica (Welburn & Maudlin, 1999; Fèvre *et al*, 2000). Es decir, para difundir y persistir, el parásito está obligado a colonizar y madurar en la mosca tse-tsé. Esto no es una cosa fácil para el parásito, uno de los rasgos más llamativos de *T. brucei* es la baja proporción de moscas que no son refractarias a la infección. Incluso para el subconjunto de moscas que son genéticamente susceptibles a la infección del intestino medio, esta susceptibilidad disminuye bruscamente después de la primera ingesta de sangre (Welburn & Maudlin, 1999). Por otra parte, el paso y maduración del parásito en la mosca una vez asumido a través de una ingesta de sangre que ocurre con relativa lentitud (teniendo en cuenta la vida útil de la mosca) hay alguna evidencia de que la supervivencia de la mosca tse-tsé se reduce por la infección por tripanosoma (Welburn & Maudlin, 1999). Estas características implican que la ventana de oportunidad para la transmisión es estrecha y que muy pocas moscas son infecciosas en cualquier punto en el tiempo. Esto es, de hecho, lo que se observa en el campo, incluso durante una epidemia (Okoth & Kapaata, 1986). La baja susceptibilidad y estrecha ventana para la transmisión de las moscas parece estar equilibrada por los períodos largos que pasa en los huéspedes vertebrados infecciosos. En el caso de *T. b. gambiense*, el período de contagio en humanos se ha estimado recientemente que es aproximadamente 3 años (Checchi *et al*, 2008). Sin embargo, un reciente trabajo experimental indica que cuando las moscas son nutricionalmente estresadas, son más susceptibles y se vuelven infecciosas más rápidamente (Akoda *et al*, 2009; Kubi *et al*, 2009).

Hay una fase temprana o la hemolinfa y una etapa tardía o encefalitis, cuando los parásitos atraviesan la barrera hematoencefálica para invadir el sistema nervioso central en el humano (Kennedy, 2008). Los síntomas más importantes dependiendo de la fase en que se encuentre la enfermedad son: ansiedad, aletargamiento durante el día, fiebre, dolor de cabeza, insomnio en la noche, cambios en el estado de ánimo, somnolencia que puede ser incontrolable, sudoración, ganglios linfáticos inflamados en todo el cuerpo, nódulo inflamado, rojo y doloroso en el lugar de la picadura de la mosca y debilidad entre otros (Kirchoff, 2009; Petri Jr, 2011).

Dos temas actuales críticos son la estadificación de la enfermedad y la terapia con medicamentos, sobre todo para la enfermedad en etapa tardía. La punción lumbar para analizar el LCR seguirá siendo el único método de estadificación de la enfermedad hasta que se desarrollen métodos no invasivos fiables, pero no existe un consenso generalizado en cuanto a lo que define exactamente la enfermedad del sistema nervioso central o lo específico resultados del LCR para justificar la terapia con medicamentos específicos para esta etapa.

Los cuatro fármacos principales utilizados en la tripanosomiasis africana humana son tóxicos, y el melarsoprol es el único medicamento eficaz en ambos tipos de enfermedad del sistema nervioso central, pero es tan tóxico que puede matar al 5 % de los pacientes que lo reciben. La eflornitina, sola o combinada con nifurtimox, se está utilizando cada vez más como tratamiento de primera línea para la enfermedad gambiense. Hay una necesidad urgente de un fármaco oral eficaz y seguro para ambas etapas de la enfermedad, pero para ello será necesario un aumento significativo de la inversión para descubrir una nueva droga por parte de los gobiernos occidentales y la industria farmacéutica (Kennedy, 2008).

Capítulo 13

Trastornos del sueño en niños

Prof. Dr. José Manuel Pérez Córdova, MD MS^a

a. CLINICA NEUROPEDIATRICA.
2º. C. 25-19 Zona 15, VH-I
Edificio Multimédica
12 Nivel, Of. 1217
Guatemala, Guatemala.



jomapc@gmail.com

Abreviaturas utilizadas:

ICSD-3: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño 3º. Ed; MOR: movimientos oculares rápidos; PSG: polisomnografía; EEG: electroencefalografía; AOS: apnea obstructiva de sueño; CPAP: presión positiva continua, siglas en inglés; TMPP: trastorno de movimientos periódicos de las piernas; SPI: síndrome de piernas inquietas; MPPS: movimientos de piernas durante el sueño; FDA: Administración de drogas y alimentos.

Resumen

El sueño juega un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de los niños. Sus trastornos son causa frecuente de problemas que afectan su adecuado crecimiento y desarrollo, como

alteraciones de su estado de ánimo o del comportamiento, con hiperactividad y agresividad o problemas cognitivos como atención y memoria. Sin embargo estos son frecuentemente mal comprendidos. Debido a su gran variabilidad en patrones individuales y culturales, y sus diferentes manifestaciones sobre la funcionalidad diaria, estos problemas pueden ser pasados por alto y tener repercusiones a muy largo plazo. Los problemas de sueño se pueden dividir en dos grupos, los que llamamos disomnias que refieren a trastornos en la cantidad y calidad de sueño y las parasomnias que son manifestaciones físicas que se presentan en la transición alerta-sueño, durante el sueño MOR o al despertar. En este capítulo revisaremos los trastornos más frecuentes presentados durante la niñez, (basados en las modificaciones a los criterios diagnósticos realizados en la última revisión de la ICSD-3, donde se realizaron cambios importantes, principalmente en lo referente al insomnio) sus posibles causas y revisaremos algunas de las formas en que podemos enfrentarlos.

Introducción:

El sueño juega un papel fundamental y frecuentemente incomprendido en el crecimiento y desarrollo de los niños. Los problemas de sueño son muy comunes durante la infancia y adolescencia que varían entre 20 a 50% en preescolares y hasta 40% en adolescentes (Anders & Eiben, 1997; Blader *et al*, 1997; Mindell & Owens, 2003).

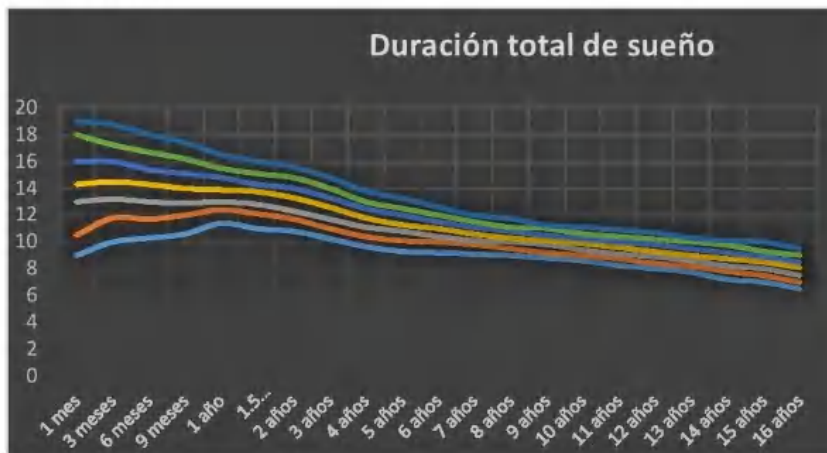


Figura 13.1.:

Percentiles para la duración de sueño total de la infancia a la adolescencia, según Iglowstein *et al*, 2003.

Los problemas del sueño son frecuentemente causa no identificada de problemas familiares, emocionales o de interacción. Pueden afectar el crecimiento y desarrollo cognitivo, y provocan cambios en el estado de ánimo, comportamiento, memoria y atención (Dahl, 1995, 1998; Owens, 2001). En los niños

además, se pueden desarrollar síntomas de hiperactividad, pobre control de impulsos y alteraciones cognitivas que incluyen problemas atencionales. En adolescentes se manifiesta con somnolencia diurna, como no despertar para ir a la escuela, dormirse en el bus o en clase (Dahl, 1995, 1998; Bhargava, 2011).

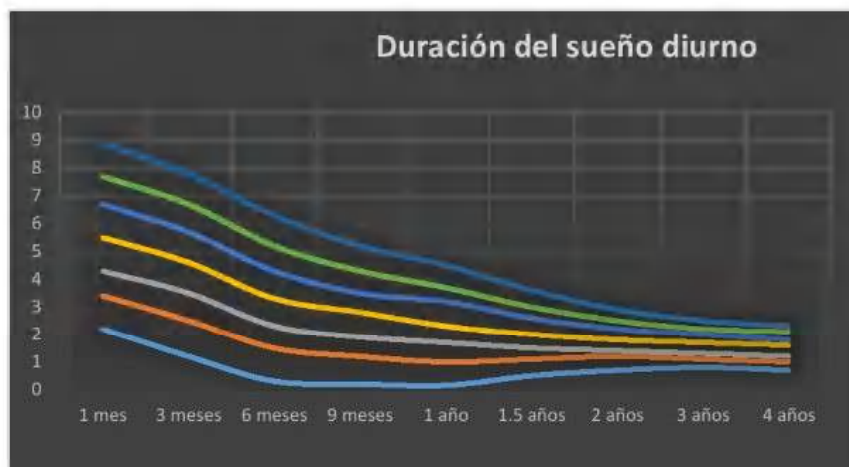
Es importante tener en consideración las variaciones individuales y culturales en los patrones y necesidades de sueño y los efectos sobre la funcionalidad diaria, el impacto que esto genera en el entorno familiar y el

estrés que provoca sobre los padres. Cuando estos problemas se abordan, generalmente se resuelven en un lapso de 3 semanas usando intervenciones conductuales, pero si no, pueden persistir por más de 3 años. Por estas consideraciones es importante el adecuado abordaje y tratamiento.

Arquitectura de sueño:

Las características del sueño varían acorde a la edad. Estos cambios son importantes desde el nacimiento hasta la adolescencia (ver la figura 13.1). La habilidad para dormir toda la noche no se logra sino hasta los 3 a 6 meses de edad. La cantidad de horas de sueño es mayor al nacimiento y se reduce conforme se va alcanzando la madurez cerebral. Inclusive al nacimiento, ésta varía según la edad gestacional (Volpe, 2001).

Así, en un rango de 24 horas, un neonato duerme entre 16 y 20 horas, su sueño es fragmentado y no tiene un patrón determinado. Del mes de vida al año esta cantidad se reduce a 13 a 15 horas por día, siendo en el segundo semestre que el sueño se cicla, durmiendo más por la noche y estando alerta más tiempo durante el día. En pre-escolares, del segundo al quinto año de vida los niños duermen de 11 a 12 horas, en este periodo aún persisten ciclos de sueño diurno y el niño dormirá de una a dos siestas de 1 a 2 horas de duración, durmiendo de 6 horas el primer año a 2 horas a los 4 años (ver figura 13.2). En la edad escolar, de los 6 a los 12 años de edad, las siestas han desaparecido y la cantidad de sueño está entre 10 y 11 horas diarias. Los adolescentes de 13 a 18 años necesitan aproximadamente 9 horas de sueño. Siendo en la vida adulta que la persona duerme en promedio 8 horas (Glottzbach, 1994; Iglowstein et al, 2003; Rivkees, 2003; Bhargava, 2011; Weisman et al, 2011).



de los 6 a los 12 años de edad, las siestas han desaparecido y la cantidad de sueño está entre 10 y 11 horas diarias. Los adolescentes de 13 a 18 años necesitan aproximadamente 9 horas de sueño. Siendo en la vida adulta que la persona duerme en promedio 8 horas (Glottzbach, 1994; Iglowstein et al, 2003; Rivkees, 2003; Bhargava, 2011; Weisman et al, 2011).

Figura 13.2 Percentiles de duración de sueño diurno en preescolares, tomado de Iglowstein et al, 2003.

Clasificación:

La ICSD-3 de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, 2014) proporciona los lineamientos diagnósticos de los trastornos del sueño tanto en niños como en adultos. Es importante resaltar que los problemas en el niño difieren del adulto en frecuencia, causas y consecuencias. Se debe considerar los patrones de sueño y las necesidades individuales, así como la influencia cultural. Los problemas más frecuentes tienen referencia al hábito y dependen más de los padres que del niño.

Según la nueva clasificación, los problemas de sueño se dividen en:

- Insomnio
- Trastornos del ritmo circadiano
- Trastornos centrales de hipersomnolencia
- Trastornos relacionados con la respiración
- Trastornos de movimiento y sueño
- Parasomnias
- Otros trastornos de sueño

El insomnio es tal vez la causa más frecuente de consulta por problemas de sueño en la niñez, se estima que ocurre entre un 10 y un 30%, dependiendo de la definición utilizada (AASM, 2014). Determinar si hay alteraciones en el patrón de sueño en infantes o preescolares es muy complicado por la amplia variabilidad. Como se muestra en la figura 1, al mes de vida las horas de sueño en un rango normal pueden variar de 9

a 19 horas, a los 9 meses entre 10 y 18 horas, siendo hasta el año de vida que el sueño se estructura de mejor manera. La mayoría de los recién nacidos y los infantes tienen periodos de sueño fragmentados de 2 a 4 horas, distribuidos de forma más o menos homogénea durante el día y la noche, debido a las características de alimentación de esta etapa, por lo que los frecuentes despertares nocturnos son considerados normales.

La regulación de los mecanismos circadianos se fortalecen con el crecimiento y se consolidan con las características ambientales y conductuales. Así gradualmente el sueño se hace predominantemente nocturno y los periodos de sueño diurno van disminuyendo. Aunque la mayoría de niños consolidan este patrón a lo largo del primer año, un 10% no lo lograrán hasta los 12 meses de vida (Iglowstein *et al*, 2003). Despertares frecuentes por la noche durante cortos periodos persisten como un fenómeno normal en infantes y preescolares. Los despertares se consideran anormales cuando son desproporcionadamente frecuentes, prolongados o disruptivos para la edad del niño. Se considera que estos problemas afectan al 20% de los infantes y preescolares (Ramchandani *et al*, 2000; Hoban, 2013).

Tabla 13.1.: Criterios diagnósticos de insomnio conductual en niños.

Los criterios A-F deben estar presentes.

- A. El paciente reporta, o los padres o cuidadores observan, uno o más de los siguientes:
1. Dificultad para iniciar el sueño.
 2. Dificultad para mantener el sueño.
 3. Despertar antes de lo deseado.
 4. Resistencia para ir a la cama a la hora apropiada.
 5. Dificultad para dormir sin la intervención de los padres o cuidadores.
- B. El paciente reporta, o los padres o cuidadores observan, uno o más de las dificultades relacionadas con la hora de dormir:
1. Fatiga/malestar.
 2. Deterioro de la atención, concentración o memoria.
 3. Deterioro social, familiar, ocupacional o en desempeño académico.
 4. Alteración del estado de ánimo/irritabilidad.
 5. Somnolencia diurna.
 6. Problemas conductuales /ej.: Hiperactividad, impulsividad, agresividad).
 7. Disminución en la motivación/energía/iniciativa.
 8. Predisposición a errores/accidentes
 9. Preocupación o insatisfacción acerca del sueño.
- C. Las quejas reportadas sueño/despertar no pueden ser explicadas únicamente por una oportunidad inadecuada (ej.: Tiempo insuficiente asignado para el sueño) o circunstancias inadecuadas (el.: El ambiente es seguro, oscuro, silencioso y confortable) para dormir.
- D. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados ocurren al menos tres veces por semana.
- E. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados han estado presentes por al menos tres meses.
- F. Las dificultades de sueño/despertar no son mejor explicadas por otro trastorno del sueño.

Tomado de: AASM, 2014.

Trastorno de Insomnio Crónico:

La característica esencial de este diagnóstico es la dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo, también llamado insomnio primario, secundario, comórbido, conductual de la infancia o trastorno de sueño por establecimiento de límites.

Estas dificultades para iniciar o mantener el sueño, así como para despertar temprano se ven en todas las edades. Debido a que los niños durante los primeros 3 a 6 meses de vida despiertan periódicamente, este grupo no se incluye en este diagnóstico. El insomnio del niño puede afectar el sueño de los padres y verse reflejado durante el día. Los problemas maritales pueden empeorar y los padres pueden desarrollar sentimientos negativos a los niños que repetidamente interrumpen su sueño. De los tipos de insomnio, los asociados a resistencia para dormir y establecimiento de límites son más comúnmente vistos en niños.

Tipo asociación con el inicio del sueño:

Este problema se presenta con despertares frecuentes con un niño que depende de un específico estímulo del cuidador (ritual) para volver a dormir. Estos estímulos pueden ser que se le cargue, se le arrulle o la necesidad de un objeto específico. Esto es muy frecuente en niños pequeños y se considera un problema si su ausencia retrasa considerablemente el inicio del sueño o si es necesaria la presencia del cuidador para restaurar el sueño.

Se relacionan a dormir junto al bebe, alimentación durante la noche o a condiciones médicas.

En preescolares la ansiedad de la separación se puede manifestar con despertares frecuentes.

Los despertares pueden ser fomentados por el temperamento del niño o por la pobre interacción padre-hijo.

El manejo se enfoca en establecer adecuadas rutinas a la hora de dormir. Es crucial para el éxito del proyecto que éste sea adaptado a las necesidades propias del niño y la familia. Los padres deben ser aconsejados de cómo desarrollar adecuadas rutinas de sueño. La habitación debe estar oscura, fresca y en silencio, porque éste es el mejor ambiente para dormir. Se explica a los padres que deben acostar al niño somnoliento pero despierto. El objetivo es que el niño aprenda a auto relajarse y vuelva a dormir fácilmente después de un despertar. El hábito se adquiere en las siguientes dos semanas. Como los cambios bruscos no son aceptados fácilmente por los padres, se debe discutir con estos sobre cómo enseñar a los hijos a dormir de forma independiente y como deben separarse de este proceso gradualmente (Hoban, 2013).

Tipo establecimiento de límites:

El rehusarse a ir a dormir caracteriza a un pobre establecimiento de límites. El preescolar no responde a la orden de los padres para ir a la cama y una vez allí demanda la atención de los padres, lo que retrasa el inicio del sueño. Los problemas por falta de límites típicamente se presentan después de los 2 años cuando el niño duerme en una cama o es capaz de salirse de la cuna.

El manejo es similar al anterior, es importante tener una rutina consistente. Establecer un horario adecuado que permita al niño dormir suficiente cantidad de horas. Los padres deben establecer reglas claras para dormir y es crucial ser persistente con las nuevas reglas. No es razonable permitir al niño que duerma en cama de los padres durante el fin de semana. El niño que abandona su cama debe ser retornado gentilmente pero con firmeza. Los padres deben reforzar positivamente la respuesta del niño a los modificadores de conducta (Hoban, 2013).

Trastornos del ciclo circadiano

El Síndrome del retraso del ciclo de sueño es común en adolescentes y adultos jóvenes, con una prevalencia de 7 a 16% (Hoban, 2013). Esta condición está caracterizada por un retardo habitualmente de 2 horas o más, en los patrones de sueño/despertar en las horas convencionales. El problema es más por tiempos que por calidad de sueño.

Tabla 13.2.: Criterios diagnósticos del trastorno del ciclo circadiano, retraso del ciclo de sueño.

- A. Hay un retraso en el ciclo del período de mayor sueño en relación a la hora deseada de dormir y despertar. Es manifestado por una queja crónica o recurrente para conciliar el sueño en las horas convencionales asociado a la incapacidad de despertar a la hora deseada o socialmente aceptada.
 - B. Cuando se le permite elegir sus horarios de sueño, el paciente muestra una calidad y cantidad normal de sueño para la edad. Mantiene un ciclo retrasado pero estable de sueño en 24 horas.
 - C. Un registro de sueño y la actigrafía (incluyendo el diario de sueño) por lo menos 7 días demuestran un retraso constante de la hora de dormir de acuerdo a las horas habituales. **NOTA:** además hay un retraso en otros ritmos circadianos, tales como ritmo de la temperatura corporal o ciclos de la melatonina.
 - D. Las alteraciones del sueño no son explicadas por otra causa médica o neurológica, uso de medicamentos o sustancias.
-

Tomado de AASM, 2014

La mayoría de personas que padecen este problema refieren un óptimo funcionamiento por las tardes y noches incluso tarde por la noche, esto puede ser tanto como hasta 2 horas. Se ha encontrado una relación familiar de hasta 40% y se han encontrado polimorfismos en el gen *per3* (Hoban, 2013).

Los mecanismos fisiopatológicos permanecen desconocidos (Hoban, 2013). Los pacientes que padecen este desorden tienen una relación anormal entre su ritmo circadiano endógeno y los procesos homeopáticos que regulan el sueño y despertar. Un registro de sueño es útil para demostrar las alteraciones de sueño.

La polisomnografía (PSG) no es un estudio rutinario para este tipo de pacientes a menos que se asocie a problemas respiratorios. El abordaje psicológico es importante porque este síndrome se asocia a depresión, ansiedad, rechazo o miedo escolar.



REGISTRO DE SUEÑO: Por favor llene este formulario para el día y noche previos, no más de 3 horas después de despertar. Esta información puede ser un estimado cuando sea necesario. Este registro de sueño lo provee la Fundación Nacional de Sueño, www.sleepfoundation.org

NOMBRE: _____

SEMANA: _____

Día	Domingo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado
1. Durmió siesta?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
a. Cuánto tiempo?	_____ min	_____ min	_____ min	_____ min	_____ min	_____ min	_____ min
b. A qué hora?	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
1. Tomó cualquier tipo de cafeína después de las 6pm?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
1. Tomó alcohol después de las 6pm?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
1. Usó nicotina después de la 6pm?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
1. Hizo ejercicio?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
1. Cenó una comida pesada después de las 6pm?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
1. Toma algún medicamento para dormir?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
a. Qué medicamento?	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
b. Cuanto?	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
c. A qué hora?	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
1. Está somnoliento durante el día?	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No	Sí No
Noche							
1. A qué hora apaga las luces para ir a dormir?							
1. A qué hora despierta?							
1. Cuántas horas durmió en total?							
1. Cuántas veces se despertó por la noche?							
1. Califique la calidad de su sueño: 1= mala, 5= excelente							
1. Siente que durmió lo suficiente?							

Cafeína = café, té, bebida carbonatada, chocolate, bebidas energizantes, ciertos medicamentos.

Figura 13.3: Registro de sueño recomendado por la Fundación Nacional de Sueño de Estados Unidos. www.sleepfoundation.org

El objetivo del tratamiento está en lograr horarios más convencionales o socialmente aceptados. Se basa en mejorar la higiene del sueño, abolir siestas o bebidas con cafeína y disminuir la luz ambiental por la noche. La terapia incluye restringir la televisión tarde en la noche, la televisión, computadoras y otros dispositivos deben ser retirados de la habitación. Se debe apagar el teléfono. Los tratamientos como la cronoterapia o la luminoterapia deben ser considerados con un especialista de sueño. Mucho del éxito depende del grado de motivación del paciente y la familia.

El mantenimiento del horario es extremadamente importante. Se le puede permitir al niño despertar tarde los fines de semana, siempre que esto no exceda de 2 horas de la hora esperada de despertar (Hoban, 2013).

Sueño excesivo durante el día

Los niños y adolescentes que duermen suficiente normalmente funcionan bien durante el día. La presencia de sueño persistente durante el día generalmente significa una de tres posibilidades:

1. Que el niño no duerme suficiente durante la noche.
2. Que el niño tiene un problema que afecta su calidad de sueño como apnea obstructiva de sueño.
3. Que el sueño o un problema médico puede causar somnolencia diurna en ausencia de problemas de sueño, como la narcolepsia, anemia o hipotiroidismo.

Narcolepsia:

La narcolepsia es un problema neurológico caracterizado por sueño excesivo y persistente durante el día, con anomalías en la fase MOR de sueño como cataplexia, parálisis de sueño y alucinaciones hipnagógicas. Los síntomas inician durante la niñez y persiste toda la vida, sin embargo el diagnóstico se hace frecuentemente hasta la vida adulta (Yoss & Daly, 1960; Kotagal *et al*, 1990). Durante los años 90, se inicia a publicar reportes de menores de 15 años con esta sintomatología. Young y Guilleminault establecieron la frecuencia en la segunda década de la vida (Young *et al*, 1988). Reportado la edad promedio de inicio de la hipersomnia a los 10 años. Además se ha descrito los efectos negativos más expresivos en este grupo

(Millman *et al*, 2005). Recientemente se sugiere que la fisiopatología involucra la depleción de un neuropéptido de hipocretina conocido como orexina. Su prevalencia es desconocida pero se estima que 4 a 10 por 10,000 personas en Estados Unidos padecen este problema (Young *et al*, 1988).

Los síntomas de la narcolepsia reflejan el componente del sueño MOR, especialmente la pérdida del tono muscular y la extrema actividad de la corteza que se refleja en sueños vividos. Pueden tener ataques de sueño donde se duermen de forma inapropiada. Presentan cataplexia que es la pérdida súbita del tono frecuentemente precipitada por emociones como risa o enojo, a veces tan severa que hace caer al paciente pensando en un síncope como posible causa, si se les deja evolucionar, el paciente entra en un sueño MOR. Además presentan alucinaciones hipnagógicas, estas pueden estar presentes en otros problemas. Pocos pacientes presentan los cuatro síntomas en su cuadro. La presencia de cataplexia hace diagnóstico de narcolepsia. Sin embargo a estos paciente se debe realizar tanto una PSG como un estudio de latencias múltiples de sueño, para descartar otras causas de somnolencia diurna (Millman *et al*, 2005; Hoban, 2013).

El tratamiento incluye estimulantes como metilfenidato para disminuir la somnolencia diurna, agentes que promuevan el despertar como modafinilo, o supresores del sueño MOR como los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de recaptura de serotonina para prevenir la cataplexia, para esto también se dispone del oxibato de sodio.

Se usa el término hipersomnia idiopática para los pacientes que presentan somnolencia diurna sin causa aparente pero no tienen cataplexia.

Tabla 13.3: Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la AOS

1. Todos los niños que roncan deben ser evaluados.
2. Los pacientes complicados o de alto riesgo deben ser referidos a un especialista. Estos pacientes incluyen anomalías craneo-faciales, síndromes genéticos, trastornos neuro-musculares, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de células falciformes y síndromes de hiperventilación central.
3. Se debe realizar una evaluación completa. La historia y el examen físico no distingue el ronquido primario de la AOS. La evaluación diagnóstica de elección es la PSG.
4. La adeno-amigdalectomía es la primera línea de tratamiento para la mayoría de los niños. La presión positiva continua (CPAP) es una opción en los pacientes no quirúrgicos o los que no tienen una respuesta aceptable a la cirugía.
5. Los pacientes de riesgo deben ser monitorizados en una unidad postoperatoria.
6. Los pacientes deben ser reevaluados postoperatoriamente para determinar si se requiere un tratamiento adicional. Deben tener un seguimiento clínico y los de riesgo deben realizarse una PSG postoperatoria (*American Academy of Pediatrics*, 2002).

Apnea Obstructiva de Sueño (AOS)

La AOS se caracteriza por la obstrucción parcial o total de las vías aéreas superiores que conduce a apnea obstructiva o hipopnea, que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y se asocia a hipoventilación o desaturación de la oxihemoglobina. Debe distinguirse del ronquido primario, que es un ronquido sin obstrucción o cambios en la oxigenación.

La prevalencia oscila entre 2 y 4% en niños sanos. Puede ocurrir a cualquier edad pero es más frecuente en preescolares y adolescentes sin predominio de sexo (Bhargava, 2011; Hoban, 2013).

Usualmente hay historia familiar del problema, aunque no se ha establecido una relación genética o ambiental.

La fisiopatología del problema en niños es desconocida. Parece haber una combinación de disminución del diámetro de la vía aérea superior y una hipotonía del área. El primer factor pre-disponible es la hipertrofia de amígdalas, aun-

que el tamaño de las amígdalas y adenoides no predicen el problema. La obesidad parece ser un factor de riesgo. Otros niños en riesgo presentan anomalías craneo-faciales como defectos de la línea media o micrognatia asociados a hipotonía. Entre estos pacientes hay niños con síndrome de Down, enfermedades neuromusculares y parálisis cerebral. El diagnóstico y tratamiento temprano es importante pues este problema se asocia a cor pulmonale, hipertensión pulmonar, hipertensión sistémica así como problemas conductuales o de aprendizaje, como déficit de atención con hiperactividad (Bhargava, 2011).

Los síntomas son similares a los de los adultos, con ronquido o respiración ruidosa durante el sueño que puede ser leve o intermitente. Otros signos comunes son respiración por la boca y la diaforesis. Pausas dramáticas de la respiración se observan solo en niños con problemas severos, es más común observar solamente obstrucción parcial sostenida o intermitente.

En abril de 2002 la Academia Americana de Pediatría reconoció el impacto de la AOS en los niños y postuló las guías con recomendaciones basadas en la evidencia (Ver tabla 13.3) (American Academy of Pediatrics, 2002).

Trastorno de movimientos periódicos de las piernas (TMPP):

Como sucede con la narcolepsia, el Síndrome de piernas inquietas (SPI) originalmente descrito en adultos tiene su presentación en la niñez, este y el síndrome de movimientos periódicos de las piernas tienen muchos síntomas en común por lo que es muy difícil distinguirlos (Khatwa & Kothare, 2010).

El SPI es un trastorno primario del sistema sensorio-motor en el sistema nervioso central, caracterizado por la necesidad de mover las extremidades acompañado por una sensación desagradable, que se hace más evidente por la noche. Algunos pacientes refieren parestesias, mientras otros solo manifiestan la necesidad urgente de mover las piernas, en los niños se presenta como inquietud o nerviosismo (Blum & Mason, 2007; Picchietti *et al*, 2007; Khatwa & Kothare, 2010). Los síntomas aparecen a la hora de dormir e interfieren con el inicio del sueño, por lo que pueden ser confundidos con resistencia para dormir o problema de establecimiento de límites.

El movimiento periódico de las piernas durante el sueño MPPS fue descrito por primera vez por Symonds (1953) como una epilepsia mioclónica nocturna, caracterizado por contracciones cortas, bruscas y estereotipadas de las extremidades que ocurren durante el sueño. Se manifiestan más en las piernas, pies o dedos que en las extremidades superiores. El movimiento típico es extensión del primer artejo con dorsi-flexión del pie. Puede estar relacionado con un despertar, lo que ocasiona sueño fraccionado. Los niños no están conscientes del movimiento, este generalmente es referido por los padres. Si el MPP es asociado a sueño fragmentado y alteraciones en la función diurna se le llama trastorno de movimiento periódico de las piernas (TMPP) (Khatwa & Kothare, 2010).

Tabla 13.4: Criterios diagnósticos para MPPS

- A. La PSG muestra movimientos de las extremidades, repetitivos y estereotipados que son:
 - a. De 0.5 a 5 segundos de duración.
 - b. La amplitud es $\geq 25\%$ del movimiento de dorsiflexión del pie durante la calibración.
 - c. Se presentan en secuencia de 4 o más movimientos.
 - d. Separados por intervalos > 5 seg (medido del inicio del movimiento) y < 90 seg. (20-40s)
- B. El índice diagnóstico excede de 5 movimientos por hora en niños y 15 en la mayoría de adultos.
- C. Hay un trastorno de sueño o la queja de fatiga diurna. Nota: si el MPPS está presente será documentado durante la PSG, pero este no es suficiente criterio para diagnóstico de TMPP.
- D. El MPPS no es explicado por otro trastorno de sueño, condición médica o neurológica, trastorno mental, uso de medicamentos o sustancias.

Tomado de AASM, 2014.

Mientras que el MPPS es un simple hallazgo polisomnográfico, el TMPP es un síndrome clínico. No todos los niños con MPPS tienen TMPP. El 80% de pacientes con SPI tienen MPPS, sin embargo la mayoría de niños con MPPS no experimentan el SPI. El MPPS es considerado un soporte diagnóstico en adultos y un criterio importante en niños con SPI (Blum & Mason, 2007; Picchietti *et al*, 2007; Khatwa & Kothare, 2010).

El MPPS se considera 4 a 11% de la población general y aumenta con la edad a un 25-58% en la tercera edad. No hay diferencia entre sexos. Picchietti (Picchietti & Walters, 1999) fue el primero en reportar el MPPS en niños y adolescentes. Se considera una prevalencia de 5-25% en MPPS con una frecuencia mayor a 5/hora (Martínez & Guilleminault, 2004).

El TMPP se puede manifestar con síntomas inespecíficos como sueño intranquilo, dolores de crecimiento, despertares frecuentes e hiperactividad diurna.

El diagnóstico del SPI se basa en criterios clínicos, el MPPS necesita ser documentado por PSG.

El objetivo del tratamiento se basa en una buena higiene de sueño. Se debe suplementar con hierro a los niños que tengan una ferritina menor a 50ng/ml.

El tratamiento farmacológico está indicado en los casos moderados a severos de SPI y TDDP que no responden a las medidas básicas. Ninguno de los medicamentos está autorizado por el FDA para uso en niños y estos deben ser referidos a un especialista de sueño para ser tratados.

Tabla 13.5 Criterios diagnósticos de síndrome de piernas inquietas (SPI) en mayores de 12 años.

- A. El paciente reporta la necesidad urgente de mover las piernas, usualmente acompañada de incomodidad o una sensación desagradable en las piernas.
- B. La sensación de urgencia de moverse o la sensación desagradable inicia o empeora durante periodos de inactividad, tales como sentarse o acostarse.
- C. La urgencia o sensación mejoran parcial o totalmente al moverse (como caminar y estirarse) y se mantiene mientras se mantiene la actividad.
- D. La urgencia de moverse o sensación desagradable empeoran u ocurren solo durante la noche.
- E. El problema no es explicado por otro trastorno del sueño, trastorno médico o neurológico, trastorno mental, uso de medicamentos o sustancias.

Criterios diagnósticos de síndrome de piernas inquietas (SPI) en pacientes pediátricos (2 a 12 años).

A sola o B y C juntas satisfacen los criterios.

- A. El niño llena todos los criterios de SPI para adultos y describe con sus propias palabras la sensación desagradable (duelen las piernas, arde, hace cosquillas, una araña, quiero correr). Estas descripciones encajan con:
 - a. Urgencia de mover las piernas.
 - b. La urgencia de moverse inicia o empeora al sentarse o acostarse.
 - c. La urgencia de moverse mejora parcial o totalmente al moverse.
 - d. La urgencia de moverse empeora o solo ocurre durante la noche.
- B. El niño llena los criterios del inciso anterior pero no describe la molestia.
- C. Tiene 2 ó 3 criterios de soporte:
 - a. Trastorno de sueño para la edad.
 - b. Padres o familiares cercanos con diagnóstico de SPI.
 - c. El niño tiene PSG con un índice de movimiento mayor de 5 por hora.

Tomado de AASM, 2014

Tabla 13.6: Criterios diagnósticos: terrores nocturnos

- A. Un episodio súbito de terror que ocurre durante el sueño, usualmente iniciado por llanto o un grito que se acompaña de manifestaciones autonómicas y conductuales de miedo intenso.
- B. Al menos una de las siguientes características está presente:
 - a. Dificultad para despertar al niño.
 - b. Confusión mental cuando se despierta del episodio.
 - c. Amnesia del evento, completa o parcial.
 - d. Comportamientos peligrosos o potencialmente peligrosos.
- C. El problema no es explicado por otro trastorno de sueño, trastorno médico o neurológico, trastorno mental, uso de medicamentos o sustancias.

Tomado de AASM, 2014.

Los agentes dopaminérgicos son la primera línea de tratamiento, pues son los que tienen mejor respuesta. Otros medicamentos como clonacepam o gabapentina han sido propuestos (Blum & Mason, 2007; Martínez & Guilleminault, 2004; Khatwa & Kothare, 2010).

Diagnóstico y tratamiento de las parasomnias

Las parasomnias son eventos físicos indeseables que ocurren en la transición de alerta-sueño, durante el sueño MOR o al despertar.

Trastornos asociados al despertar

Terrores nocturnos:

Son despertares del sueño profundo, generalmente durante el primer tercio del tiempo de sueño, asociados a manifestaciones conductuales de temor intenso. Hay descarga exagerada del sistema autonómico con taquicardia, taquipnea, rubor, diaforesis e incremento en el tono muscular. El niño es encontrado sentado en su cama y no responde, si despierta está confundido y desorientado, hay vocalización. Hay amnesia del evento cuando el niño es interrogado al día siguiente. La prevalencia varía de 1 a 6.5% en la infancia y una prevalencia de 2.5 de los 15 años en adelante. Usualmente se ven entre los 4 y 12 años (Guilleminault, 2003; Bhargava, 2011).

Posiblemente hay un origen genético en el problema, usualmente hay historia de terrores nocturnos en uno de los padres. Se puede asociar a somnambulismo.

El diagnóstico se basa en la historia.

La PSG no está indicada de rutina, pero puede ser útil para distinguirlo de crisis epilépticas parciales complejas o del lóbulo frontal.

El manejo se enfoca primero en educación a los padres. Estos deben estar informados de la naturaleza auto limitante de los episodios. La mayoría de los niños resuelve durante la pubertad, debido a la disminución de sueño profundo o de ondas lentas.

Se usan despertares programados en niños que tienen episodios muy seguidos. Los padres identifican la hora de los eventos y despiertan al niño 15 a 30 minutos antes de la hora del episodio. Esto se puede hacer de 2 a 4 semanas hasta que los episodios dejen de ocurrir y repetirlo si recurren.

El uso de benzodiazepinas de vida media corta se puede considerar en niños con frecuentes episodios severos con excesiva violencia que pone al niño en riesgo de lastimarse. El tratamiento se usa por 3 a 6 semanas hasta que los episodios cesen por completo.

Las benzodiazepinas deben ser discontinuadas gradualmente, una interrupción brusca puede producir un efecto de rebote (Bhargava, 2011).

Sonambulismo:

Consiste en una serie de comportamientos complejos que están relacionados con despertar del sueño profundo y culminan en caminar con un estado alterado de la conciencia. El niño sonámbulo parece confuso y ocasionalmente agitado. Los ojos generalmente están abiertos durante el episodio. Los niños ejecutan actos bizarros tales como orinarse en lugares inapropiados o salir de casa. Entre 15 a 40% de los niños tienen un episodio de sonambulismo, al menos una vez. La prevalencia es de 3 a 5% con un pico de incidencia entre 4 y 8 años y puede haber historia familiar. Privación de sueño, AOS o fiebre pueden ser desencadenantes (Bhargava, 2011; Guilleminault, 2003).

El diagnóstico es por historia.

La PSG es útil si hay síntomas asociados, como ronquido o insomnio, típicamente puede demostrar el despertar en sueño profundo.

El tratamiento se enfoca en proteger al niño. La habitación debe ser segura y no estar cerca de las gradas. Se puede colocar alarmas en la puerta de la habitación para alertar a los padres que el niño está caminando. Se debe explicar a los padres que este problema no se relaciona con psicopatología. Se debe mantener una adecuada higiene de sueño con horarios regulares. En niños con historia de episodios frecuentes o lesiones, se debe considerar el uso de benzodiazepinas por 3 a 6 meses. La mayoría resuelven en la pubertad (Bhargava, 2011; Guilleminault, 2003).

Trastornos asociados al sueño MOR

Pesadillas:

Son caracterizadas por sueños alterados durante el sueño MOR, en la segunda mitad del ciclo de sueño asociados a despertares. Hay ansiedad importante y dificultad para volver a dormir debido a que se presenta en niños que no pueden distinguir entre un sueño y la realidad. Aproximadamente del 10 al 50% de los niños entre los 3 y 5 años presentan pesadillas lo suficientemente importantes para causar problemas de sueño a ellos y sus padres. Pueden ser precipitados por estrés o eventos traumáticos. También se asocian a privación de sueño, trastornos de ansiedad y medicamentos. El pico de presentación es entre 6 y 10 años y luego disminuye (Bhargava, 2011).

Se debe investigar la frecuencia y severidad de las pesadillas pues crisis severas se relacionan con psicopatología. Se distinguen de los terrores nocturnos por la hora de presentación y porque los niños no presentan confusión, recuerdan el evento y pueden contarlo.

Tabla 13.7: Criterios diagnósticos de sonambulismo.

- A. La deambulación ocurre durante el sueño.
- B. Se demuestra persistencia de sueño, estado alterado de la conciencia o juicio alterado durante la deambulación o al menos uno de los siguientes:
 - a. Dificultad para despertar a la persona.
 - b. Confusión mental cuando se despierta del episodio.
 - c. Amnesia del episodio, parcial o total.
 - d. Conductas rutinarias en tiempos inapropiados.
 - e. Comportamientos inapropiados.
 - f. Comportamientos peligrosos o potencialmente peligrosos.
- C. El problema no es explicado por otro trastorno del sueño, condición médica o neurológica, trastorno mental, uso de medicamentos o sustancias.

Tomado de AASM, 2014.

Tabla 13.8: Criterios diagnósticos de pesadillas.

- A. Episodios recurrentes de despertar por un sueño perturbador, usualmente presenta miedo o ansiedad, pero también enojo, tristeza, disgusto y otras emociones.
- B. Hay un despertar completo, con poca confusión o desorientación, recuerda el sueño de forma inmediata y clara.
- C. Al menos una de las siguientes características está presente:
 - a. Dificultad para conciliar el sueño después del episodio
 - b. Ocurrencia de los episodios en la segunda mitad del periodo habitual de sueño.

Tomado de AASM, 2014.

El tratamiento se basa en mantener una adecuada higiene de sueño. Se debe abolir los episodios agresivos o sobre-estimulantes de televisión antes de dormir. Los niños responden bien a la confianza de los padres o al usar objetos como chamaras. Una luz tenue puede ser útil. Para los niños con muy disruptivos se debe considerar la referencia con el pediatra especialista en conducta y desarrollo. Los niños afectados responden bien a terapias de relajación o desensibilización sistémica [7].

Trastornos asociados con la transición vigilia-sueño

Somniloquia:

Es la emisión de palabras o sonidos durante el sueño, sin conciencia subjetiva del evento. Aunque es considerada la parasomnia más frecuente, la somniloquia raramente causa problemas o es motivo de consulta. La prevalencia se calcula en 84% en preescolares (Petit *et al*, 2007) y 56% en niños de 3 a 13 años (Laberge *et al*, 2000). Se asocia a estrés, pero es tan frecuente que se considera un fenómeno normal en niños, sin embargo se ha asociado frecuentemente a sonambulismo y terrores nocturnos, en cuyo caso el abordaje se hace sobre la parasomnia que genere más disfunción.

Mioclónias neonatales benignas del sueño:

La mioclonía es un signo clínico caracterizado por una contracción brusca, súbita y de corta duración, como un sobresalto. Se presentan en neonatos normales. Algunas veces los sobresaltos son rítmicos y se presentan durante el sueño tranquilo, desaparecen con el despertar. Presentan un encefalograma (EEG) normal y se resuelven alrededor de los 3 meses (Maurer *et al*, 2010).

Aparecen en la mayoría de los casos en los primeros 15 días de vida pero pueden aparecer un poco más tarde, mostrándose más expresivos durante la segunda quincena del primer mes y luego tienen a disminuir, resolviendo a los 3 meses en un 64%, para los 6 meses un 95%, sin embargo algunos casos (3%) pueden persistir incluso durante el segundo año de vida (Maurer *et al*, 2010).

Este problema no se considera patológico y se presenta en niños sanos, no se requiere de tratamiento, se debe educar a los padres para calmarlos y dejar que el problema se resuelva espontáneamente. Sin embargo se confunde fácilmente con mioclónias epilépticas, lo que hace que el médico inicie tratamiento con fenobarbital como anticonvulsivante, este es un barbitúrico, por lo tanto incrementa la latencia de sueño y empeora la expresión del problema, ante la duda el EEG es el método diagnóstico más eficiente.

Movimientos rítmicos del sueño:

Son movimientos rítmicos, repetitivos, estereotipados del tronco, cuello o cabeza que ocurren inmediatamente antes de dormir y se mantienen durante el sueño ligero. Se presenta en niños menores de 10 años, su pico de incidencia está entre los 9 y 18 meses de vida, siendo más expresivos durante el 2do y 3er año de vida (Petit *et al*, 2007). Se ha asociado a depresión materna. Esto se considera más como una auto-gratificación o auto-estimulación al inicio del sueño que está más relacionado problema de relación madre-hijo. No se ha visto relación con alteraciones en el patrón de sueño, por lo que no se requiere tratamiento.

Bruxismo:

Rechinar los dientes también es un fenómeno común en la infancia que tiene a incrementar entre los 2.5 y 6 años de vida (Maurer *et al*, 2010) y tiende a disminuir con el crecimiento hasta la adolescencia (Laberge *et al*, 2000). Está relacionado con ansiedad de separación, la ansiedad en general se asocia a bruxismo en adolescentes y adultos. El tratamiento está orientado a mejorar la higiene del sueño.

Enuresis:

Se define como micción involuntaria, recurrente durante el sueño que persiste más allá de la edad en la que hay madurez para controlarlo, en ausencia de otro trastorno urológico, médico o mental que lo justifique. El diagnóstico se debe hacer en niños de 5 años o mayores, ya que los 5 años es la edad en que se considera se debió alcanzar la madurez en el control de esfínteres. La prevalencia a los 5 años oscila entre 20 y 33%, con una predominancia en varones (Laberge *et al*, 2000; Maurer *et al*, 2010) la asociación con ansiedad no está del todo establecida.

Higiene de sueño

AYUDANDO A REGULAR EL SUEÑO (Orellana Ayala, 2014).

La mayoría de los problemas del sueño de los niños se relacionan con el diagnóstico de insomnio por hábitos incorrectos. Algunos otros niños presentan problemas de sueño como manifestaciones de ciertos problemas neurológicos.

Las medidas que inicialmente deben tomarse son sencillas pero puede resultar difícil de mantenerlas en el tiempo, sin embargo cuando estas son consistentes (es decir que se aplican en todo lugar) y se mantienen en el tiempo (independientemente de la fecha y además por larga duración) logran resultados regulando el sueño de los niños.

PRIMERO: Toda la familia debe participar en la rutina del sueño. No es posible que se pida al niño ir a dormir mientras el resto de la familia mantiene un patrón de actividad alto o normal. No es necesario que todos se acuesten, pero si es necesario que en casa se pueda crear un ambiente favorable al sueño:

- Apagar luces
- Disminuir el ruido
- Bajar la voz

SEGUNDO: La rutina de sueño implica un conjunto de actividades que se hacen cada día y todos los días. Si pueden recurrir a una agenda visual, es decir un programa de lo que se hará pero con imágenes y que se coloca en la pared a la vista del niño, los resultados son mejores.

TERCERO: Dos horas antes de ir a la cama disminuya el nivel de actividad y también evite actividades que estimulen mucho al niño. Es conveniente no ver televisión dentro de este período de preparación, las televisiones y otros aparatos electrónicos en la habitación tampoco son convenientes.

CUARTO: Los niños pueden ser muy sensibles a diferentes estímulos. Verifique que la habitación esté agradable en temperatura, con luces apagadas y sin ruidos (relojes, por ejemplo). Algunos niños se sienten más cómodos y concilian mejor el sueño en habitaciones pequeñas y utilizando sábanas adecuadas a la temperatura pero un poco pesadas y sin dibujos. Si el clima es muy caluroso adecúe la ropa de cama y el pijama a la temperatura.

QUINTO: Acompañe al niño hasta la cama y déjele en su cama. Puede permanecer inicialmente sentado en la cama, a los pocos días sentado en una silla próxima a la cama y posteriormente en una silla en la puerta de la habitación. Si despierta debe repetir el procedimiento otra vez.

SEXTO: Si tienen la costumbre (muy recomendable) de contar una historia en la noche procure que no sea una historia que estimule demasiado la fantasía o que pueda inducir miedos.

SÉPTIMO: Acostumbre a su hijo a utilizar la cama solamente para dormir. La cama no debe ser un lugar para jugar, hacer tareas o para irse castigado.

CUESTIONES GENERALES DEL SUEÑO

En general todos los niños deben dormir bien y es necesario aplicar todos los esfuerzos necesarios para que esto ocurra. ¿Por qué?

- a) Para que un evento al que hemos sido expuestos quede codificado en la memoria de largo plazo, es necesario el sueño adecuado. La capacidad de aprendizaje escolar se ve seriamente limitada cuando el sueño no es apropiado.
- b) El sueño de ondas lentas (N3), que es una etapa del sueño, es necesario para la consolidación de la memoria.
- c) El sueño REM, otra etapa del sueño, es necesario para el procesamiento de la memoria con componentes emocionales.
- d) El sueño inapropiado afecta los procesos adaptativos.
- e) Sueño de mala calidad se asocia a conductas no apropiadas (respuestas agresivas, por ejemplo).

En general, pareciera que el factor que más determina el buen impacto cognitivo del sueño es la arquitectura del mismo, es decir que siga la secuencia esperada de apareamiento y duración de sus diferentes etapas y sus ritmos propios durante la noche sin interrupción.

No hay forma de reparar la pérdida de sueño nocturno.

¿Qué verificar?

- a) ¿A qué hora se acuesta?
- b) ¿A qué hora se levanta?
- c) ¿Ronca o tiene respiración ruidosa?
- d) ¿Tiene dificultad para quedarse dormido?
- e) ¿Se despierta durante la noche?
- f) ¿Se mueve mucho al inicio del sueño? ¿Se mueve mucho durante toda la noche?
- g) ¿Se levanta cansado/a o descansado/a?
- h) ¿Se mantiene de mal humor durante el día, presenta respuestas inapropiadas o dificultades conductuales?

Dr. Carlos E. Orellana Ayala. UNEDgt

Capítulo 14

Sueño y epilepsia

Prof. Dr. Jorge Alfredo León Aldana.

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA).
7ª Calle "A" 1-62, Zona 10.
Guatemala, Guatemala



jleonald@yahoo.com.mx

Abreviaturas: AOS: Apnea obstructiva del sueño | CTCG: Crisis tónico-clónico generalizadas | EEG: Actividad electroencefalográfica, Electroencefalograma, Registro electroencefalográfico | EEPS: Escala de Somnolencia de Eppworth | EMJ: Epilepsia mioclónica juvenil | MOR: Fase de sueño de movimientos oculares rápidos | NMOR: Fase de sueño sin movimientos oculares rápidos

Introducción

La epilepsia y el sueño tienen una relación bidireccional compleja, las crisis epilépticas y las descargas inter-ictales pueden alterar el ciclo sueño/vigilia, de

la misma manera el sueño y sus distintos estadios pueden modificar la expresión ictal o inter-ictal de la epilepsia; algunos tipos de crisis suceden predominantemente en momentos específicos dentro del ciclo sueño/vigilia, esto puede orientar al diagnóstico del síndrome epiléptico o tipo de epilepsia ante la que estamos o puede ser utilizado con el propósito de obtener mejor información al realizar registros electroencefalográficos. La mayoría de crisis sin embargo suceden sin predominio de horario.

Los pacientes con epilepsia pueden quejarse de somnolencia diurna excesiva, alteración para iniciar y mantener el sueño o de la calidad del mismo, los mismos fármacos que utilizamos para el tratamiento de la epilepsia pueden causar alteración en la estructura del sueño.

El sueño puede ser dividido en una fase de movimientos oculares rápidos (MOR) y otra en la que no están presentes estos movimientos, llamada fase de no movimientos oculares rápidos (NMOR), los parámetros del EEG de cada una de ellas son distintivos, incluyen hallazgos electroencefalográficos, patrón respiratorio, movimientos oculares y datos electromiográficos; la fase NMOR puede dividirse a su vez en una etapa inicial de sueño superficial, N1 y N2, seguida de otra de sueño más profundo y predominio de actividad EEG lenta N3 (Shvarts & Chung, 2013).

En la parte inicial de la fase NMOR (N1 y N2) la característica del EEG es la presencia de husos de sueño y complejos K, entre otras cosas, estos representan la sincronización que existe en la actividad cerebral en esta fase, comandada por redes neuronales tálamo cortical. Esta actividad produce un bloqueo a los estímulos procedentes del exterior, dejando a la corteza cerebral aislada, esta sincronización favorece la propagación de la actividad epiléptica; en la fase MOR al igual que durante el estado de alerta la actividad cerebral es asincrónica, interrumpiendo la sincronía necesaria para la difusión de las descargas epilépticas; estas diferencias explicarían las características en la expresión ictal e inter ictal en los distintos estadios del ciclo sueño y vigilia (Shouse et al, 2008; Shvarts & Chung, 2013).

En este capítulo, luego de describir la prevalencia incrementada de los trastornos del sueño en pacientes con epilepsia, continuaremos describiendo las estructuras y mecanismos que son compartidos por la epilepsia y el sueño, luego trataremos las alteraciones que cada proceso le hace al otro y los efectos que el tratamiento, principalmente farmacológico, tiene sobre el ciclo sueño y vigilia, una breve descripción de algunas epilepsias en relación al sueño es incluida.

Prevalencia de trastornos de sueño en pacientes con epilepsia

Tabla 14.1 Porcentaje de alteración del sueño en pacientes con epilepsia.	Tipo de alteración en sueño y porcentaje con síntomas	Grupo control	Tamaño de la muestra	Autor	Como puede ser previsible, es difícil saber la prevalencia exacta de los trastornos de sueño relacionados a epilepsia, el ciclo de
	20% sueño diurno excesivo	7 %	117	Chen <i>et al</i> , 2011	
	28% alteración en EES	-	158	Malow <i>et al</i> , 1997	
	39% problemas con el sueño	19 %	486	De Weerd <i>et al</i> , 2004	
	30% problemas con el sueño	10 %			
	52% insomnio	38 %	100	Khatami <i>et al</i> , 2006	

* EES: Eppworth Sleepiness Scale (EES)

sueño y vigilia puede ser modificado por muchos factores, no todos relacionados a la epilepsia en sí misma o sus tratamientos, por otro lado el sueño es una función dinámica y no siempre es posible saber

cuándo se ha cruzado esa delgada línea que separa un sueño normal de uno alterado, solo aquellos trastornos que provoquen una disfunción suficiente o duren mucho tiempo serán reconocidos; por su parte el paciente generalmente no los reporta y el médico infrecuentemente pregunta sobre este tema; de cualquier modo distintos estudios han encontrado mayor prevalencia de trastornos de sueño en el paciente con epilepsia (vea la tabla 14.1); la cantidad podría ser hasta dos tercios de los pacientes con alguna queja sobre el sueño (Vaughn & Ali, 2012; Giorelli *et al*, 2013).

Tanto las epilepsias de inicio focal como generalizado tienen mayor asociación con fragmentación del sueño comparado con sujetos control, los pacientes con epilepsia refractaria tienen latencia del sueño prolongada, al igual que la latencia del sueño MOR, mayor número de despertares, menor cantidad de tiempo de sueño (340.4 minutos vs 450.3) y menor eficiencia de sueño (80.45% vs 95.45%) (Vaughn & Ali, 2012; Zanzmera *et al*, 2012), alteraciones respiratorias han sido bien documentadas en pacientes con epilepsia, Malow reportó aproximadamente un tercio de pacientes con epilepsia refractaria con índice apnea-hipopnea mayor de 5; 10% con movimientos periódicos de las piernas, teniendo más de 20 eventos por hora (Malow *et al*, 1997).

El empeoramiento en el control de crisis asociado a alteraciones del sueño, principalmente ante la presencia de AOS, así como el mejor control de crisis con el tratamiento de los trastornos del sueño y mejoramiento de higiene del sueño ha sido sugerido (Sonka *et al*, 2000; Vaughn & Ali, 2012).

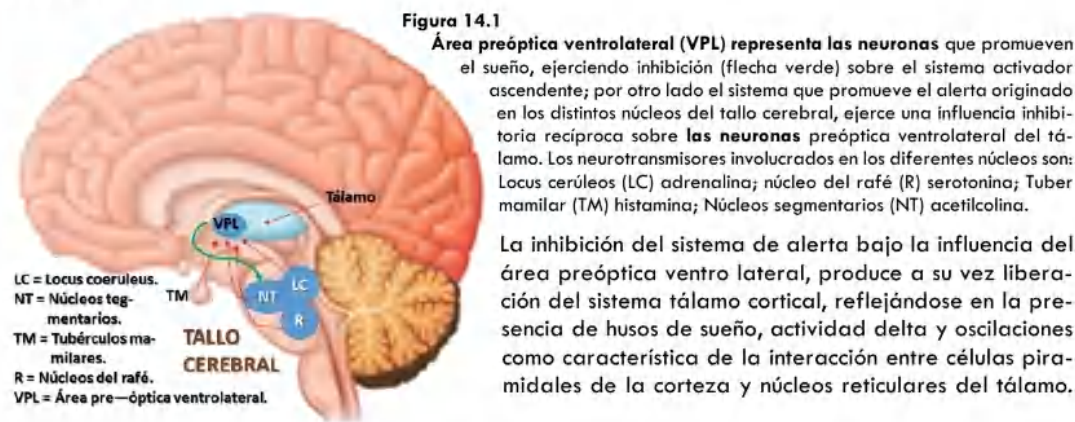
Anatomía, neuroquímica e interacción dinámica entre sueño y vigilia;

El concepto de la existencia de dos circuitos antagonistas que promovían el sueño y la vigilia fue concebido en los años 30, basado en los hallazgos de autopsias de las víctimas de la pandemia de encefalitis letárgica europea, también se propuso que la región del hipotálamo cercana al quiasma óptico debería promover el sueño, y la porción posterior del hipotálamo contener las neuronas que favorecían la vigilia.

Posteriormente el concepto del sistema activador ascendente que mantenía el alerta, en cerebros de animales y humanos, se hizo más claro, así como los transmisores involucrados fueron dilucidándose progresivamente.

Investigaciones posteriores mostraron que la porción preóptica ventrolateral envía impulsos gabaérgicos y galaninérgicos inhibitorios a los núcleos del tallo cerebral, lo cual produce a su vez inhibición de la vía ascendente del sistema activador y manteniendo este impulso a través del sueño NMOR, esto es el sustrato funcional del sistema que promueve el sueño en oposición a la función del sistema activador. Similarmente cuando las neuronas activadoras disparan a alta frecuencia durante el alerta, inhiben al núcleo ventrolateral, disminuyendo su influencia sobre los mismos núcleos del tallo cerebral, esta recíproca relación es aceptada como el “switch” que modula la alternabilidad entre el sueño y la vigilia (Steriade, 2003; Halász, 2013).

Durante la transición de alerta a sueño, inicialmente superficial y luego más profundo y durante el estadio de sueño no MOR (fase sin movimientos oculares rápidos) las neuronas tálamo corticales presentan cambios en su actividad eléctrica basal, caracterizada por incremento en la conductancia de membrana y periodos prolongados de hiperpolarización, esto provoca un fenómeno de deaferentación de la corteza, al evitar que los estímulos provenientes del exterior lleguen a la corteza (Shouse *et al*, 2008; Halász, 2013).



Durante el estado de alerta el sistema activador ascendente ejerce una inhibición tónica colinérgica sobre el sistema tálamo cortical, el tálamo funciona como relevo de los estímulos exteriores en su camino hacia diferentes zonas de la corteza cerebral y el EEG muestra actividad desincronizada. Cuando se inicia el sueño una cascada de eventos lleva al sistema tálamo cortical a un modo de funcionamiento de activación en brote, los núcleos reticulares del tálamo descargan brotes periódicos inhibitorios sobre los núcleos de relevo, esto se refleja sobre la corteza cerebral tanto como husos de sueño o como actividad delta dependiendo del nivel de polarización de las membranas de las células de relevo. La presencia de husos de sueño, complejos K y actividad delta con ritmos rápidos son el producto de interacción entre estructuras corticales y talámicas dentro del sistema (Halász, 2013).

RELACION ENTRE SUEÑO Y EPILEPSIA

Bases anatómicas y fisiológicas que son compartidas por los procesos que participan en el sueño y en la epilepsia:

Las redes neuronales que participan en mecanismos de alerta, sueño NMOR y sueño MOR también están involucradas en procesos fisiológicos que modifican la probabilidad de que una crisis ocurra, los dos efectos específicos más sobresalientes que determinan la propagación de una crisis son; el grado de sincronización de las descargas neuronales y la presencia o ausencia de tono muscular antigravitatorio (Foldvary-Schaefer, 2008; Shose *et al*, 2008).

El sueño NMOR representa un estado de sincronización electroencefalográfica y relativa preservación del tono muscular antigravitatorio. Actividad como los husos de sueño y complejos K son las manifestaciones de oscilaciones de sincronización neuronal cortico subcortical, lo que favorece la propagación de crisis durante este periodo. La preservación del tono muscular antigravitatorio permite la expresión de movimientos relacionados a las crisis.

El sueño MOR por el contrario está caracterizado por desincronización de la actividad EEG lo cual impide la propagación de crisis, y la ausencia de tono muscular bloquea la expresión clínica de las mismas (Foldvary-Schaefer, 2008).

El mecanismo por el cual el patrón de punta onda lenta que sucede en las epilepsias generalizadas, es el mismo que funciona durante el sueño no MOR, y se desarrolla opuesto al sistema de alerta y el sueño MOR; este mecanismo es caracterizado por descargas en brotes, en que las neuronas corticales y talámicas producen excitación alternando con inhibición en una alta sincronía. El marcapaso de inhibición ejecutado en las células talámicas de relevo son las neuronas reticulares del tálamo; un circuito complejo con múltiples neurotransmisores y propiedades de membrana especiales, en que intervienen las células piramidales corticales, talámicas de relevo y reticulares del tálamo que producen excitación e inhibición intermitente y recurrente, produciendo el característico patrón de punta onda lenta bilateral.

Hay una cercana relación entre el nivel de vigilia y la expresión de paroxismos de punta onda lenta, paroxismos espontáneos son promovidos por decremento transitorio del nivel de vigilia durante el estado de alerta, después de despertar, después de comer, durante periodos de tareas que son de poco interés y después de la privación de sueño; y son inhibidos por incrementos súbitos del alerta, despertar y estimulación experimental del sistema reticular activador. Situaciones vistas tanto en el sueño de ondas lentas como en los brotes de punta onda lenta bilaterales (Badawy *et al*, 2009; Seneviratne, 2012; Halász, 2013).

Efecto del sueño sobre las crisis epilépticas y la epilepsia

Antes del desarrollo del EEG los investigadores se enfocaban en la relación de las crisis con el ciclo circadiano,

Un estudio describe la ocurrencia de crisis en 850 pacientes institucionalizados de la siguiente manera; 21% teniendo crisis exclusivamente durante la noche, 42% únicamente durante el día y el restante 37% teniendo tanto en el día como la noche (Sonka *et al*, 2000), también se describe que el inicio del sueño y el despertar son los periodos de particular vulnerabilidad para que ocurran crisis, las crisis nocturnas ocurren más frecuentemente cerca del final del ciclo de sueño, y un poco menos frecuente una a dos horas después del inicio del sueño. Las crisis que ocurren durante el día se presentan predominantemente tempranamente en la mañana y al final de la tarde.

En los síndromes de epilepsia generalizada idiopática el predominio de ocurrencia de crisis es temprano en la mañana, luego de despertar, esto puede verse tanto en las crisis mioclónicas como en las tónicas clónicas generalizadas o clónico tónico clónicas y pueden ser precipitadas por privación de sueño y

haber despertado al paciente antes de la hora habitual; El síndrome de epilepsia generalizada idiopática con crisis generalizadas únicamente, debió su nombre anterior de gran mal del despertar, precisamente al predominio de ocurrencia de las crisis (Duron *et al*, 2005; Thomas *et al*, 2005).

La ocurrencia fue calculada en 44% durante el sueño, 33% al despertar y 23% ocurriendo al azar; en forma importante esto puede tener implicaciones etiológicas, ya que las crisis que sucedían al despertar eran improbables de tener una causa orgánica (solamente 10%) comparado con las que pueden suceder durante el sueño y a distinta horas, en donde una causa orgánica o sintomática puede ser encontrada en un porcentaje mayor (23 y 54 % respectivamente) (Foldvary-Schaefer, 2008).

Tabla 14.2. Epilepsias que pueden presentar crisis durante el sueño o el despertar.	Epilepsias con crisis relacionadas al sueño	Epilepsia focal benigna de la niñez con puntas centrotemporales. Epilepsia del lóbulo frontal. Epilepsia frontal autosómica dominante. Síndrome de Lennox-Gastaut.	Otros estudios han encontrado que el sueño parece activar las crisis frontales más que las temporales, crisis generalizadas secundariamente y focales tienden a ocurrir más frecuentemente durante el sueño (28%) comparado con el estado de alerta (18%), y crisis frontales tienden a no generalizar secundariamente durante el sueño
	Epilepsias con crisis al despertar	Epilepsia con punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas. Epilepsia mioclónica juvenil. Epilepsia de ausencias. Epilepsia generalizada con crisis generalizadas únicamente.	

(Foldvary-Schaefer, 2008).

El EEG el sueño y la epilepsia

En 1947 Gibbs y Gibbs fueron los primeros en realizar estudios electroencefalográficos en forma sistemática y reconocer el efecto del sueño sobre la actividad eléctrica cerebral que observaban en sus registros (Foldvary-Schaefer, 2008), también describieron un incremento en el porcentaje de pacientes con descargas epilépticas que ellos habían registrado al hacerlo durante el sueño.

Muchas publicaciones reportan la activación de descargas inter-ictales durante la fase no MOR del sueño en epilepsias focales, algunas sucediendo exclusivamente durante el sueño (Malow *et al*, 1997); la mayoría de reportes hablan de un incremento de actividad epiléptica durante el inicio del sueño, gradualmente incrementa en el sueño y ondas lentas y cae duran el sueño MOR, por debajo del nivel visto en alerta (Malow *et al*, 1997; Shouse *et al*, 2008; Halász, 2013) el campo de actividad de las descargas inter-ictales casi siempre se amplía durante la fase N-MOR, ipsilateral y aun contralateral; ocasionalmente acompañado por apareamiento de otras localizaciones. El campo tiende a ser más difuso en sueño de ondas lentas, comparado con somnolencia y a ser más reducido durante fase MOR (Malow *et al*, 2011).

En un estudio que incluyo pacientes pre-quirúrgicos con epilepsia del lóbulo temporal, comprobando la localización de la zona epileptogénica post-cirugía, mostró una localización más exacta de la zona epileptogénica primaria durante la fase MOR que durante el estado de alerta y mayor en alerta que en sueño de ondas lentas (Sammaritano *et al*, 1991).

Pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas también han mostrado diferencia en la actividad interictal dependiente del estado de alerta y sueño, estas usualmente se incrementan gradualmente desde el inicio del sueño no MOR, hasta el apareamiento del estadio de ondas lentas, disminuyendo bruscamente en sueño MOR, incrementándose nuevamente en la mañana luego de despertar. La morfología es también afectada, durante el sueño no MOR, las descargas de punta onda lenta son más desorganizadas, incrementan en amplitud y disminuyen en frecuencia, algunas veces con adición de poli puntas, la morfología en el sueño MOR es similar que en alerta (Seneiviratne, 2012).

El incremento en las descargas o el apareamiento de las mismas durante la somnolencia y sueño no MOR es un fenómeno reconocido en las epilepsias focales idiopáticas de la niñez, sobre todo en la epilepsia focal benigna de la niñez con puntas centro temporales (Dalla Bernardina *et al*, 2005; Fejerman *et al*, 2008a).

Efectos de la privación de sueño sobre las descargas interictales.

Casos de convulsiones en sujetos normales luego de privación prologadas de sueño han sido reportados, series en personal militar con privación de sueño han encontrado un significativo incremento en la incidencia de crisis comparado con sujetos similares sin privación. El registro de descargas inter-ictales en

estos mismo sujetos sin epilepsia también demostró un claro incremento (Foldvary-Schaefer, 2008). La aplicación de esta información en personas con epilepsia no es clara, pero la falta de sueño ha sido ampliamente reconocida como precipitante de crisis en la epilepsia, algunas formas de epilepsia tienen un riesgo mayor, la falta de sueño fue el factor relacionado a la recurrencia de crisis en paciente con epilepsia mioclónica juvenil en una serie de 107 pacientes (Dragostav *et al*, 2007).

La privación parcial de sueño ha sido menos estudiada y podría traer efectos similares sobre la activación de descargas inter-ictales y la precipitación de crisis clínicas, en la mayoría de centros utilizan la privación parcial de sueño antes de realizar registro electroencefalográficos.

Privación de sueño como maniobra de activación en estudios electroencefalográficos

Esta maniobra de activación ha sido ampliamente utilizada y en algunos centros la utilizan rutinariamente en los registros electroencefalográficos, poca evidencia hay acerca de su efectividad como activador de descargas interictales y no hay estudios que comparen con la privación total de sueño, en un estudio prospectivo incluyendo 200 niños con diagnóstico reciente de epilepsia y EEG normal, un estudio control con privación de sueño, limitando el sueño a 7 horas en niños de entre 3 a 10 años y 5 horas en adolescentes, registró descargas interictales en 35% de los casos (Foldvary-Schaefer, 2008).

Recomendaciones para realizar registros electroencefalográficos;

Las recomendaciones para la utilización de privación de sueño no son claras, se menciona una privación total, manteniéndose despierto por 24 horas antes de iniciar el estudio y registrando un periodo inicial de alerta seguido de un ciclo completo de registro de sueño, terminado el estudio en un periodo de alerta donde se realice foto estimulación e hiperventilación, es claro que este procedimiento podría ser realizado únicamente en adultos y es difícil e incomodo de ser realizado, la privación parcial podría ser más factible y posible de implementar en niños, no está claro si menos cantidad de sueño es más efectivo como activador, pero los registros prolongados son siempre recomendados (Foldvary-Schaefer, 2008).

La sociedad americana de neurofisiología recomienda que el registro de sueño deba ser tomado si es posible, sin exclusión del registro de alerta; refiere que hay evidencia considerable que información adicional puede ser obtenida al registrar durante la somnolencia y sueño. Pero no se hace referencia sobre la privación de sueño como maniobra de activación o de la cantidad de horas de sueño previo al registro (International Federation of Clinical Neurophysiology, 1999).

Es posible que no todas las formas de epilepsia respondan de la misma forma ante la cantidad de horas de abstinencia de sueño. En pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas puede ser igualmente efectivo el registro de sueño espontáneo o sueño luego de privación para obtener descargas inter ictales. Por otro lado el riesgo de causar crisis convulsivas, cluster de crisis o estado epiléptico debe ser sopesado antes de indicar privación de sueño, especial consideración debería tenerse la epilepsia del lóbulo frontal, antecedentes de estados epilépticos y otras formas de epilepsia con crisis frecuentes y de difícil control.

Breve resumen de epilepsias y síndromes epilépticos relacionados con el sueño

Epilepsias focales idiopáticas de la niñez,

Este es un término en que se hace referencia a un grupo de síndromes electroclínicos de la niñez que comparten algunas características en común, algunas veces son referidos también como epilepsias focales benignas de la niñez, aunque el termino benigno ha sido cuestionado ya que su significado no es claro, podría decirse que se refiere a que es de fácil tratamiento, o que tiene una evolución favorable, o que no implica alteración en otras áreas como aspectos cognitivos y del comportamiento y sabemos que si bien es cierto un porcentaje alto de pacientes cursarán con pocas crisis y al final el cuadro se resolverá en forma completa y sin secuelas, esto no es la regla; cada vez más reportes mencionan las formas atípicas de evolución con persistencia de crisis, incluso empeoramiento con algunos fármacos y efectos sobre el aprendizaje y el comportamiento (Dalla Bernardina *et al*, 2005; Fejerman *et al*, 2008a).

Las formas típicas con buena evolución comparten las siguientes características; evaluación neurológica normal, inteligencia normal, estudios de neuroimagen normales, historia familiar de epilepsia principalmente formas idiopáticas benignas, una forma única de crisis con manifestaciones estereotipadas, frecuentemente relacionadas al sueño, las crisis son fácilmente controlables con fármacos antiepilépticos, e inicio edad relacionado raramente antes de los 3 años o después de los 16 y con resolución espontánea con la edad; el EEG incluye actividad de base normal, puntas con morfología y localización característica con activación durante el sueño NMOR (Camfield & Camfield, 2002; Halász, 2013).

Los dos síndromes más reconocidos y probablemente más frecuentes son la epilepsia benigna de la niñez con puntas centro temporales o epilepsia rolándica benigna y la epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio temprano tipo Panayiotopoulos. Algunos pacientes tienen formas intermedias entre ellos, también pueden haber otros formas atípicas con evoluciones tórpidas y otros síndromes relacionados en desarrollo (Fejerman *et al*, 2008b). Describiremos brevemente ambos síndromes principales sobre todo los aspectos nosológicos relacionados con el sueño.

Epilepsia focal benigna de la niñez con punta centro temporal

Este fue el primer síndrome de este tipo reconocido, la primera descripción de Nayrac y Beaussart en 1958 fue seguida por otros autores confirmando los datos electroclínicos y el curso favorable. Esto representó un paso importante en la comprensión de la epilepsia; ya que fue la primera documentación de que la epilepsia focal no es necesariamente causada por una lesión cortical subyacente, el primer ejemplo de una epilepsia con datos clínicos, hallazgos electroencefalográficos ictales e inter-ictales e historia natural bien definidos, y finalmente una forma de epilepsia que siempre lleva a una recuperación espontánea verdaderamente edad dependiente (Thomas *et al*, 2005).

Las características más importantes del síndrome son; edad de inicio entre 3 y 14 años, con un pico de frecuencia entre 5 y 8, casos con inicio antes de dos años son raros. En la mayoría de casos hay crisis rolándicas típicas, consistiendo en movimientos clónicos de hemirostro, algunas veces precedidos de parestesias unilaterales, involucrando lengua, labios, encías y mejillas, las contracciones pueden ir asociadas a desviación tónica lateral de la boca, labios y lengua, los músculos de laringe y faringe pueden estar involucrados, resultando en anártria del lenguaje y salivación. La conciencia está preservada y el niño es capaz de comprender al hablarle pero está disártrico, la crisis dura uno a dos minutos y puede haber propagación al brazo homolateral y raramente pierna, en raras ocasiones la crisis es parcial compleja. La frecuencia de crisis es baja, entre 10 a 13 % presentan únicamente una crisis, 66-70 %, son infrecuentes, 2-6 crisis; y únicamente 20 % tienen crisis frecuentes. En 65 a 70 % de las veces las crisis suceden durante el sueño o al despertar, o el paciente es despertado por la crisis en la mañana (Dalla Bernardina *et al*, 2005; Thomas *et al*, 2005, Fejerman, 2008).

El EEG muestra un ritmo de base organizado, el patrón fisiológico y la organización de los ciclos de sueño son también normales.

La actividad inter-ictal típica se trata de ondas agudas difásica negativa de mediano y alto voltaje, seguida de una onda lenta localizada en la región centro temporal, con posible difusión a regiones adyacentes. La amplitud de las descargas se incrementa durante el sueño no MOR, algunas veces involucrando áreas adyacentes y homologas contra laterales, a pesar de su incremento en frecuencia, la morfología permanece similar, una diferencia en la morfología va a favor de una lesión subyacente o una evolución desfavorable (Metz-Lutz & Filippini, 2006; Caraballo & Cersósimo, 2010a).

Epilepsia occipital benigna de la niñez de inicio temprano tipo Panayiotopoulos

Es un síndrome electroclínico relacionado con la edad, con susceptibilidad a presentar crisis con manifestaciones autonómicas y estatus epilépticos autonómicos. Los niños afectados tienen un desarrollo psicomotor y evaluación neurológica normal. El inicio sucede entre 1 y 14 años, con un pico entre los 4 y 5 años de edad. Las crisis autonómicas y el estado autonómico son la manifestación cardinal del síndrome; las crisis comprenden una constelación inusual de manifestaciones autonómicas, principalmente vómitos, cambios en estado de alerta y desviación de los ojos a un lado. La conciencia y el habla están preservados al inicio de la crisis, pero comúnmente se deterioran conforme la crisis progresa, en una crisis típica inicia con sensación de náusea, el paciente puede referir que se siente mal y luce pálido; el vómito está presente en 74 % de las crisis, otras manifestaciones autonómicas son; rubicundez, midriasis, alteraciones cardiorrespiratorias y termoreguladoras, tos, incontinencia y modificación de la motilidad intestinal e hipersalivación, la cefalea ocurre particularmente al inicio. Cerca de la mitad de las crisis duran más de media hora, y podrían persistir hasta por 7 horas, constituyendo verdadero estado epiléptico. Aun en las crisis más prolongadas el paciente es normal luego de unos minutos que la crisis ha terminado. Dos tercios de las crisis inician en el sueño, el niño podría despertar y referir las mismas quejas que cuando la crisis inicia durante el día (Camfield & Camfield, 2002; Acabanis *et al*, 2005).

El EEG muestra gran variabilidad en la localización de puntas focales, pero su predominio es en regiones posteriores, los complejos punta onda lenta multifocales y repetitivos, llamados clonados son la característica, ocurriendo en 19 % de las veces. Toda la actividad paroxística se incrementa durante el sueño. El ritmo de base es normal y organizado (Caraballo & Cersósimo 2010a).

Formas de evolución atípica de las epilepsias benignas de la niñez:

El reconocimiento de formas de evolución desfavorable que ocurre en algunos pacientes con epilepsia focal idiopática de la niñez, consideradas “benignas” desde su descripción inicial, ha recibido más atención en los últimos años. Esta evolución atípica consiste en agravamiento importante de las manifestaciones epilépticas, deterioro pronunciado del lenguaje o alteraciones en la cognición o el comportamiento.

Las crisis pueden ser refractarias y sumarse otras formas de crisis, principalmente atónicas y mioclónicas.

El deterioro en algún aspecto del lenguaje es casi la regla, puede haber también alteraciones en la atención, y otros aspectos de la cognición. La activación de las descargas electroencefalográficas en el sueño tiene significación diagnóstica (Fejerman *et al*, 2008a).

El cuadro clínico y electroencefalográfico cambia luego de un inicio con pocas manifestaciones o puede haber alteraciones cognitiva y del lenguaje como manifestaciones iniciales, después de un tiempo el cuadro podría caer dentro de alguna de las siguientes tipos de evolución atípica: estado de epilepsia benigna de la niñez con punta centro temporal, epilepsia focal benigna atípica de la niñez, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas y formas mixtas de evolución atípica (Dalla Bernardina *et al*, 2005; Fejerman *et al*, 2008a).

Los hallazgos electroencefalográficos son relevantes, mostrando en alerta descargas interictales focales, pudiendo ser abundantes, ampliamente propagadas y frecuentes, con manifiesto incremento durante la fase NMOR, y dependiendo del cuadro clínico pueden cursar con estados eléctricos durante más del 85% del registro de sueño;

La remisión de las crisis y las anomalías del EEG después de los 15 años ha sido reportada (Rossi *et al*, 1999).

Síndrome de Landau Kleffner y punta onda continua durante el sueño de ondas lentas

El síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas son reconocidos como encefalopatías epilépticas en las cuales las anomalías epilépticas contribuyen a la disfunción progresiva. La regresión en habilidades intelectuales asociado a problemas del comportamiento son la característica de ambos síndromes, la alteración en habilidades relacionadas con el lenguaje como agnosia verbal auditiva y el comportamiento autista son manifestaciones prominentes, pudiendo ser estas más manifiestas que las crisis epilépticas (Stephani & Carlsson, 2006).

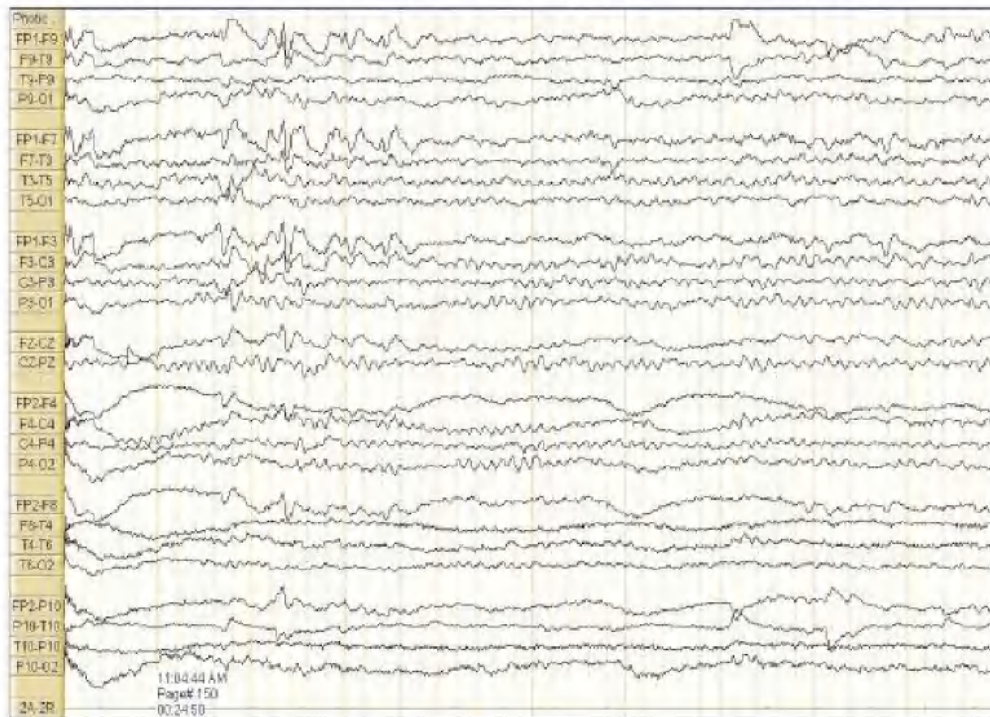


Figura No. 14.2. Registro en alerta que muestra ritmo de base normal, con descargas rolándicas en una niña de 5 años de edad con evolución atípica de una epilepsia benigna de la niñez con puntas centro temporales.

Aunque ambos síndromes son descritos como entidades específicas, el concepto de un *continuum* entre ellas ha sido reconocido (Stephani & Carlsson, 2006), así como la expresión en un cuadro clínico que aparece en niños con evolución atípica de epilepsias focales benignas de la niñez (Fejerman *et al*, 2008a)

Una correlación entre la cantidad de descargas y la disfunción cognitiva ha sido sugerido, así también con la ocurrencia de descargas interictales de punta onda lenta focales, sin embargo la controversia sobre esta relación no está dilucidada (Metz-Lutz & Filippini, 2006).

El patrón electroencefalográfico puede ser visto en ambos, pero no todos los niños con estado eléctrico durante el sueño corresponden a estos síndromes específicos. El nombre de punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas parece inapropiado, ya que la activación ocurre en la fase NMOR del sueño, típicamente iniciando en la somnolencia, la punta onda lenta se fragmenta durante sueño MOR y pueden aparecer actividad focalizada, el índice decrece a 25% y baja dramáticamente durante el despertar y alerta. En Landau Kleffner el EEG muestra puntas multifocales y descargas de punta onda lenta en regiones posteriores con marcada activación durante el sueño MOR. Las descargas pueden ser multifocales y generalizadas (Hirsch *et al*, 2006; Riviello Jr & Hadjiloizou, 2008).

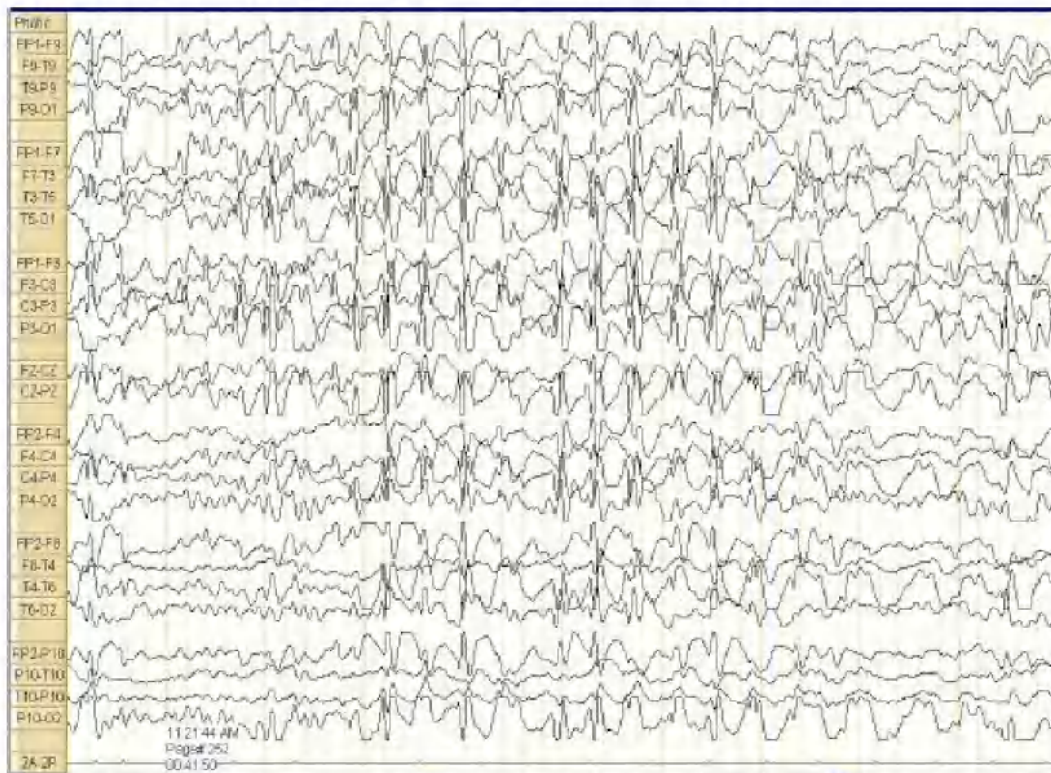


Figura No. 14.3 La misma niña de la figura anterior, esta época del registro muestra el incremento de la actividad anormal durante el registro de sueño en fase II, con descargas de punta onda lenta bilateral y sincrónica, se puede observar actividad de sueño.

Síndrome de Lennox Gastaut

Es una encefalopatía epiléptica caracterizada por la triada de: crisis intratables, polimórficas, principalmente tónicas, atónicas y ausencias atípicas; anomalías cognitivas y del comportamiento y paroxismos de actividad rápida y complejos lentos de punta onda lenta. El cuadro puede ser variable y no hay bordes definidos entre este y otras formas de encefalopatías epilépticas, pudiendo haber traslape con otros síndromes. El inicio podría ser insidioso, y el deterioro cognitivo aparece progresivamente en los meses y años siguientes. En los casos sintomáticos hay déficit psicomotores previos al inicio de las crisis epilépticas, lo cual suele ocurrir en 20 a 60% de los casos. La mitad de los casos de síndrome de West progresarán a Lennox-Gastaut.

Las crisis tónicas, que son característica en este síndrome, están presentes en más de 80% de los pacientes, consistente en una postura rígida sostenida, que varía desde muy leve a una contracción violenta, usualmente breve (2 a 10 segundos) involucrando musculatura axial, suceden en estado de alerta y más

frecuentemente durante el sueño de NMOR. Los otros dos tipos de crisis características son, las ausencias atípicas y las crisis atónicas. Otras formas de crisis, incluyendo el estado epiléptico no convulsivo, pueden ocurrir, incluyendo crisis mioclónicas, sin embargo este último tipo de crisis no es prominente (Panayiotopoulos, 2010a).

El EEG muestra un ritmo de base alterado con o sin complejos lentos de punta onda lenta, las alteraciones del ritmo de base son encontradas desde el inicio de las crisis, consisten en ritmo alfa lento y fragmentado y exceso de actividad lenta; los complejos lentos de punta onda lenta menores a 2.5 Hz pueden verse en relación a ausencias atípicas, y al igual que la actividad rápida de bajo voltaje que sucede en las crisis tónicas, la manifestación clínica puede ser sutil o haber una crisis violenta. Actividad epileptiforme focal puede ser encontrada, y puede cambiar a través de los días (Caraballo & Cersosimo, 2010a).

Dos características son destacables en relación al sueño, la primera es la presencia de crisis tónicas, la segunda es la presencia de paroxismos de ritmos rápidos en el EEG, ambos suceden durante el sueño NMOR; estas dos situaciones son parte de los criterios sugeridos para el diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut (Panayiotopoulos, 2010a).

Epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal

Es un síndrome descrito en 1994 inicialmente en familias de Australia, Canadá y Reino Unido, originalmente como un trastorno del movimiento, distonía paroxística nocturna; reportes posteriores demostraron que no es un síndrome raro. La edad de inicio es entre 8 y 11.5 años, en 85 % de los casos inicia antes de los 20. Las crisis ocurren en el sueño, frecuentemente en clusters, con un promedio de ocho crisis por noche, ocurriendo en unas horas. Crisis en alerta pueden ocurrir en los casos más severos. Las crisis podrían iniciar sin un aura específica, antes de movimientos hiperquinéticos (movimientos de pedaleo, movimientos pélvicos), componente tónico o distónico; la conciencia podría ser preservada durante la crisis, lo cual podría confundirse con parasomnias, terrores nocturnos o histeria. Las crisis son estereotipadas y de corta duración, menor de un minuto y la generalización secundaria ocurre en la mitad de los pacientes en raras ocasiones. El principal factor precipitante de las crisis es la privación de sueño y el estrés. La evaluación neurológica es normal, al igual que los estudios de imagen, alteraciones psiquiátricas pueden verse en un cuarto de los pacientes (Picard & Scheffer, 2005).

El EEG inter-ictal es frecuentemente normal, las anomalías encontradas consisten en descargas epileptiformes focales en regiones anteriores; en 75% de los pacientes las anomalías son encontradas únicamente durante el registro de sueño. Los registros ictales pueden fallar en identificar actividad anormal, posiblemente debido a inaccesibilidad del foco; los artefactos de movimientos están frecuentemente presentes (Picard & Cheffer, 2005; Caraballo & Cersosimo, 2010b).

Epilepsias generalizadas idiopáticas

Bajo este nombre se incluyen en la clasificación de crisis de 2001 (Engel Jr & ILAE, 2001) a los siguientes síndromes; epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), epilepsia de ausencias de la niñez, epilepsia de ausencias de la juventud y epilepsia generalizada idiopática con crisis generalizadas únicamente, este último también llamado gran mal del despertar; estos síndromes son genéticamente determinados, suceden en personas por otro lado normales, y se manifiestan por crisis de ausencia típicas, mioclonías y crisis tónico clónico generalizadas (CTCG), solas o en formas variadas de combinación con diferente severidad (Panayiotopoulos, 2010b). Otros tipos de crisis pueden ocurrir (Duron *et al*, 2005)

El patrón ictal es de complejos de punta onda lenta generalizados, de entre 2.5 y 3.5 Hz en las ausencias, polipuntas y ondas lentas en brotes irregulares, usualmente con frecuencia mayor a 3.5 Hz en las mioclonías y actividad rápida de bajo voltaje en la fase tónica que cambia a brotes de polipuntas que alternan con periodos de supresión y actividad lenta, con progreso en la amplitud y disminución en la frecuencia en las CTCG.

Los estudios de neuroimagen rutinarios no muestran alteraciones, sin embargo en estudios volumétricos y funcionales pueden obtenerse algunos datos alterados, en EMJ cambios en la estructura fronto medial han sido demostrados (Betting *et al*, 2006; Behrouz & Benbadts, 2008).

Los factores precipitantes y la foto sensibilidad son comunes.

En EMJ y gran mal de despertar las crisis suceden frecuentemente una o dos horas después del despertar, las mioclonías tienden a suceder en clusters muy pronto después de levantarse, las CTCG puede estar antecedidas o no por mioclonías; la privación de sueño y hacer despertar al paciente antes de la hora usual, suelen ser precipitantes tanto para mioclonías como para las crisis TCG y mioclonías que llevan a CTCG (Duron *et al*, 2005).

Epilepsia del lóbulo frontal

Tabla 14.3. Características principales de las crisis que se originan en diferentes áreas topográficas del lóbulo frontal	Área Motora Primaria	Crisis focal simple con manifestación motora, tónica o clónica contralateral de acuerdo al homónimo de Penfield, puede haber o no marcha Jacksoniana particularmente iniciando en la extremidad superior contralateral. Parálisis de Todd es frecuente. La conciencia no está afectada y no hay automatismos.
	Área Motora Suplementaria	Crisis con patrón postural, focal, tónico, con vocalización, arresto del lenguaje y postura de esgrimista.
	Frontal Polar Anterior	Incluye pensamientos forzados y pérdida inicial de contacto y movimientos aversivos de cabeza y ojos, con posible evolución con movimientos contraversivos y contracciones clónicas axiales, caídas y signos autonómicos. Pseudo ausencias.
	Cingulado anterior	Crisis parciales complejas con automatismos gesticulares complejos al inicio, miedo extremo y fenómenos autonómicos, cambios en el ánimo y afecto, manifestaciones sexuales e incontinencia urinaria.
	Orbita frontal	Crisis parciales complejas con inicio motor (motoras focales complejas) y automatismos gesticulares, alucinaciones e ilusiones olfatorias y signos autonómicos, incontinencia urinaria.

No se trata de un síndrome epiléptico en particular, sino de epilepsias sintomáticas o criptogénicas que se originan en el lóbulo frontal, las manifestaciones clínicas variadas debido a la diversidad de funciones y propiedades de las distintas áreas topográficas del lóbulo frontal, las que presentan distintos tipos de crisis, pero algunas características son compartidas. Se han reconocido al menos cinco áreas topográficas que originan crisis distintivas entre sí: área motora primaria, motora suplementaria, frontal polar anterior, región de cingulado anterior y orbita frontal. Las características principales de cada tipo de crisis se describen en la tabla 3, y algunas de las características de comparten entre sí las crisis de las distintas áreas son; crisis generalmente cortas, periodo post ictal ausente o muy breve, frecuentemente hace generalización secundaria, manifestaciones motoras prominentes, el estado epiléptico es una complicación frecuente, ocurrencia en clusters y tendencia a ocurrir durante relacionada con el sueño (Risse, 2006).

Las alteraciones cognitivas y del comportamiento también son comunes en estos pacientes, no se ha descrito un perfil de alteraciones típico, hay reportes sobre alteraciones en la función ejecutiva, la naturaleza y severidad de esta alteración es variable, desde alteración en la atención, hasta más complejos procesos como la planificación, selección de objetivos, anticipación de eventos e iniciar la acción. Cuando un claro inicio focal de la epilepsia es identificado o una lesión estructural está presente, la alteración cognitiva puede ser específica del lado afectado. Casos quirúrgicos en adultos tiene una mayor correlación topográfica (Risse, 2006).

Efecto de los fármacos antiepilépticos sobre el sueño

Tabla 14.4. Efecto de los fármacos antiepilépticos sobre el sueño.	PRINCIPAL MECANISMO DE ACCIÓN ANTIEPILEPTICA		EFECTO SOBRE EL SUEÑO
	FARMACO		
	Fenobarbital	Se une al receptor GABA, incrementa el ingreso de Cl ⁻	Reduce número de despertares y latencia del sueño, incrementa duración de N-MOR y reduce MOR.
	Ác. valproico	Inhibe degradación de GABA, bloquea canales de Na ⁺ voltaje dependientes y reduce corrientes de Ca ²⁺	Somnolencia diurna, no efecto en la estructura del sueño; posible incremento de despertares, prolongación de estadios de sueño superficial y sueño N-MOR y disminuye duración de MOR.
	Carbamazepina	Inhibición de canales de Na ⁺ voltaje dependientes	Somnolencia, incrementa número de ciclos de sueño, reducción de MOR, fragmentación de MOR, reducción en latencias de sueño (efectos en semanas iniciales del tratamiento).
	Benzodiazepinas	Unión a canales de Cl ⁻ GABA _A , incrementa inhibición neuronal.	Somnolencia, disminuyen latencia de sueño, incremento de estadios superficiales de sueño, disminución de sueño de ondas lentas, prolonga latencia de MOR, reducción de duración total de MOR, disminución de despertares.

Los antiepilépticos antiguos como los barbitúricos, benzodiazepinas, fenitoína y fenobarbital, tienden a reducir la duración de la fase de sueño de actividad lenta y fase MOR, también pueden fragmentar el sueño al incrementar el número de despertares y favorecer el sueño diurno; esta disminución del tiempo

en fase MOR tiene efectos en el aprendizaje, procesos de memoria y plasticidad cerebral (Shvarts & Chung, 2013).

Los fármacos antiepilépticos más nuevos tienen menores efectos sobre la organización del sueño y podrían mejorar los resultados de las escalas de calidad de vida.

Los efectos deletéreos podrían ser mayores en pacientes con comorbilidades como trastornos del estado de ánimo y trastornos de sueño preexistentes. En niños en donde la proporción de sueño MOR es mayor o existen trastornos del sueño subyacentes, los efectos podrían ser más prominente e involucrar aspectos del aprendizaje (Rho & Sankar, 1999).

Tabla 14.5. Efecto sobre el sueño de algunos fármacos anti-epilépticos nuevos.	FARMACO	PRINCIPAL MECANISMO DE ACCION ANTIEPILEPTICA	EFECTO SOBRE EL SUEÑO
	Topiramato	Inhibición facilitada por GABA, bloqueo de canales de Na ⁺ dependientes de voltaje, modula canales de Ca ⁺ voltaje dependientes, antagonista de receptor AMPA.	Alto porcentaje de somnolencia
	Pregabalina	Unión a canales de Ca ⁺ voltaje dependientes.	Somnolencia, incremento de sueño de ondas lentas y del tiempo total de sueño, decremento de despertares, mejora eficacia del sueño.
	Oxcarbazepina	Inhibición de canales de Na ⁺ voltaje dependientes.	Somnolencia.
	Levetiracetam	Unión a vesícula de adhesión A2, involucrada en liberación de neurotransmisor pre-sináptico dependiente de Ca ⁺	Somnolencia, posible incremento de latencia de MOR
	Lamotrigina	Inhibición de canales de Na ⁺ voltaje dependientes presinápticos, interfiere con la liberación de glutamato.	Somnolencia dosis dependiente, fatiga, letargo, insomnio; en asociación con DFH o CBZ incremento de N2 y reducción de N3, decremento de latencia de sueño.
	Gabapentina	Posible modulación de síntesis de glutamato, inhibición de canales de Ca ⁺ voltaje dependientes.	Somnolencia, incremento del porcentaje de sueño MOR, decremento de despertares y reducida duración de estadio N1.

Cronoepileptología

El término se refiere a la relación entre las crisis y el ciclo circadiano, teniendo como objetivo la utilización de fármacos o neuroestimulación, en momentos estratégicos específicos para maximizar sus efectos terapéuticos y disminuir los efectos adversos. El marcapaso endógeno que cicla los procesos fisiológicos, metabólicos y conductuales está localizado en la parte anterior del tálamo, en el núcleo supraquiasmático en los mamíferos, y se vale de información exógena, principalmente la luz del día y oscuridad de la noche para mantener este proceso en forma repetida en un ciclo de 24 horas, determinando el inicio del sueño así como el cambio y la duración de las distintas fases del sueño. Las proyecciones desde el núcleo supraquiasmático hacia distintos sistemas podrían estar también involucradas en la propagación de las descargas epilépticas, y las fluctuaciones de la concentración de neurotransmisores y hormonas durante el ciclo circadiano se han correlacionado con una transmisión favorable de descargas epilépticas, así la concentración incrementada de adenosina durante la vigilia tiene propiedades antiepilépticas. El pico de producción de melatonina por la glándula pineal podría tener tanto efecto anti o pro convulsivante, dependiendo de la dosis. El incremento de la concentración de cortisol antes del despertar se considera protector contra las crisis (Lodenkemper).

Capítulo 15

La historia clínica en los trastornos del sueño.

Profa. Dra.
Luz Eleonora Vega Zeissig ^{1,2}

¹. HUMANA.
Centro de Epilepsia
y Neurocirugía Funcional
Jefe Depto. Neurofisiología
7^o. C "A" 1-62, Z.10
Guatemala



eleoshyrah@yahoo.com

Los trastornos del sueño son muy frecuentes en la sociedad moderna, sin embargo muchos pacientes con trastornos de sueño no son diagnosticados. Esto trae consecuencias para la salud y la esperanza de vida de quienes los padecen (Senthivel *et al*, 2011). La mala calidad de sueño se ha asociado a alteraciones cognitivas, accidentes de tránsito, síndrome metabólico, disfunción en el sistema inmune, trastornos del estado de ánimo, disminución de la calidad de vida e incremento en la mortalidad (Senthivel *et al*, 2011).

Estos trastornos también contribuyen al agravamiento de muchas comorbilidades tales como enfermedades psiquiátricas, hipertensión arterial, diabetes e incluso enfermedad cerebro-vascular (McNicholas & Bassetti, 2013).

A pesar de la alta prevalencia de los trastornos de sueño y de las graves consecuencias que estos acarrearán, la mayoría de pacientes no son interrogados por los médicos en relación a la calidad de sueño. Los médicos de atención primaria raras veces estudian a los pacientes por trastornos de sueño (Senthivel *et al*, 2011).

Las razones de esta conducta en los médicos aún no han sido estudiadas en países de la región centroamericana, sin embargo en otras regiones se ha concluido que la mayoría de médicos no están conscientes de la importancia de diagnosticar y tratar los trastornos de sueño. Otras causas probables son la falta de clínicas especializadas en el tratamiento de los trastornos de sueño, tiempo limitado en las consultas externas, alta demanda de los servicios y falta de entrenamiento en la detección de los trastornos del sueño (Senthivel *et al*, 2011).

La mayoría de los pacientes con trastornos de sueño no consultan por este problema. Aun cuando más del 50% de los pacientes que acuden a clínicas de atención primaria padecen insomnio, únicamente $\frac{1}{3}$ de ellos lo menciona espontáneamente en la consulta y únicamente el 5% busca tratamiento (Smith *et al*, 2002).

Los trastornos de sueño son también un problema de salud pública, que afecta a millones de individuos, a sus familias y comunidades. Estos conllevan una menor productividad en el trabajo debido a somnolencia diurna, déficit cognitivo, accidentes laborales y su asociación directa e indirecta con diferentes patologías psiquiátricas, cardiovasculares, metabólicas, etc. Se ha observado una fuerte asociación entre el insomnio y las pensiones debidas a comorbilidades psiquiátricas (Jansson *et al*, 2013).

En EEUU el costo directo de la privación de sueño se calcula en 10 billones de dólares y el costo indirecto de la misma, en 100 billones de dólares.

Si los síntomas del insomnio se detectaran tempranamente se ayudaría en la prevención del retiro temprano, mejorando la calidad de vida en el paciente, lo cual ayudaría a continuar trabajando hasta una edad de retiro más avanzada (Smith *et al*, 2002; Jansson *et al*, 2013).

La mayoría de problemas relacionados con el sueño ocurren en presencia de otra enfermedad médica o psiquiátrica, por lo que es recomendable que se considere los trastornos de sueño como un síntoma en la evaluación del paciente, más que un diagnóstico. Algunas causas de tipo médico (tales como artritis, hipertiroidismo, enfermedades pulmonares, insuficiencia cardíaca congestiva, apneas obstructivas, reflujo gastroesofágico, etc.), enfermedades psiquiátricas como (depresión, trastorno bipolar, trastorno de pánico, trastornos de personalidad) y causas farmacológicas (ingesta de alcohol, cafeína, uso de fármacos psicotrópicos, antidepresivos, etc) deben ser consideradas y tratadas al evaluar a una persona con trastornos de sueño (Luca *et al*, 2013).

La historia clínica de los trastornos del sueño, no difiere en muchos aspectos de la semiología utilizada en otros temas de la medicina, debe iniciarse con un interrogatorio acucioso el cual describimos a continuación.

Interrogatorio

Inicialmente debe recolectarse datos generales del paciente, la edad, etnia, género, profesión, status socio-económico, horarios de trabajo, etc. Debe realizarse un interrogatorio completo, que incluya antecedentes familiares de trastornos de sueño y de diversas patologías, antecedentes traumáticos, comorbilidades, patrones previos de sueño, rutinas y horarios de dormir, tiempo total de sueño en 24 horas lista de medicamentos utilizados, hábitos tales como fumar, especialmente antes de dormir, ingesta de cafeína, alcohol, uso de drogas recreativas (Kales *et al*, 1987; Hamoen *et al*, 2014).

Otros antecedentes importantes incluyen trastornos neuromusculares, epilepsia, migraña, autismo y trastorno de déficit de atención con hiperactividad, los cuales pueden presentar trastornos de sueño asociados.

El compañero de cama deberá aportar ciertos datos tales como ronquidos, movimientos, despertares confusionales, apneas observadas durante el sueño, insomnio, etc (Tan *et al*, 2012).

La naturaleza de las dificultades del sueño pueden dividirse en 3 grupos: la dificultad para iniciar el sueño, pero no para mantenerlo, la dificultad para mantener el sueño, sin dificultad para iniciarlo y los que tienen dificultad tanto para iniciar como para mantener el sueño.

Los síntomas que con mayor frecuencia aquejan a las personas con problemas de sueño son los ronquidos, la sensación de que el sueño no ha sido reparador, insomnio, movimientos de piernas inquietas, excesiva somnolencia diurna, apneas, déficit cognitivo y síntomas relacionados con narcolepsia. En la mayoría de los casos estos síntomas no son el motivo principal de consulta, por lo que el médico debe ser acucioso en el interrogatorio para detectarlos (Senthilvel *et al*, 2011).

Los problemas de sueño no son específicos de ciertas edades, sin embargo se observa mayor prevalencia de trastornos de sueño a mayor edad. Debe tenerse en cuenta las comorbilidades y expectativas realistas del sueño en pacientes ancianos, en los cuales el sueño se torna polifásico, a diferencia de los pacientes jóvenes cuyo sueño es monofásico (tu *et al*, 2012).

Por otro lado, los requerimientos de sueño en la niñez y la adolescencia dictan que a estas edades ellos deberían dormir un promedio de nueve horas por noche, sin embargo, se sabe que en la actualidad los niños y adolescentes duermen menos tiempo del recomendado para su edad. Ellos son propensos a presentar trastornos de sueño debido a una combinación de factores intrínsecos y extrínsecos.

Entre los factores intrínsecos se encuentran los cambios en el desarrollo cerebral, en el ritmo circadiano durante la pubertad, fase retrasada del sueño, apneas obstructivas, dificultades para conciliar o mantener el sueño, trastornos de tipo respiratorio. Entre los factores extrínsecos se encuentran los horarios muy tempranos de inicio en la escuela, consumo de cafeína, de drogas recreativas, uso de aparatos electrónicos en horarios cercanos a la hora de dormir (Ohayon *et al*, 2000; Roberts *et al*, 2002).

En los adolescentes con trastornos de sueño es importante evaluar diferentes aspectos de tipo psicológico, cognitivo, emocional, el ambiente en el que duerme, interrogar si comparte la habitación o la cama con otra persona, la cantidad de sueño durante el día, los hábitos y rutinas relacionadas con el sueño. El tener una higiene adecuada del sueño es un importante predictor de la calidad del sueño a esta edad (LeBourgeois *et al*, 2005; Tan *et al*, 2012).

Los adolescentes con frecuencia presentan fase retrasada del sueño hasta en un 7%. También son frecuentes los desórdenes del sueño relacionados con la respiración tales como apneas obstructivas del sueño. Es frecuente encontrar historia de alergias, asma, infecciones respiratorias de las vías superiores, ronquidos, etc.

En general, se sabe que el insomnio en adolescentes es el tipo de trastorno más frecuente, tanto el insomnio inicial como la dificultad para mantener el sueño afectan hasta un 34% de los adolescentes.

Un porcentaje alto de los adolescentes se quejan excesiva somnolencia diurna, la cual puede deberse a cantidad insuficiente de sueño nocturno, sueño nocturno fragmentado o por incremento de la necesidad de sueño de lo esperado para la edad.

Estas alteraciones en el sueño tienen consecuencias en el rendimiento académico y en las actividades extra-curriculares que realizan.

Los adultos en edad productiva presentan muchas veces problemas de sueño relacionados con stress por el tipo de trabajo que realizan (Jansson *et al*, 2013). Los horarios de trabajo, especialmente aquellos que implican cambios en el horario o trabajo nocturno son datos muy importantes que no deben pasarse por alto. El status socioeconómico también es un factor que influye en la calidad de sueño. Se sabe que un status socioeconómico bajo es un factor que predispone a presentar trastornos de sueño.

En cuanto al género y la edad, las mujeres son 1.4 veces más propensas a tener insomnio que los hombres y más aún en el período de transición hacia la menopausia. El 40% de las mujeres entre 40-55 años reportan síntomas de insomnio.

Los trastornos de sueño que más comúnmente se ven en las clínicas de atención primaria son insomnio, apneas obstructivas de sueño y síndrome de piernas inquietas (Smith *et al*, 2002). Las apneas de sueño representan la causa orgánica más común de excesiva somnolencia diurna. Este trastorno contribuye de manera independiente a muchas comorbilidades, particularmente de tipo cardiovascular, metabólico y cerebro-vascular (McNicholas & Bassetti, 2013).

Debe interrogarse acerca del tipo de insomnio que el paciente presenta. La forma más común de insomnio es la dificultad para mantener el sueño, seguido del insomnio inicial y los despertares tempranos (insomnio terminal).

La depresión y otras comorbilidades psiquiátricas, deben considerarse al evaluar pacientes con trastornos de sueño, ya que el insomnio está frecuentemente asociado a comorbilidades psiquiátricas, no solamente como un síntoma, sino como predictor para el desarrollo de este tipo de enfermedades (Hamoen *et al*, 2014).

Estudios han demostrado que los pacientes con depresión tienen alteraciones en la continuidad del sueño, disminución de la cantidad de sueño de ondas lentas, y menor latencia de sueño MOR (Kales *et al*, 2007; Hamoen *et al*, 2014).

Los trastornos de sueño son tan comunes en pacientes deprimidos, que en ausencia de estos síntomas el diagnóstico de depresión debe realizarse con precaución. El insomnio ocurre en el 60-80% de los pacientes deprimidos. La depresión es un factor de riesgo para el desarrollo de insomnio y una comorbilidad frecuente en pacientes con insomnio de cualquier etiología (Hamoen *et al*, 2014).

Los trastornos de sueño más comunes asociados a depresión son alteraciones en el ciclo circadiano, insomnio, hipersomnía, pesadillas y terrores nocturnos (Holbrook *et al*, 2000a; Hamoen *et al*, 2014).

Los terrores nocturnos se asocian a tendencias obsesivo-compulsivas, fobias y ansiedad. Las pesadillas ocurren en la población general, pero son más comunes en mujeres y se asocian a despertares nocturnos, insomnio inicial, alteración en la memoria durante el día, ansiedad y mala calidad de sueño nocturno.

Las pesadillas ocurren muchas veces asociadas a experiencias estresantes, incluso aquellas que ocurrieron en la niñez, pero también pueden tener relación con el uso de algunos medicamentos tales como antidepresivos, narcóticos o barbitúricos, de allí la importancia de conocer todos los fármacos que el paciente está tomando.

Las pesadillas son la parasomnía más común que ocurre en pacientes deprimidos. Factores psicosociales y aquellos relacionados con el tipo de personalidad, ansiedad, etc. son factores que comúnmente predisponen a pesadillas (Hamoen *et al*, 2014).

Los pacientes con hipersomnía refieren excesiva somnolencia diurna, y aun cuando realizan siestas, estas no logran restablecer la sensación de alerta. Generalmente estos pacientes no refieren falta de sueño nocturno. Este tipo de problema es más frecuente en pacientes jóvenes, en mujeres de todas las edades, en depresión atípica y en pacientes bipolares deprimidos (Morgenthaler *et al*, 2007; Hamoen *et al*, 2014).

Entre el 50-100% de los pacientes con trastorno bipolar tienen trastornos de sueño asociados, aun en fases eutímicas. El sueño es un factor importante en la regulación emocional y los pacientes que tienen episodios

nuevos de hipomanía o manía con frecuencia tienen como primer síntoma cambios en el patrón de sueño (Steinan *et al*, 2014).

Además del interrogatorio para descartar las comorbilidades psiquiátricas, es importante descartar patologías de tipo orgánico que con frecuencia afectan la calidad del sueño. Esto debe hacerse a través del interrogatorio dirigido, de la revisión por sistemas y durante el examen físico.

Los trastornos de sueño son comunes en los pacientes que se encuentran en fases tardías de la enfermedad renal crónica, con una incidencia hasta del 80%. Estos pacientes pueden presentar tanto dificultad en conciliar el sueño, despertares nocturnos frecuentes, somnolencia diurna, apneas de sueño, síndrome de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas, los cuales disminuyen la calidad de vida e incrementan las tasas de mortalidad de los pacientes sometidos a hemodiálisis (Saeedi *et al*, 2014).

Examen Físico

Debe evaluarse cuidadosamente la presión arterial, el examen cardio-pulmonar, mediciones del diámetro torácico, anomalías cráneo-faciales, el arco del paladar, evaluación de la orofaringe, del tamaño de las amígdalas, de las fosas nasales, el diámetro del cuello para descartar patologías que puedan predisponer a apneas obstructivas. La pigmentación oscura del cuello (línea nigricans) puede ser un indicador de resistencia a la insulina en pacientes obesos, lo cual es un factor de riesgo para apneas obstructivas del sueño. Es importante también el examen físico de las extremidades, incluyendo las articulaciones y puntos dolorosos en diferentes partes del cuerpo y el examen físico neurológico (Senthilvel *et al*, 2011).

Además de esto debe evaluarse si el paciente tiene sobrepeso u obesidad, ya que se ha reportado una asociación directa entre estos factores y el sueño inadecuado, por lo que es importante medir el peso, la talla, el índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura (Lui *et al*, 2013).

Medidas objetivas de los Trastornos de Sueño

Niveles de Hipocretina-1 en Líquido Cefalorraquídeo:

Se ha sugerido que la base de la patogénesis de la narcolepsia y la cataplexia radica en una deficiencia en el sistema orexina/hipocretina del hipotálamo. Se ha demostrado que existe una disminución de los niveles de hipocretina-1 en algunos pacientes con narcolepsia y cataplexia, por lo que esta medida podría ser una herramienta diagnóstica para este trastorno (Kothare & Kaleyias, 2008).

Así mismo los niveles de orexina en líquido cefalorraquídeo. Además esta medición podría tener un valor predictivo en niños, quienes generalmente desarrollan tardíamente los síntomas de cataplexia. Esta medida es de particular valor cuando el paciente se encuentra tomando antidepresivos y estimulantes, los cuales puede no ser seguro discontinuar para realizar un test de latencias múltiples en polisomnografía (Kothare & Kaleyias, 2008).

Estudios Genéticos:

Existe una asociación fuerte entre la narcolepsia y los antígenos HLA DQ, especialmente DQB1*0602 Y DQA1*0102, los cuales están presentes en el 95% de los pacientes con narcolepsia y en el 100% de los pacientes con cataplexia.

Puede hacerse necesario realizar otros estudios genéticos como tests para descartar el síndrome de Prader Willy, distrofia miotónica, enfermedad de Niemann-Pick C, las cuales pueden provocar hipersomnia y narcolepsia secundaria (Kothare & Kaleyias, 2008).

Marcadores de Fase Circadiana:

Otra herramienta objetiva a tomar en cuenta en la evaluación de los trastornos de sueño es el uso de marcadores de la fase circadiana, para medir el ritmo circadiano intrínseco. Entre estos, los más utilizados son las medidas de temperatura central y del tiempo de secreción de melatonina. Se sugiere que se realicen múltiples medidas de la fase circadiana, durante varias semanas para cada uno de los marcadores (Morgenthaler *et al*, 2007).

Estos marcadores de fase circadiana se recomiendan como una opción en pacientes que tienen ceguera o diagnóstico de free running circadian rhythm sleep disorder, sin embargo su utilidad no se ha comprobado

en los trastornos de cambio de horario de trabajo, en el trastorno de fase avanzada del sueño u otros trastornos del ciclo circadiano (Morgenthaler *et al*, 2007).

Estudios adicionales:

Debe realizarse de rutina estudios de la tiroides para descartar hipotiroidismo, especialmente en pacientes obesos con posibles apneas de sueño (Liu *et al*, 2013).

Estudios fisiológicos tales como la polisomnografía y actigrafía son desarrollados en capítulos subsiguientes.

Medidas Subjetivas del Sueño

Diarios de Sueño:

Son herramientas que se utilizan para evaluar los problemas de sueño, estos aportan información detallada de la calidad y cantidad de sueño así como su variabilidad. Es muy útil solicitar a los pacientes que lleven un diario en el cual incluyan la latencia del sueño, el tiempo que pasan despiertos después de haberse dormido, el número de despertares nocturnos, el tiempo total de sueño nocturno y las siestas durante el día (tiempo total de sueño en 24 horas). También es importante solicitar que anoten algunos hábitos como el consumo de cafeína, alcohol y cigarrillos principalmente si lo hacen antes de dormir (Morgenthaler *et al*, 2007; Tan *et al*, 2012).

El uso de diarios de sueño se recomienda como guía en los parámetros prácticos para la evaluación y tratamiento de los desórdenes del ritmo circadiano y otros trastornos del sueño^[26]. Estos son considerados la medida más consistente en los estudios de sueño. Sin embargo debe tomarse en cuenta que los pacientes con insomnio a menudo sobre-estiman la latencia del sueño, al igual que el tiempo que pasan despiertos después de dormirse y subestiman su tiempo total de sueño, por lo que, en combinación con la polisomnografía proveen una medida realista en la evaluación del sueño de los pacientes. Aun con estas limitaciones son suficientes para hacer diagnóstico de insomnio y tienen una correlación alta con los cambios en la continuidad del sueño de las polisomnografías.

La Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño, 3da. Edición sugiere el uso de diarios y actígrafos por más de 7 días para establecer el ritmo endógeno de sueño diario, sin olvidar que los horarios de sueño y alerta se ven influenciados por los horarios socialmente establecidos por lo que los marcadores de fase circadiana pueden ser una medida más directa del ritmo circadiano intrínseco (Morgenthaler *et al*, 2007; AASM, 2014).

Cuestionarios de Sueño:

Otras herramientas importantes en la evaluación clínica de los trastornos de sueño son los cuestionarios que detectan distintos trastornos de sueño. Estos pueden usarse como una estrategia para mejorar el diagnóstico, reduciendo el tiempo que el médico pasa tomando datos de la historia clínica mediante su utilización, haciendo que el paciente llene los cuestionarios antes de pasar a la evaluación clínica (Abrishami *et al*, 2010; Senthilvel *et al*, 2011).

Se ha comprobado que estos cuestionarios identifican con exactitud a los pacientes en riesgo de presentar trastornos de sueño en las clínicas de atención primaria. Si estos cuestionarios se utilizaran de rutina como parte de los protocolos en la evaluación clínica de los pacientes, los médicos de atención primaria prestarían más atención a estos problemas, mejorando así el problema del sub-diagnóstico (Abrishami *et al*, 2010; Senthilvel *et al*, 2011).

Estos cuestionarios son sencillos y se responden rápidamente. En un estudio en el que se comparó el interrogatorio clínico *vs.* el uso de cuestionarios en la evaluación de trastornos del sueño, se determinó que el cuestionario STOP se resuelve en un promedio de 24 ± 12 segundos y el cuestionario de hábitos de sueño de Cleveland se respondió en un promedio de 302 ± 97 segundos, por lo que se concluye que el uso de cuestionarios validados es capaz de identificar en forma eficiente a los pacientes de atención primaria que están en riesgo de tener trastornos de sueño, siendo estos instrumentos prácticos que todos los médicos deberían conocer e implementar como parte de sus protocolos en la evaluación de los pacientes clínica (Abrishami *et al*, 2010; Senthilvel *et al*, 2011).

Se necesita, sin embargo, validar el uso de estos cuestionarios en las poblaciones tan diversas de nuestra región, por lo que estos deben ser utilizados y validados antes de recomendarse como instrumentos de uso a gran escala en la práctica clínica.

Algunos de los cuestionarios más utilizados en el diagnóstico de los trastornos de sueño son los siguientes:

El Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg

Este es un cuestionario de 19 ítems que miden la calidad de sueño durante el mes previo, con el fin de discriminar entre los buenos y malos durmientes. Es uno de los instrumentos más recomendados, validados y utilizados para evaluar la calidad y los trastornos del sueño. Ha sido utilizado ampliamente para medir la calidad del sueño en pacientes de la población en general y en diferentes grupos de pacientes con trastornos psiquiátricos y trastornos de sueño debido a enfermedades renales, digestivas, respiratorias y aún en pacientes con cáncer (Buysse *et al*, 1989; Okun *et al*, 2009).

El Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg genera un puntaje en 7 dominios, de los cuales cada uno se califica de cero a tres. La calificación de cada dominio se suma para producir una calificación global que va de 0 a 21 puntos. Una calificación global mayor de cinco puntos se considera sugestiva de tener un trastorno de sueño significativo. Todo el cuestionario se resuelve aproximadamente en 8 minutos (Buysse *et al*, 1989; Okun *et al*, 2009).

Este cuestionario ha sido validado en español para su uso en pacientes con fibromialgia y trastornos de sueño. La versión en español mostró una adecuada consistencia interna y confiabilidad en el método de test-retest al ser validado para medir la percepción subjetiva de la calidad y patrones de sueño en personas con fibromialgia que hablan español (Hita-Contreras *et al*, 2014).

Cuestionario Berlin

Este cuestionario contiene 10 ítems y califica a los pacientes en categorías de alto riesgo y bajo riesgo para apneas obstructivas de sueño. Evalúa en 5 preguntas específicamente la historia de ronquidos y episodios de apnea observados, en una segunda categoría evalúa, en 4 preguntas, la historia de cansancio y somnolencia diurna y en una tercera categoría, la historia de hipertensión arterial y/o índice de masa corporal. Si los pacientes puntúan positivos en 2 de 3 categorías se consideran en alto riesgo de apneas obstructivas del sueño (Netzer *et al*, 1999).

Cuestionario STOP

Este cuestionario se desarrolló como un instrumento de evaluación preoperatoria rápida para los pacientes con apneas obstructivas del sueño. Se ha encontrado que este tiene una sensibilidad y especificidad similar al cuestionario Berlin. Este incluye 4 preguntas relacionadas con los ronquidos, cansancio durante el día, apneas observadas y la presencia de hipertensión arterial. Una calificación mayor o igual a 2 sitúa al paciente en alto riesgo de tener apneas obstructivas del sueño (Abrishami *et al*, 2010; Senthilvel *et al*, 2011).

Escala de somnolencia de Epworth:

Es un cuestionario que mide en términos generales el nivel de somnolencia diurna de un paciente. El cuestionario está diseñado para que el paciente reporte sus propios síntomas, respondiendo a preguntas sencillas. Es capaz de identificar a personas que están propensas a dormirse en diferentes situaciones de la vida diaria. Se correlaciona adecuadamente con la latencia del sueño del test de latencias múltiples en polisomnografía y distingue aquellos pacientes con apnea obstructivas de sueño de los que únicamente roncan sin tener desaturaciones de oxígeno (Johns, 1991).

Cuestionario Cleveland de Hábitos de Sueño:

Este es un instrumento que consiste en 2 páginas de preguntas relacionadas con el sueño, incluyendo la escala de somnolencia de Epworth y una página para reportar comorbilidades. Además, incluida en la sección de preguntas acerca del sueño está el cuestionario Berlin.

Adicionalmente este cuestionario incluye 3 preguntas para detectar insomnio, una pregunta acerca del uso de drogas o alcohol para promover el sueño, una pregunta acerca de movimientos de las piernas, otra acerca de sensaciones extrañas en las piernas mientras se está despierto y una pregunta acerca de

caídas o debilidad repentina ante situaciones de sorpresa, ira o risa. La calificación para estas preguntas se basa en la persistencia de estos problemas los cuales los pacientes presentan 3-4 veces por semana o a diario (cada noche) (Senthilvel *et al*, 2011).

Cuestionario pediátrico de Sueño

Este cuestionario tiene 2 versiones, una completa que evalúa una amplia gama de trastornos de sueño y una versión reducida que se ha validado para la detección de trastornos respiratorios relacionados con el sueño. También ha sido validada la versión española después de realizar la traducción al español, mediante los métodos de consistencia interna y el test-retest entre 99 pacientes escogidos al azar, demostrando ser un instrumento adecuado para el cribado de pacientes a los que se debe realizar pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico (Kothare & Kaleysias, 2008).

Escala pediátrica de somnolencia diurna:

Es un cuestionario que tiene 8 ítems en el que los pacientes contestan preguntas que evalúan la somnolencia diurna en pacientes en edad escolar. La calificación de este cuestionario va de 0-32 puntos. Los pacientes normales tienen un punteo menor de 16 puntos. A mayor punteo, mayor cantidad de somnolencia diurna. Es un instrumento fácil de administrar, calificar e interpretar.

Se ha determinado que existe una relación entre la somnolencia diurna detectada por el cuestionario, con el rendimiento académico, abstencionismo escolar, enfermedades frecuentes y tiempo total de sueño.

A continuación se presentan algunos de los cuestionarios de sueño más utilizados tanto en la clínica como en estudios de investigación, estos han sido traducidos al español, a manera de ejemplo. Algunos de estos cuestionarios aún no han sido validados para su uso en este idioma y otros se han validado en español para ser usados en países de habla hispana con características muy diferentes a las de nuestra región, por lo que deben validarse adecuadamente antes de ser utilizadas en los protocolos de evaluación clínica de los trastornos de sueño en nuestra región. En los apéndices al final se encontrará los cuestionarios originales y sus referencias (Garetz *et al*, 2015).

Cuestionario de Pittsburg de Calidad de Sueño (Hita-Contreras *et al*, 2014).

Instrucciones:

Las siguientes cuestiones solo tienen que ver con sus hábitos de sueño durante el último mes. En sus respuestas debe reflejar cual ha sido su comportamiento durante la mayoría de los días y noches del pasado mes. Por favor, conteste a todas las preguntas.

- | | |
|--|---|
| <p>1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse? _____</p> <p>2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de 15 min</p> <p><input type="checkbox"/> Entre 16-30 min</p> <p><input type="checkbox"/> Entre 31-60 min</p> <p><input type="checkbox"/> Más de 60 min</p> <p>3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana? _____</p> <p>4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes?</p> <p>_____</p> <p>5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de</p> <p>a. No poder conciliar el sueño en la primera media hora:</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> | <p>b. Despertarse durante la noche o de madrugada:</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>c. Tener que levantarse para ir al servicio:</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>d. No poder respirar bien:</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>e. Toser o roncar ruidosamente:</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes</p> <p><input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana</p> <p><input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> |
|--|---|

- f. Sentir frío:
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
- g. Sentir demasiado calor:
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
- h. Tener pesadillas o malos sueños:
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
- i. Sufrir dolores:
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
- j. Otras razones. Por favor descríbalas:
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?
- Muy buena
 - Bastante buena
 - Bastante mala
 - Muy mala
7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?
- Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el tener ánimos para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
- Ningún problema
 - Solo un leve problema
 - Un problema
 - Un grave problema
10. Duerme usted solo o acompañado?
- Solo
 - Con alguien en otra habitación
 - En la misma habitación, pero en otra cama
 - En la misma cama

Cuestionario Berlin (Netzer *et al*, 1999).

Talla: _____ metros. Peso: _____ lbs.

Edad: _____ años.

Sexo: Masculino Femenino

Por favor escoja la respuesta correcta a cada pregunta:

Categoría 1:

1. ¿Usted ronca?

- Si
- No
- No se

a. Si su respuesta es si...

1. Su ronquido es:

- Un poco más recio que la respiración
- Tan recio como hablar
- Muy recio, puede oírse en las habitaciones contiguas

2. ¿Qué tan a menudo usted ronca?

- Casi todos los días
- 3-4 veces a la semana
- 1-2 meses al mes
- Nunca o casi nunca

3. ¿Su ronquido ha molestado a otras personas?

- Si

No

No se

4. ¿Alguien ha notado que usted deja de respirar mientras duerme?

- Casi todos los días
- 3-4 veces a la semana
- 1-2 meses al mes
- Nunca o casi nunca

Categoría 2:

1. ¿Qué tan a menudo usted se siente cansado o fatigado después de dormir?

- Casi todos los días
- 3-4 veces a la semana
- 1-2 meses al mes
- Nunca o casi nunca

2. ¿Durante el tiempo que está despierto, se siente cansado, fatigado o no adecuado?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Casi todos los días | <input type="checkbox"/> ¿Qué tan seguido ocurre esto? |
| <input type="checkbox"/> 3-4 veces a la semana | <input type="checkbox"/> Casi todos los días |
| <input type="checkbox"/> 1-2 meses al mes | <input type="checkbox"/> 3-4 veces a la semana |
| <input type="checkbox"/> Nunca o casi nunca | <input type="checkbox"/> 1-2 meses al mes |
3. ¿Alguna vez ha cabeceado o se ha quedado dormido mientras conducía un vehículo?
- | | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | 4. ¿Tiene la presión alta? |
| <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Si |
| Si su respuesta es si... | <input type="checkbox"/> No |
| | <input type="checkbox"/> No se |

Cuestionario STOP (Abrishami *et al*, 2010).

1. Usted ronca fuerte (tan fuerte como para ser escuchado en las habitaciones contiguas)?
 - a. Si
 - b. No
2. Se siente Ud. cansado, fatigado o somnoliento durante el día?
 - a. Si
 - b. No
3. Alguna vez alguien ha observado que Ud. deja de respirar durante el sueño?
 - a. Si
 - b. No
4. Usted ha sido, o está siendo tratado por hipertensión arterial?
 - a. Si
 - b. No

Escala de Somnolencia de Epworth (Johns, 1991)

Fecha _____ Edad _____ Género _____

Qué tan probable es que usted se sienta somnoliento o se duerma en las siguientes situaciones?

Use la siguiente escala para escoger el número más apropiado para esta situación:

- | | |
|--|---|
| <p>1. Sentado leyendo</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta posibilidad de quedarse dormido</p> <p>2. Mirando TV</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta posibilidad de quedarse dormido</p> <p>3. Sentado e inactivo en un lugar público</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. alta posibilidad de quedarse dormido</p> <p>4. Como pasajero en un carro durante una hora de marcha continua</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta posibilidad de quedarse dormido</p> <p>5. Acostado, descansando en la tarde</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> | <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta probabilidad de quedarse dormido</p> <p>6. Sentado conversando con alguien</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta probabilidad de quedarse dormido</p> <p>7. Sentado tranquilo después de un almuerzo sin alcohol</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta probabilidad de quedarse dormido</p> <p>8. En un carro, mientras se detiene unos minutos en el tráfico</p> <p>a. Nunca se queda dormido</p> <p>b. Escasa posibilidad de quedarse dormido</p> <p>c. Moderada posibilidad de quedarse dormido</p> <p>d. Alta probabilidad de quedarse dormido</p> |
|--|---|
- Todas las respuestas a valen 0 puntos.
 Todas las respuestas c valen 2 puntos.
 Todas las respuestas b valen 1 punto.
 Todas las respuestas d valen 3 puntos
- 0-6 pts. No tiene somnolencia diurna.
 14-19 pts. Moderada somnolencia diurna.

7-13 pts. Ligera somnolencia diurna.
20-24 pts. Somnolencia diurna grave

Escala Pediátrica de Somnolencia Diurna (Garetz *et al*, 2015)

- 1- Qué tan a menudo te duermes o te da sueño durante los períodos de clase?
- 2- Qué tan a menudo te da sueño mientras haces tu tarea?
- 3- Te mantienes alerta la mayor parte del día?
- 4- Qué tan a menudo estás cansado y malhumorado durante el día?
- 5- Qué tan a menudo tienes problema para salir de la cama en la mañana?
- 6- Qué tan a menudo vuelves a dormirte después de haberte levantado en la mañana?
- 7- Qué tan a menudo necesitas que alguien te despierte por la mañana?
- 8- Qué tan a menudo piensas que necesitas más tiempo de sueño?

Cuestionario Pediátrico de Sueño (Kothare & Kaleysias, 2008).

Cuando duerme su hijo/a...

1. ¿Ronca alguna vez?
 Si No No se
2. ¿Ronca más de la mitad del tiempo?
 Si No No se
3. ¿Ronca siempre?
 Si No No se
4. ¿Ronca de forma ruidosa?
 Si No No se
5. ¿Su respiración ruidosa o profunda?
 Si No No se
6. ¿Tiene problemas o dificultad para respirar?
 Si No No se

Alguna vez...

7. ¿Ha visto a su hijo parar de respirar por la noche?
 Si No No se
Si es así, por favor describa lo que ocurrió:

8. ¿Ha estado preocupado por la respiración de su hijo durante el sueño?
 Si No No se
9. ¿Ha tenido que mover o sacudir a su hijo mientras estaba durmiendo para conseguir que respire o se despierte y vuelva a respirar?
 Si No No se
10. ¿Ha visto a su hijo despertarse con un bufido?
 Si No No se

Su hijo...

11. ¿Tiene un sueño inquieto?
 Si No No se
12. ¿Refiere inquietud o desasosiego en las piernas cuando está en la cama?
 Si No No se
13. ¿Tiene dolores de crecimiento (dolor de piernas sin causa clara)?
 Si No No se

14. Tiene dolores de crecimiento que empeoran cuando está en la cama?
 Si No No se

Mientras su hijo duerme, ha visto alguna vez...

15. ¿Pequeñas patadas en una o ambas piernas?
 Si No No se
16. ¿Patadas repetidas o sacudidas de las piernas con intervalos regulares (p. ej., cada 20 o 40 s)?
 Si No No se

Por la noche, su hijo habitualmente...

17. ¿Suda o moja los pijamas por la transpiración?
 Si No No se
18. Se levanta de la cama (por el motivo que sea)?
 Si No No se
19. ¿Se levanta de la cama para orinar?
 Si No No se

Si es así,

20. ¿Cuántas veces lo hace por la noche por término medio? (n.º de veces) _____
21. ¿Su hijo duerme habitualmente con la boca abierta?
 Si No No se
22. ¿Su hijo tiene habitualmente la nariz congestionada o tapada durante la noche?
 Si No No se
23. ¿Su hijo tiene algún tipo de alergia que le dificulte respirar por la nariz?
 Si No No se

Su hijo...

24. ¿Tiene tendencia a respirar con la boca abierta durante el día?
 Si No No se
25. ¿Tiene la boca seca cuando se despierta por las mañanas?
 Si No No se

- Si No No se
26. ¿Tiene molestias en el estómago por las noches?
 Si No No se
27. ¿Tiene sensación de quemazón en la garganta por la noche?
 Si No No se
28. ¿Le rechinan los dientes por la noche?
 Si No No se
29. ¿De vez en cuando moja la cama?
 Si No No se
30. ¿Alguna vez su hijo ha caminado mientras dormía (sonambulismo)?
 Si No No se
31. ¿Alguna vez ha oído hablar a su hijo cuando está durmiendo?
 Si No No se
32. ¿Tiene su hijo pesadillas una o más veces por semana (por término medio)?
 Si No No se
33. ¿Alguna vez su hijo se ha despertado chillando por la noche?
 Si No No se
34. ¿Alguna vez su hijo, se ha movido o comportado de una forma que a Vd. le ha hecho pensar que no estaba ni completamente dormido ni despierto?
 Si No No se
- Si es así, describa qué ocurrió:

35. ¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches?
 Si No No se
36. ¿Cuánto tiempo tarda su hijo en dormirse por las noches? (aproximadamente) minutos a la hora de irse a dormir, ¿tiene su hijo rutinas" o "rituales" problemáticos, discute mucho o se porta mal?
 Si No No se

Su hijo...

37. ¿Golpea su cabeza contra algo o balancea su cuerpo cuando está durmiéndose?
 Si No No se
38. Se despierta más de dos veces por noche (por término medio)?
 Si No No se
39. Si se despierta por las noches, le cuesta volverse a dormir?
 Si No No se
40. Se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volverse a dormir?
 Si No No se
41. ¿La hora a la que se acuesta su hijo, cambia mucho de un día para otro?
 Si No No se
42. ¿Se levanta cada día a una hora diferente?
 Si No No se

A qué hora su hijo, habitualmente...

43. Se acuesta entre semana? _____
44. Se acuesta los fines de semana o en vacaciones?

45. Se levanta entre semana? _____
46. Se levanta los fines de semana o en vacaciones?

Su hijo...

47. Se despierta cansado por las mañanas?
 Si No No se
48. Se va durmiendo durante el día?
 Si No No se
49. Se queja de que tiene sueño durante el día?
 Si No No se
50. ¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece que esté dormido durante el día?
 Si No No se
51. ¿Su hijo duerme la siesta durante el día?
 Si No No se
52. ¿Le cuesta despertar a su hijo por la mañana?
 Si No No se
53. ¿Su hijo se queja de dolor de cabeza por las mañanas, cuando se despierta?
 Si No No se
54. ¿Su hijo se queja de dolor de cabeza, como mínimo una vez al mes como media?
 Si No No se
55. ¿Alguna vez su hijo, desde que nació, ha tenido un "parón" en su crecimiento?
 Si No No se
- Si ha sido así, describa qué ocurrió:

56. ¿Su hijo conserva todavía sus amígdalas?
 Si No No se
57. Si no, ¿cuándo y por qué fue operado de amígdalas? _____

Alguna vez su hijo

58. ¿Ha tenido algún problema médico que le causara dificultad para respirar?
 Si No No se
- Si es así, por favor descríballo: _____

59. ¿Ha sido operado de algo?
 Si No No se
61. Si ha sido operado, ¿tuvo algún problema respiratorio antes, durante o después de la operación?
 Si No No se
62. Ha tenido de forma repentina debilidad en las piernas o en alguna otra parte después de reírse o de haber sido sorprendido por algo?
 Si No No se

63. Ha tenido la sensación de no poder moverse durante un período corto de tiempo estando en la cama, a pesar de estar despierto y estar viendo lo que había a su alrededor?
 Sí No No se
64. ¿Ha sentido alguna vez su hijo una necesidad irresistible de dormir una siesta, teniendo incluso que dejar de hacer lo que estaba haciendo con tal de poder dormir?
 Sí No No se
65. ¿Ha tenido alguna vez su hijo la sensación de estar soñando (ver imágenes o escuchar sonidos) mientras estaba despierto?
 Sí No No se
66. ¿Su hijo bebe bebidas con cafeína en un día normal (cola, café o té)?
 Sí No No se
67. Si es así, ¿cuántas tazas o latas toma al día?
 _____ Tazas Latas
68. ¿Su hijo consume algún tipo de droga?
 Sí No No se
69. Si es así, ¿cuáles y con qué frecuencia?

70. ¿Su hijo fuma?
 Sí No No se
71. Si es así, ¿cuántos cigarrillos fuma al día por día?

72. Su hijo tiene sobrepeso (pesa más de lo normal para su edad)?
 Sí No No se
73. Si es así, ¿a qué edad empezó a ocurrirle?
 _____ años
74. ¿Alguna vez algún doctor le ha dicho que su hijo tiene el paladar (el techo de la boca) arqueado?
 Sí No No se
75. ¿Ha tomado alguna vez su hijo rubifén por problemas de conducta?
 Sí No No se
76. ¿Alguna vez algún profesional le ha dicho que su hijo padece déficit de atención o déficit de atención con hiperactividad (TDAH)?
 Sí No No se
- Su hijo:**
77. No pone atención en los detalles, comete errores por descuido en sus tareas
 Sí No No se
78. Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y en los juegos
 Sí No No se
79. No parece escuchar lo que se le dice
 Sí No No se
80. No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o en casa a pesar de comprender las órdenes
 Sí No No se
81. Tiene dificultad para organizar sus actividades
 Sí No No se
82. Evita hacer tareas o cosas que le exijan un esfuerzo mental sostenido
 Sí No No se
83. Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades
 Sí No No se
84. Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes
 Sí No No se
85. Es descuidado en las actividades diarias
 Sí No No se
86. Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado
 Sí No No se
87. Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado
 Sí No No se
88. Corre o salta en situaciones inadecuadas
 Sí No No se
89. ¿Dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio?
 Sí No No se
90. ¿Está permanentemente en marcha como si tuviera un motor?
 Sí No No se
91. ¿Habla demasiado?
 Sí No No se
92. ¿Contesta o actúa antes de que se termine de realizar la pregunta
 Sí No No se
93. ¿Tiene dificultades para guardar su turno?
 Sí No No se
94. ¿Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás.
 Sí No No se

Cuestionarios originales:

Pittsburgh Sleep Quality Index (Buysse et al, 1989)

The following questions relate to your usual sleep habits during the past month only. Your answers should indicate the most accurate reply for the majority of days and nights in the past month. Please answer all questions.

1. During the past month, what time have you usually gone to bed at night?
 Bed Time _____

2. During the past month, how long (in minutes) has it usually taken you to fall asleep each night?
 Number of minutes _____

3. During the past month, what time have you usually gotten up in the morning?

Getting up time _____

4. During the past month, how many hours of actual sleep did you get at night? (This may be different than the number of hours you spent in bed.)

Hours of sleep per night _____

For each of the remaining questions, check the one best response. Please answer all questions.

5. During the past month, how often have you had trouble sleeping because you . .

a) Cannot get to sleep within 30 minutes

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

b) Wake up in the middle of the night or early morning

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

c) Have to get up to use the bathroom

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

d) Cannot breathe comfortably

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

e) Cough or snore loudly

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

f) Feel too cold

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

g) Feel too hot

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

h) Had bad dreams

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

i) Have pain

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

j) Other reason(s), please describe:

How often during the past month have you had trouble sleeping because of this?

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

6. During the past month, how would you rate your sleep quality overall?

Very good _____

Fairly good _____

Fairly bad _____

Very bad _____

7. During the past month, how often have you taken medicine to help you sleep (prescribed or "over the counter")?

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

8. During the past month, how often have you had trouble staying awake while driving, eating meals, or engaging in social activity?

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

9. During the past month, how much of a problem has it been for you to keep up enough enthusiasm to get things done?

No problem at all _____

Only a very slight problem _____

Somewhat of a problem _____

A very big problem _____

10. Do you have a bed partner or roommate?

No bed partner or room mate _____

Partner/roommate in other room _____

Partner in same room, but not same bed _____

Partner in same bed _____

If you have a roommate or bed partner, ask him/her how often in the past month you have had . . .

a) Loud snoring

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

b) Long pauses between breaths while asleep

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

c) Legs twitching or jerking while you sleep

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

d) Episodes of disorientation or confusion during sleep

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

e) Other restlessness while you sleep; please describe

Not during the Less than Once or twice Three or more past month _____ once a week _____ a week _____ times a week _____

The Epworth Sleepiness Scale (Johns, 1991)

Date _____ Age _____ Sex _____

How likely are you to doze or fall asleep in the following situations, in contrast to feeling just tired? This refers to your usual way of life in recent times. Even if you have not done some of these things recently try to work out how they would have affected you. Use the following scale to choose the most appropriate number for each situation

- | | |
|---|--|
| 0- Would never doze | 4- As a passenger in a car for an hour without break |
| 1- Slight chance of dozing | _____ |
| 2- Moderate chance of dozing | 5- Lying down to rest in the afternoon when circumstances permit _____ |
| 3- High chance of dozing | 6- Sitting and talking to someone _____ |
| Situation | 7- Sitting quietly after a lunch without alcohol |
| 1- Sitting and reading _____ | _____ |
| 2- Watching TV _____ | 8- In a car while stopped for a few minutes in the traffic _____ |
| 3- Sitting inactive in a public place _____ | |

STOP Questionnaire (Abrishami *et al*, 2010)

- | | |
|---|--|
| 1. Do you snore loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)? | 3. Do you have or are you being treated for high blood pressure? |
| a. Yes | a. Yes |
| b. No | b. No |
| 2. Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during day-time? | 4. Has anyone observed you stop breathing during your sleep? |
| a. Yes | a. Yes |
| b. No | b. No |

BERLIN QUESTIONNAIRE (Netzer *et al*, 1999)

Height (m) _____ Weight (kg) _____ Age _____
 Male / Female
 Please choose the correct response to each question.

CATEGORY 1

1. Do you snore?
 a. Yes
 b. No
 c. Don't know

If you snore:

2. Your snoring is:
 a. Slightly louder than breathing
 b. As loud as talking
 c. Louder than talking
 d. Very loud – can be heard in adjacent rooms
3. How often do you snore
 a. Nearly every day
 b. 3-4 times a week
 c. 1-2 times a week
 d. 1-2 times a month
 e. Never or nearly never
4. Has your snoring ever bothered other people?
 a. Yes
 b. No
 c. Don't Know

5. Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?
 a. Nearly every day
 b. 3-4 times a week
 c. 1-2 times a week
 d. 1-2 times a month
 e. Never or nearly never

CATEGORY 2

6. How often do you feel tired or fatigued after your sleep?
 a. Nearly every day
 b. 3-4 times a week
 c. 1-2 times a week
 d. 1-2 times a month
 e. Never or nearly never
7. During your waking time, do you feel tired, fatigued or not up to par?
 a. Nearly every day
 b. 3-4 times a week
 c. 1-2 times a week
 d. 1-2 times a month
 e. Never or nearly never
8. Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?
 a. Yes
 b. No

If yes:

9. How often does this occur?

- a. Nearly every day
- b. 3-4 times a week
- c. 1-2 times a week
- d. 1-2 times a month
- e. Never or nearly never

CATEGORY 3

10. Do you have high blood pressure?

- Yes
- No
- Don't know

Pediatric Daytime Sleepiness Scale (Garetz *et al*, 2015)

- 1- How often do you fall asleep or get drowsy during class periods?
- 2- How often do you get sleepy or drowsy while doing your homework?
- 3- Are you usually alert most of the day?
- 4- How often are you ever tired and grumpy during the day?
- 5- How often do you have trouble getting out of bed in the morning?
- 6- How often do you fall back to sleep after being awakened in the morning?
- 7- How often do you need someone to awaken you in the morning?
- 8- How often do you think that you need more sleep?

Pediatric Sleep Questionnaire (Sanjeev *et al*)

While sleeping, does your child...

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 1- Snore?
YES NO I DON'T KNOW. 2- Snore more than half the time?
YES NO I DON'T KNOW. 3- Always snore?
YES NO I DON'T KNOW. 4- Snore loudly?
YES NO I DON'T KNOW. 5- Have "heavy" or loud breathing?
YES NO I DON'T KNOW. 6- Have trouble breathing, or struggle to breathe?
YES NO I DON'T KNOW. <p>Have you ever ...</p> <ul style="list-style-type: none"> 7- Seen your child stop breathing during the night?
YES NO I DON'T KNOW. 8- Been concerned about your child's breathing during sleep?
YES NO I DON'T KNOW. 9- Been concerned about your child's breathing during sleep?
YES NO I DON'T KNOW. 10- Had to shake your sleeping child to get him or her to breathe, or wake up and breathe?
YES NO I DON'T KNOW. 11- Seen your child wake up with a snorting sound?
YES NO I DON'T KNOW. 12- Had to shake your sleeping child to get him or her to breathe, or wake up and breathe?
YES NO I DON'T KNOW. 13- Seen your child wake up with a snorting sound?
YES NO I DON'T KNOW. 14- Does your child have restless sleep?
YES NO I DON'T KNOW. | <ul style="list-style-type: none"> 15- At night, does your child usually become sweaty, or do the pajamas usually become wet with perspiration?
YES NO I DON'T KNOW. 16- At night, does your child usually get out of bed to urinate?
YES NO I DON'T KNOW. 17- Does your child usually sleep with the mouth open?
YES NO I DON'T KNOW. 18- Is your child's nose usually congested or "stuffed" at night?
YES NO I DON'T KNOW. 19- Do any allergies affect your child's ability to breathe through the nose?
YES NO I DON'T KNOW. 20- Does your child have restless sleep?
YES NO I DON'T KNOW. 21- At night, does your child usually become sweaty, or do the pajama usually become wet with perspiration?
YES NO I DON'T KNOW. 22- At night, does your child usually get out of bed to urinate?
YES NO I DON'T KNOW. 23- Does you child usually sleep with the mouth open?
YES NO I DON'T KNOW. 24- Is your child's nose usually congested or "stuffed" at night?
YES NO I DON'T KNOW. 25- Do any allergies affect your child's ability to breathe through the nose?
YES NO I DON'T KNOW. <p>Does your child</p> |
|---|--|

- 26- Tend to breathe through the mouth during the day?
YES NO I DON'T KNOW.
- 27- Have a dry mouth on waking up in the morning?
YES NO I DON'T KNOW.
- 28- Complain of an upset stomach at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 29- Get a burning feeling in the throat at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 30- Grind his or her teeth at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 31- Complain of an upset stomach at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 32- Get a burning feeling in the throat at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 33- Grind his or her teeth at night?
YES NO I DON'T KNOW.
- 34- Occasionally wet the bed?
YES NO I DON'T KNOW.
- Does your child
- 35- Wake up feeling unrefreshed in the morning?
YES NO I DON'T KNOW.
- 36- Have a problem with sleepiness during the day?
YES NO I DON'T KNOW.
- 37- Complain that he or she feels sleepy during the day?
YES NO I DON'T KNOW.
- 38- Has a teacher or other supervisor commented that your child appears sleepy during the day?
YES NO I DON'T KNOW.
- 39- Does your child usually take a nap during the day?
YES NO I DON'T KNOW.
- 40- Is it hard to wake your child up in the morning?
YES NO I DON'T KNOW.
- 41- Does your child wake up with headaches in the morning?
YES NO I DON'T KNOW.
- 42- Did your child stop growing at a normal rate at any time since birth?
YES NO I DON'T KNOW.
- 43- Is your child overweight
YES NO I DON'T KNOW.

Capítulo 16

*"Estamos hechos de la misma materia de los sueños y
nuestra pequeña vida termina durmiendo."
William Shakespeare*

Polisomnografía y otros métodos diagnósticos.

Profa. Dra.
Elena Maricela Majano de Carias

Bernes Medical Neurología.
Unidad de Medicina del Sueño.
7^o C. Pnte. #4021
Entre 77 y 79 Ave. Nte.
San Salvador, El Salvador.

✉ elena.carias@bernesmedical.com

Resumen.

El estudio del sueño ha despertado interés en las 3 últimas décadas entre psiquiatras, neurofisiólogos y diversos especialistas. El interés se debe probablemente al aumento en la incidencia de los trastornos del sueño a nivel mundial, su impacto negativo en la calidad de vida de aquellos que lo sufren y al poco conocimiento sobre la fisiología del mismo. Para explorar el sueño y realizar un estudio sobre sus enfermedades o trastornos, se necesita disponer de una unidad o laboratorio de sueño. Entendiendo por laboratorio, aquel lugar en donde solo se realizan estudios de sueño; y unidad o centro de sueño a la entidad que está conformada por personal especializado en el diagnóstico clínico, polisomnográfico y tratamiento de las alteraciones de sueño. Ambos deben de disponer de

ciertos requerimientos dados de forma colegiada por La Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM).

Abreviaturas:

AASM: American Academy of Sleep Medicine | ECG: Electrocardiograma | EEG: Electroencefalograma, Electroencefalografía, Registro electroencefalográfico | EMG: Electromiografía, Electromiograma | EOG: Electro-óculo-grama, Electro-óculo-grafía | EPI: Evaluación pautada del insomnio | IAHS: Índice de apneas e hipopneas del sueño | LCR: Líquido cefalorraquídeo | MOR: Movimientos oculares rápidos | PR: Poligrafía respiratoria | PSG: Polisomnografía; PSGNN: Polisomnografía neonatal | RN: Recién nacido | SAHS: Síndrome de apneas e hipopneas obstructivas del sueño | SARVAS: Síndrome de resistencia de la vía aérea superior | SED: Somnolencia excesiva diurna | TLMS: Test de latencias múltiples de sueño | SOMOR = Sueño de movimientos oculares rápidos | V-PSG: Video polisomnografía

Características de la habitación en un laboratorio o unidad de sueño.

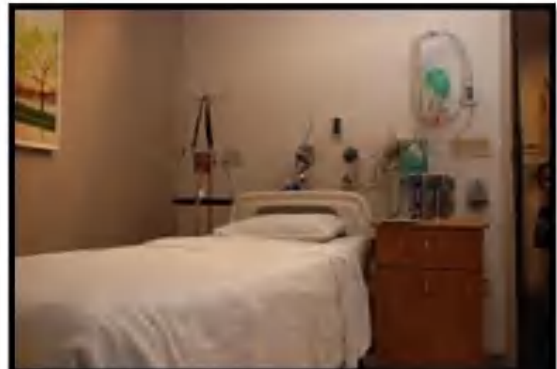
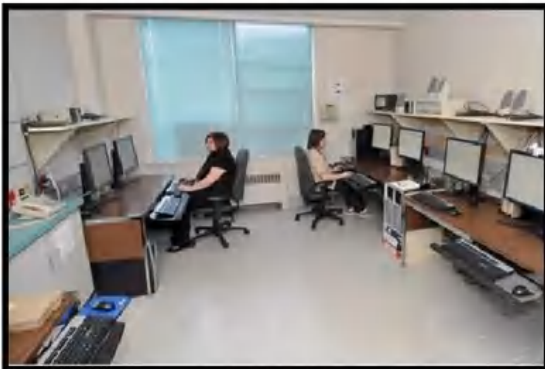


Figura 16.1. Características de la habitación en un laboratorio o unidad de sueño.

La habitación del laboratorio o unidad de sueño debe ser lo más parecida posible a la de cualquier domicilio particular, con una cama cómoda, de preferencia una cama de hospital, con baño totalmente equipado, debe contar con los muebles mínimos necesarios para la comodidad del paciente, la temperatura de la habitación debe ser adecuada (entre 21 y 23 °C), con la cantidad de luz mínima que resulte necesaria, y con condiciones de aislamiento acústico, todo esto para que el ambiente resulte adecuado para la evaluación del paciente.

En otra habitación se instalarán los polisomnógrafos digitales, con su respectivo software, impresoras y todo lo necesario para la lectura (scoring) de la polisomnografía (PSG) y su informe posterior. Es en esta habitación donde el técnico, quien realizará el examen durante la noche, vigilará al paciente por medio de circuito cerrado de vídeo y atenderá sus necesidades durante el estudio.

Debe contar además con un sistema completo de oxigenoterapia, así como con un carro para reanimación cardiopulmonar (Pascual & Estilvill, 2008b) (Véase la figura 16.1).

Polisomnografía (PSG) nocturna convencional

Cuando se sospeche una alteración o patología relacionada con el sueño, debe realizarse una PSG nocturna, denominada también estudio de sueño nocturno. Esta se considera el estándar de referencia para la evaluación de los trastornos del sueño (Pascual & Estilvill, 2008b).

La PSG (del griego. *poly*, "muchos"; *somno*, "sueño"; y *graphy*, "escritura") nocturna es una técnica de monitorización del sueño en la que se registran simultáneamente diversas variables neurofisiológicas, como la actividad electroencefalográfica (EEG), actividad ocular (EOG), muscular (EMG) y variables cardiorrespiratorias, que permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño.

Este estudio se lleva a cabo de forma vigilada por técnicos entrenados, y la información se almacena en sistemas informáticos con soportes digitales (AIPS, 1997; Pascual & Estilvill, 2008b; Galeano & Velosa, 2011). La duración del estudio debe de ser una noche entera (desde las 22:00 hrs. hasta las 06:00 hrs.), la duración aconsejada es de al menos 6 horas, y se tomará como válida la información si el paciente ha tenido como mínimo 3 horas de sueño (Rechtsaffen & Kales, 1968; AIPS, 1997; Pascual & Estilvill, 2008b; Galeano & Velosa, 2011).

Es muy importante contar con técnicos entrenados, quienes deberán tener un "perfil", el cual se detallara más adelante en el capítulo.

Respecto a las variables que se deben determinar en una PSG, como mínimo deben de registrarse:

1. Flujo aéreo: por termistor nasal, neumotacógrafo o analizador de CO₂.
2. Esfuerzo ventilatorio: mediante bandas elásticas toraco-abdominales.
3. Recambio gaseoso: por pulsioximetría determina la saturación de oxígeno.

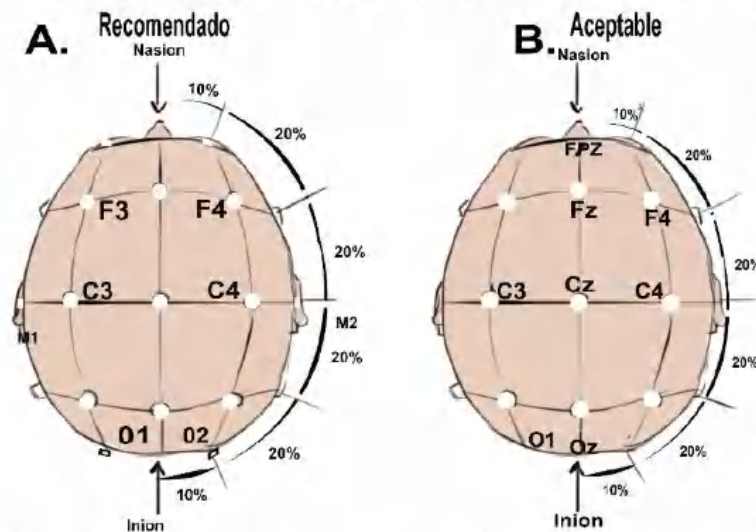


Figura 16.2. Colocación de electrodos para el EEG recomendados y aceptables de acuerdo a la AASM. En las imágenes se puede observar la ubicación recomendada y aceptable de los electrodos durante la polisomnografía. La ubicación de los electrodos y la nomenclatura va acorde al sistema internacional 10-20.

res, que suele comenzar con los del registro del EEG. El cabello del paciente debe estar limpio, seco, sin gel o cualquier otro producto. Tanto el paciente como el técnico deben tener una posición cómoda durante la

En la PSG convencional se emplea un mínimo de 12 canales para el registro continuo de: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG), electromiografía de superficie (EMG), flujo nasal, bandas toracoabdominales, posición corporal, ronquido, electrocardiograma y saturación arterial de oxígeno (Rechtsaffen & Kales, 1968; AIPS, 1997; Galeano & Velosa, 2011).

La estadificación de las etapas del sueño está basada en criterios que derivan de la información que proporcionan el EEG, EOG y EMG. Estos parámetros son universalmente aceptados para todo tipo de PSG (Rechtsaffen & Kales, 1968).

Una vez explicada al paciente la naturaleza de la prueba, se procede a la colocación de electrodos y sensores,

colocación de los electrodos, en un ambiente ventilado, que se prefiere fuera de la habitación donde se realizará el estudio.

De forma rutinaria, para la colocación de los electrodos se utiliza el Sistema Internacional 10-20, basado en cinco puntos fundamentales: nasión (nariz), inión (protuberancia o proyección occipital externa), pre-auricular derecho e izquierdo (delante o detrás del pabellón auditivo) y vértex (punto central superior de la cabeza) (Véase la figura 16.2).

PSG, montaje básico,

Electroencefalograma (EEG)

Este montaje de electrodos es el recomendado por la AASM en el manual para el scoring de las etapas de sueño y eventos asociados, en su última revisión, 2014 (AASM, 2014b).

- **Recomendado:**
 - EEG: F4-M1, C4-M1, O2-M1
 - Los electrodos en la parte posterior de la cabeza deben de situarse en F3, C3, O1 y M2, para formar los correspondientes montajes, si las derivaciones recomendadas como primera línea no funcionarán a adecuadamente durante en estudio.
- **Aceptable:**
 - EEG: Fz-Cz, Cz-Oz, C4-M1,
 - Los electrodos en la parte posterior de la cabeza deben de ser: Fpz, C3 y O1, para de esta forma sustituir Fpz por Fz, C3 por Cz o C4 y O1 por Oz y M2 por M1, para formar los correspondientes montajes, si las derivaciones recomendadas como aceptables no funcionarán durante el estudio (Véase la figura 16.2).

La letra indica la topografía cerebral:

- FP: fronto polar (o frontal anterior).
- F: frontal.
- C: central.
- P: parietal.
- O: occipital.
- T: temporal.
- M: Mastoidea o A: auricular.

El subíndice define la lateralidad:

- Número impar: izquierdo.
- Número par: derecho.
- Letra Z (ZERO): línea media.

Electrooculograma (EOG)

Las derivaciones recomendadas para la posición de los electrodos en ojos son:

- Derivaciones: E1-M2 y E2 -M2
- Posición de electrodos: E1 está localizado 1 cm abajo del canto externo del ojo izquierdo y E2 está localizado 1 cm arriba del canto externo del ojo derecho (Véase la Figura 16.3).

Las derivaciones aceptables para la posición de los electrodos en ojos son:

- Derivaciones: E1-Fpz y E2-Fpz
- Posición de electrodos: E1 está localizado 1 cm abajo y 1cm lateral del canto externo del ojo izquierdo y E2 está localizado 1 cm abajo y 1cm lateral del canto externo del ojo derecho (Véase la figura 3) (AASM, 2014b).

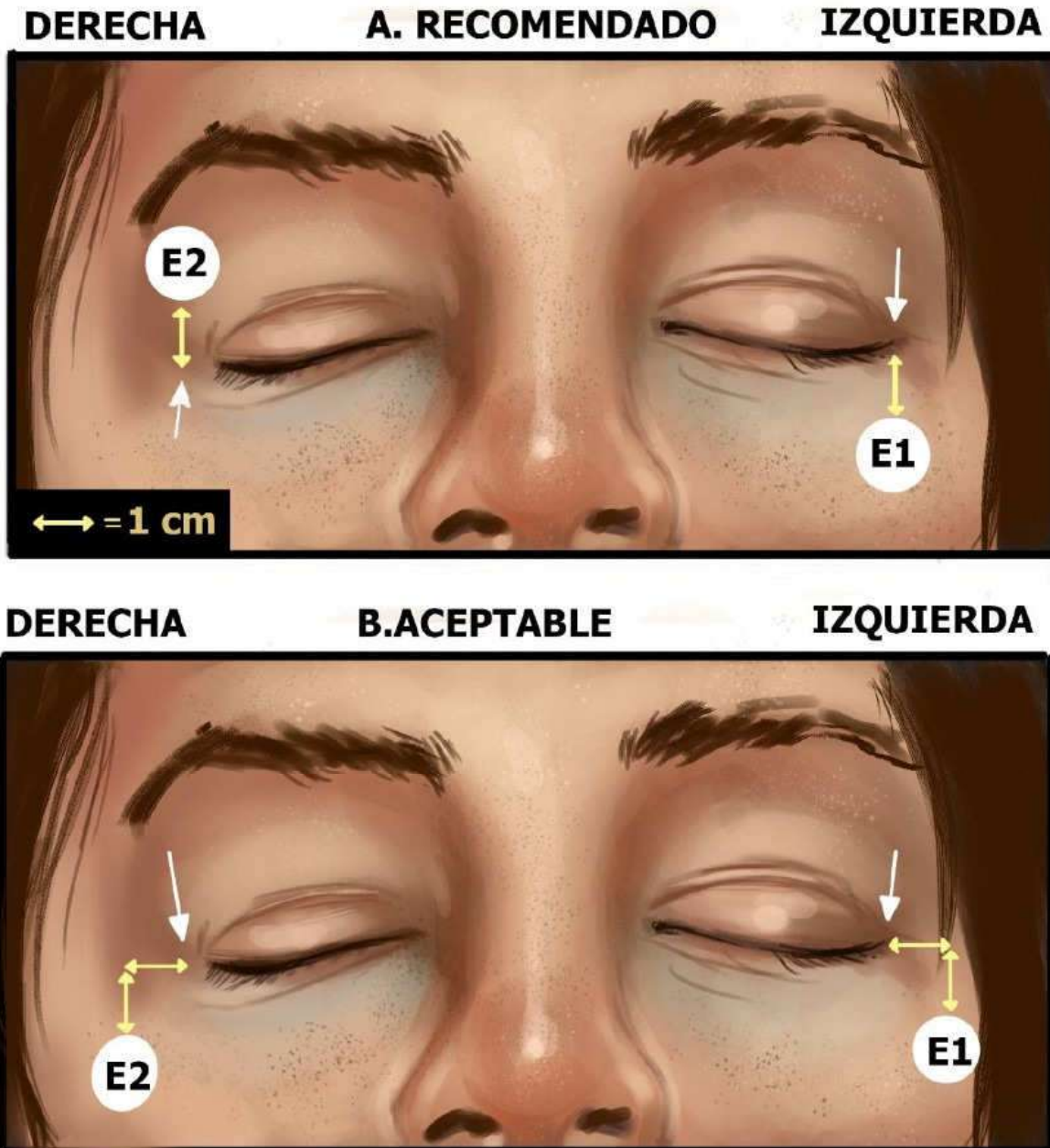


Figura 16.3. Colocación de electrodos para electro-oculograma en ambos ojos, localizaciones recomendada y aceptable por la AASM.

Electromiograma (EMG)

La recomendación de la AASM es colocar tres electrodos en la mandíbula para el registro del EMG:

- Uno en el centro de la quijada, 1 cm abajo del borde inferior de la mandíbula (Véase ChinZ en la figura 16.4).
- Uno 2 cm abajo del borde inferior de la mandíbula y 2 cm hacia la derecha de la línea media (Véase Chin2 en la figura 16.4).
- Uno 2 cm abajo del borde inferior de la mandíbula y 2 cm hacia la izquierda de la línea media (Véase Chin1 en la figura 16.4).

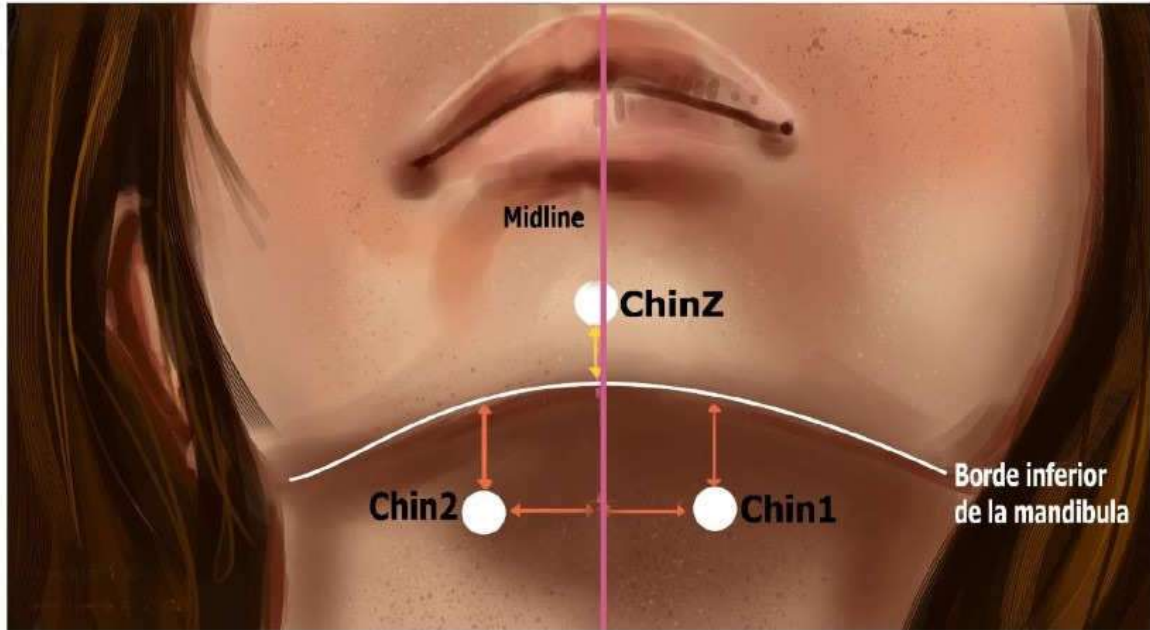


Figura 16.4. Colocación recomendada de los electrodos en la mandíbula.

Características de los electrodos en la PSG convencional

Los electrodos son pequeños discos metálicos no reactivos, que facilitan la conducción de los potenciales electrocorticales hacia el dispositivo de amplificación. Convierten corrientes iónicas en electrónicas constituyendo la interface entre el tejido vivo y el equipo de registro.

Deben ser colocados sobre la superficie exterior de la cabeza (cuero cabelludo) mediante una pasta o gel de conducción. El contacto debe ser firme, para garantizar una impedancia mínima (resistencia al flujo de la corriente eléctrica), con el fin de evitar artefactos asociados con el electrodo y el ambiente.

Los dos tipos de registros utilizados son: monopares y bipares (Galeano & Velosa, 2011).

Registro monopolar

En este registro, tomamos la señal de cada electrodo de forma independiente (electrodo activo) contra un electrodo de referencia (electrodo inactivo) en un lugar relativamente a potencial cero (mastoides, lóbulo de la oreja, etc).

Registro bipolar

En este registro tomamos pares de electrodos (electrodos activos) y medimos la diferencia de tensión entre cada uno. En estos registros es posible realizar numerosas combinaciones, cada una de estas recibe el nombre de montajes.

Preparación de la piel

Se debe limpiar con alcohol, gel especial o pasta abrasiva. La piel debe estar seca, evitar zonas escamosas (lesiones psoriásicas), evitar cicatrices y extremar cuidados con lesiones abiertas, válvulas de derivación de LCR, implantes cocleares, etc.

Artificios

Los artificios se pueden producir por las siguientes razones:

- Corriente alterna de 50 ciclos
- Un electrodo despegado

- Artificio por sudor
- Artificio por rascado (pediculosis), e
- Intromisión del ECG en el registro.

Parámetros

En la PSG la estadificación del sueño se realiza de acuerdo a los criterios de Rechtschaffen y Kales (1968), y se presenta en un hipnograma, que es la representación gráfica de los canales evaluados. En nuestro medio, el 90% de los estudios están reportados con hipnogramas de 30 segundos, lo cual facilita la correlación en el tiempo de cada canal.

Estos parámetros que evalúa la PSG se clasifican en dos grandes grupos, aquellos que evalúan la etapa de sueño, y aquellos que identifican patrones fisiológicos relacionados.

En el primer grupo están: EEG, EOG, EMG del músculo submentoniano; y en el segundo grupo, flujo respiratorio (cánula nasal), movimientos toraco-abdominales (bandas toraco-abdominales), saturación de oxígeno (oximetría) y electrocardiograma (basado en la derivación II - DII), el registro de los miembros inferiores permite evaluar movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño (Pascual & Estilvill, 2008b).

Cuando hablamos de PSG nocturna, tenemos que tener claro este concepto:

“No se trata de leer datos aislados, sino de tener la capacidad de identificar los hallazgos más relevantes que nos permitan dar un diagnóstico más preciso” (AIPS, 1997, Galeano & Velosa, 2011).

Electroencefalograma

Determina la actividad eléctrica cerebral; esto ayuda a identificar si el paciente está dormido o despierto, además permite la elaboración del hipnograma, el análisis de la arquitectura del sueño y la correlación de eventos (respiratorios, movimientos de piernas) con la actividad eléctrica cerebral (Véase la figura 16.6). Se deben identificar y diferenciar cuatro tipos de ondas electroencefalográficas básicas (Véase la figura 16.5).

La presencia o ausencia de estas ondas determina fases e incluso grupos etéreos, variables fisiológicas y patológicas.

Requisitos del EEG:

- Mínimo 1 electrodo frontal, central y otro occipital (EEG de 3 canales), con referencia M1 o A1.
- La velocidad mínima es de 10 mm/seg.
- Época, es una página de 30 segs.
- Constante de tiempo recomendada es de 0.3 segs con filtros.
- Amplitud: 7.5 a 10 mm= 50 µ V
- y la impedancia de electrodos no debe de ser mayor de 10 KO.

Figura 16.5: Trazos del EEG. (Ondas Cerebrales)



Existen nuevas derivaciones recomendadas (JCSM 2007): F4-M1, C4-M1 y O2-M1 (electrodos activos del lado derecho y electrodo de referencia en mastoides izquierda), para poder captar de una forma más específica los complejos K y ondas delta (frontales), husos de sueño (centrales) y ritmo alfa (occipitales).

Estados de vigilia, sueño e hipnograma

La fase de vigilia

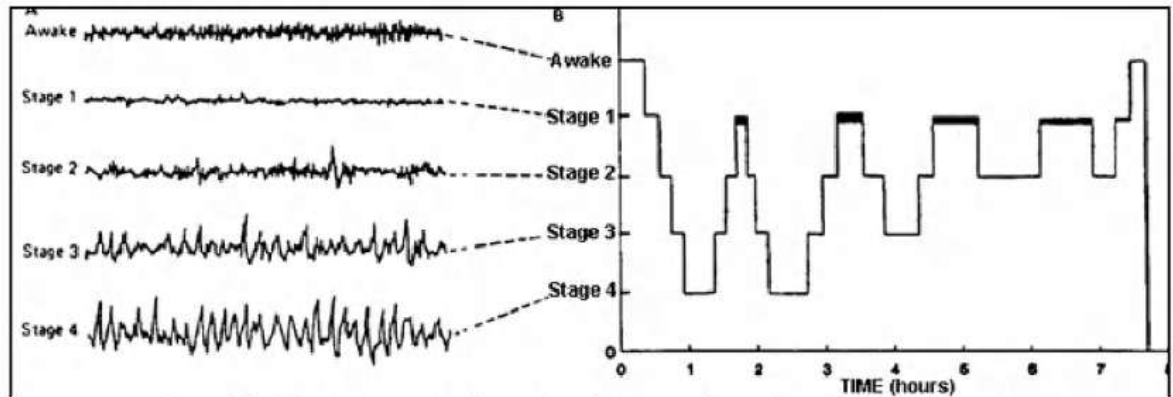


Figura 16.6. Hipnograma y ondas cerebrales características de cada etapa de sueño.

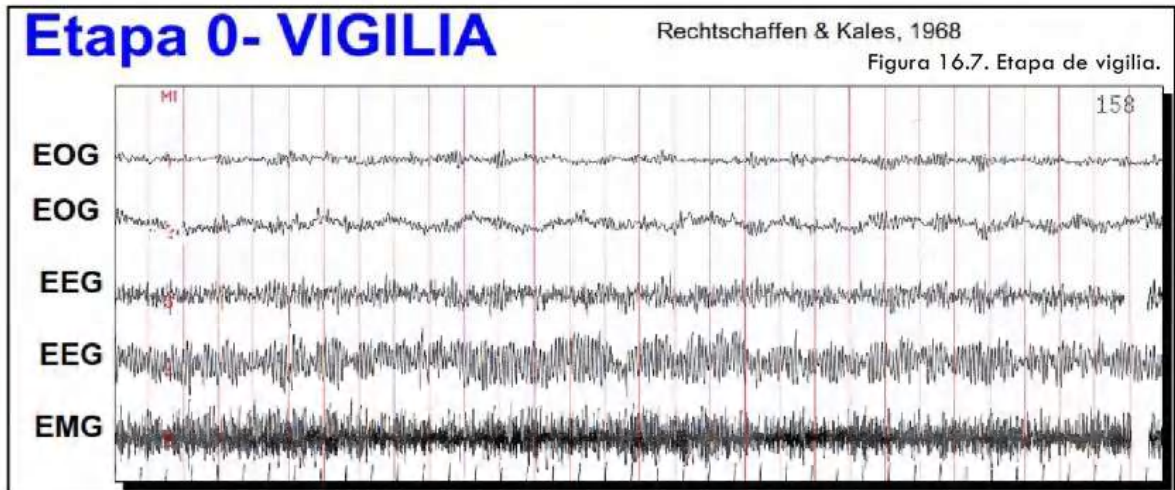


Figura 16.7. Etapa de vigilia.

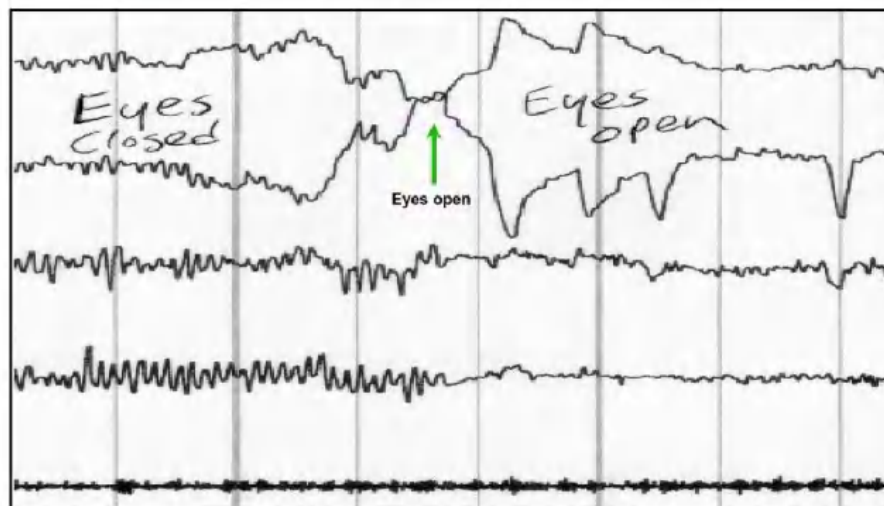


Figura 16.8. Bloqueo del ritmo alfa con la apertura ocular.

Criterios de Scoring:

EEG:

- Más del 50% de la época con actividad alfa (ojos cerrados).
- Frecuencia alfa, beta (mixtas, con ojos abiertos).
- EOG: parpadeo ocular que contamina el EEG.
- EMG: tono muscular relativamente alto en músculos submentonianos (Vea figura 16.7).
- Bloqueo del ritmo alfa en regiones occipitales, característico de los estados de vigilia, se bloquea al abrir los ojos (Véase la figura 16.8).

Etapas del sueño.

Se dividen en 2 grupos: sueño No-MOR: estadios 1, 2 y 3,4; y sueño MOR: estadio 5.

Sueño No-MOR o de movimientos oculares no-rápidos, se caracteriza por tener un EEG sincronizado (husos y ondas lentas), EOG: movimientos oculares máximos o sin movimientos, EMG: tónicamente activos, aunque habitualmente inmóviles.

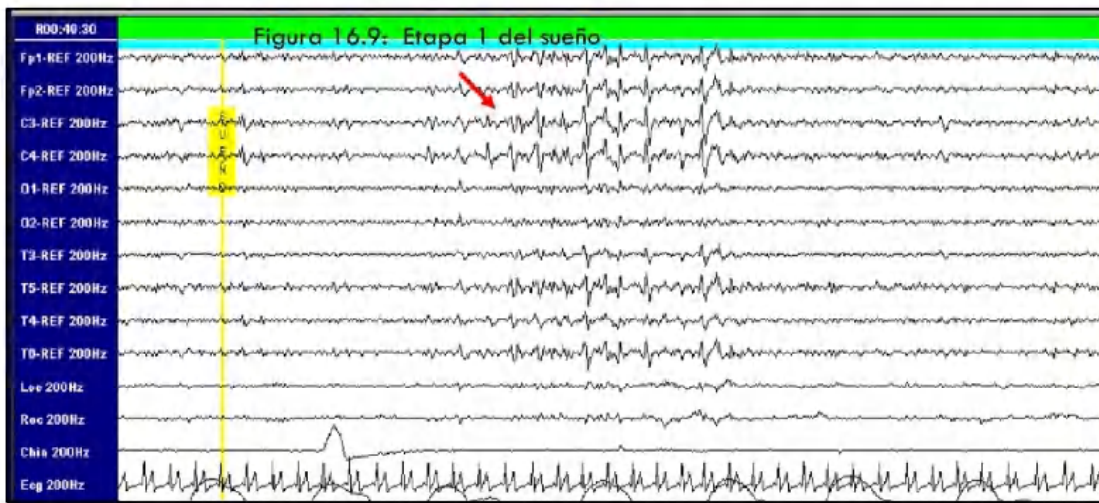
Sueño No MOR- Etapa 1

Considerada como una etapa de transición, su duración es muy corta, muy fácil de revertir y despertar, se incrementa con la edad, es considerada la llave del sueño. La atención y el poder de reacción a los estímulos esta disminuido, los procesos mentales cambian, se hacen confusos y el menor estímulo lleva a la vigilia, esta característica, da a muchas personas la sensación de estar despiertas.

Aparecen en esta etapa sacudidas mioclónicas fisiológicas, que dan la sensación de caída al vacío.

Esta etapa equivale al 5-7 % del tiempo total de sueño (TTS)

La etapa 1 se toma como parámetro para determinar la latencia del sueño (LS), es decir, el tiempo que tarda una persona en conciliar el sueño, determinante en el diagnóstico de insomnio de conciliación.



Criterios de Scoring:

- Más del 50% de la época presenta actividad theta (3-7 cps) y menor del 50% de la época con ritmo alfa.



- Al final de esta etapa aparecen "ondas agudas del vértex", onda negativa-positiva de gran voltaje en vértex, (Cz) (Véase la figura 16.9, flecha roja).

- EOG: se pueden ver movimientos rotatorios por unos segundos, en etapas tempranas.
- EMG: tono muscular relativamente alto (Véase la figura 16.10, página anterior).

Sueño No MOR- Etapa 2

Aproximadamente después de 0.5 a 7 minutos de la fase anterior, se entra a la etapa 2. Este es el estadio de sueño propiamente dicho. Ocupa entre el 45 y 55% del tiempo total de sueño. Las ondas cerebrales son más lentas y de mayor amplitud (actividad theta) en el EEG, reconociéndose dos elementos típicos de esta etapa: los husos de sueño y los complejos K.

Criterios de Scoring:

- EEG: actividad theta (3-7cps), complejos K y husos de sueño aparecen de forma continua.
- EOG: espejo del EEG (en espejo).
- EMG: tono bajo (Véase la fig. 16.11).

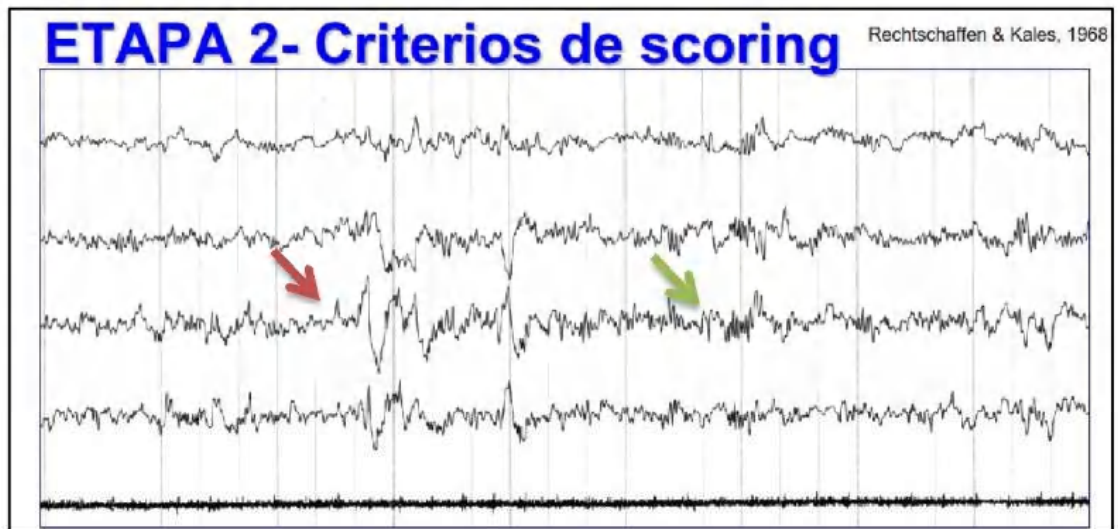


Figura 16.11. Etapa 2 de sueño. Se observan complejos K (flecha roja) y husos de sueño (flecha verde).

Sueño No MOR-Etapa 3 y 4- Sueño lento profundo

Se caracteriza por una actividad muy lenta en el EEG y ondas gigantes, que se denominan ondas delta.

Esta etapa se denomina: sueño de recuperación o reparador. Ocupa el 10 – 20 % del tiempo total de sueño. Son necesarios estímulos táctiles o acústicos muy intensos para despertar a la persona. Si la persona se despierta de esta etapa, se puede presentar confusión y desorientación. Esta etapa predomina en la primera mitad de la noche, las personas que presentan un elevado fraccionamiento del sueño (apneas de sueño, por ejemplo) tienden a tener disminuida o ausente esta etapa y alternaran entre etapas 1 y 2, de ahí la sensación de sueño no reparador.

Criterios de Scoring:

- EEG: 20-50% de actividad delta.
- EOG: contaminado por la actividad del EEG, o con solo actividad frontal.
- EMG: tono más bajo que en etapa 2 (Véase la figura 16.12)

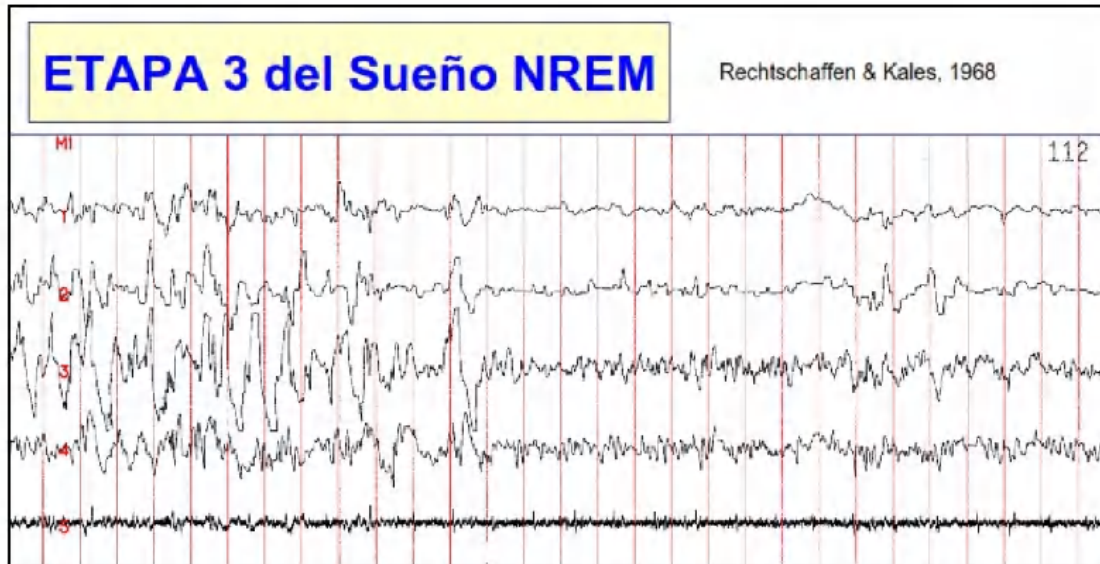


Figura 16.12. Etapa 3 y 4 del sueño.

Sueño MOR-Etapa 5

También llamado sueño paradójico, porque el EEG se parece mucho al de la etapa 1, con la diferencia de que el paciente se encuentra dormido. Hay abolición completa del tono muscular en el EMG, con actividad que persiste en el EOG y ciertos músculos.

Etapa onírica: los sueños son muy vívidos y definidos, la parálisis muscular de esta etapa actúa como protección, impidiendo la actuación de los sueños. En el 80% de los casos cuando una persona se despierta en esta etapa, recuerda sus sueños. En esta etapa la atención está dirigida hacia el mundo interior, repleto de imágenes y sonidos que le dan forma a los sueños.

La respiración es rápida, superficial e irregular. La aparición del primer sueño MOR de la noche, nos dará la latencia del sueño MOR, la cual es importante en cuadros de apneas de sueño, narcolepsia y depresión. Existen además erecciones penianas y del clítoris.

En la segunda mitad de la noche, predomina el sueño MOR y por lo general aparece en 4 o 5 ocasiones en una noche normal, estableciendo cada sueño MOR un ciclo de sueño.

Esta etapa ocupa del 20 al 25% del tiempo total de sueño.

Es una etapa muy importante en los cuadros de apnea de sueño, ya que los eventos respiratorios son mucho más profundos, de mayor duración, con disminución severa de la saturación de oxígeno, debido a la atonía muscular y la respiración irregular.

Durante esta etapa pueden aparecer sacudidas fásicas, las cuales son breves y aparecen en sitios como orejas, geniogloso, piernas y/o músculos faciales. La tumescencia peniana, es otra forma de actividad fásica.

Criterios de Scoring:

- EEG: desincronizado, se observan de forma usual en el vértex las típicas ondas en "diente de sierra".
- EOG: brotes de movimientos oculares rápidos.
- EMG: tónicamente suprimido, con crispaciones (contracciones) por fases. Véanse Figuras 16.13, 16.14 y 16.15.

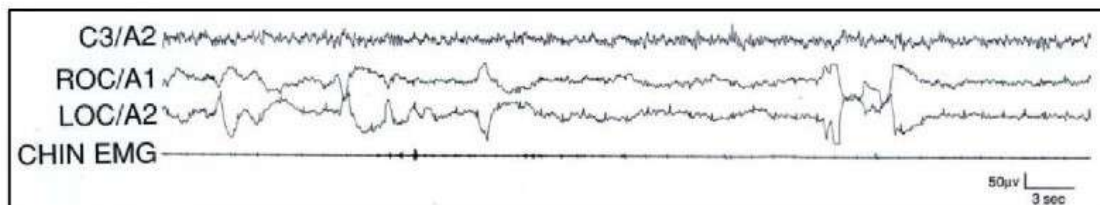


Figura 16.13. Sueño MOR - Etapa 5

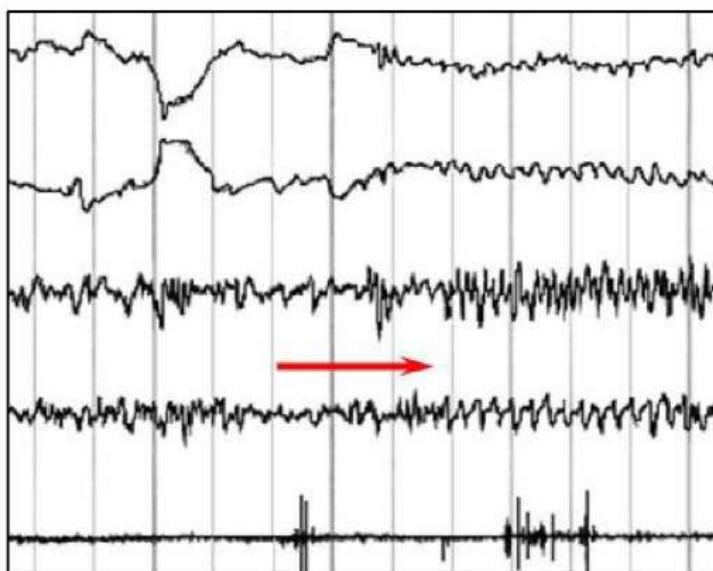


Figura 16.14. Ondas en "dientes de sierra" (flecha roja).

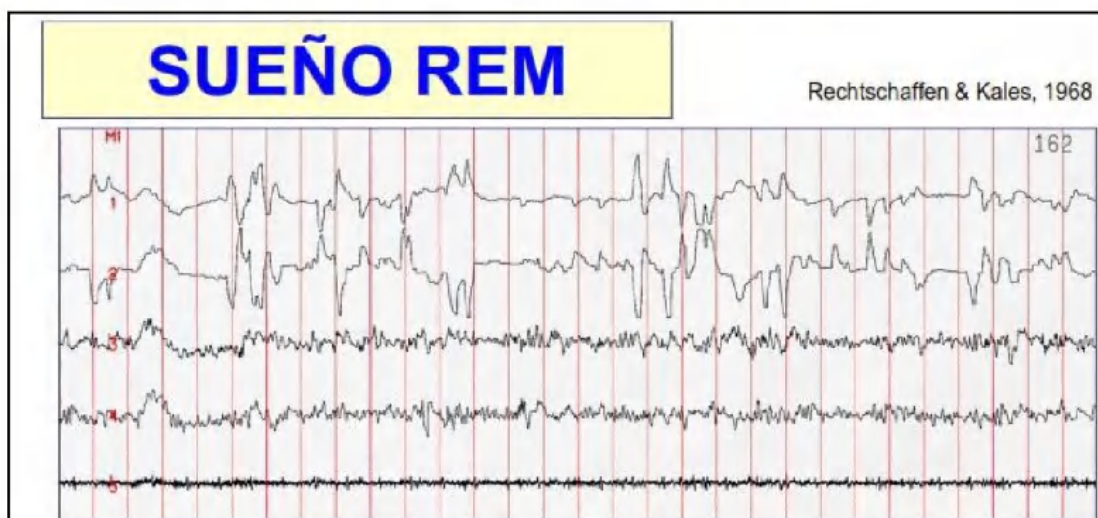


Figura 15. Etapa 5 del sueño.

Tiempo de movimiento

Se caracteriza por amplificación de las señales o excesivo tono del EMG, hay oscurecimiento del trazado, el sueño puede ocurrir antes o después. Para catalogar un trazo como tiempo de movimiento debe de ser mayor o igual de 15 segundos y menor o igual de 1 minuto. Se hace el scoring como una etapa de sueño (Véase la figura 16.16) (ASDA, 1992; Bonnet & Arandt, 2007).

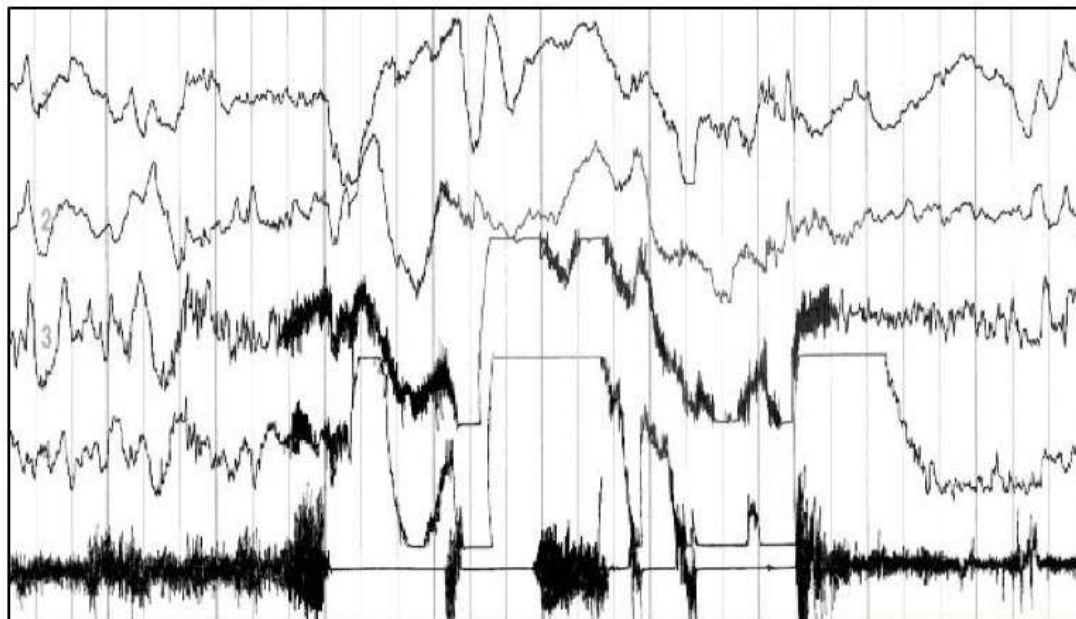


Figura 16.16. Tiempo de movimiento.

Arousal-Microdespertar

Esta caracterizado por el cambio súbito de frecuencia en el EEG (Incluida actividad, Alfa, Beta y Delta).

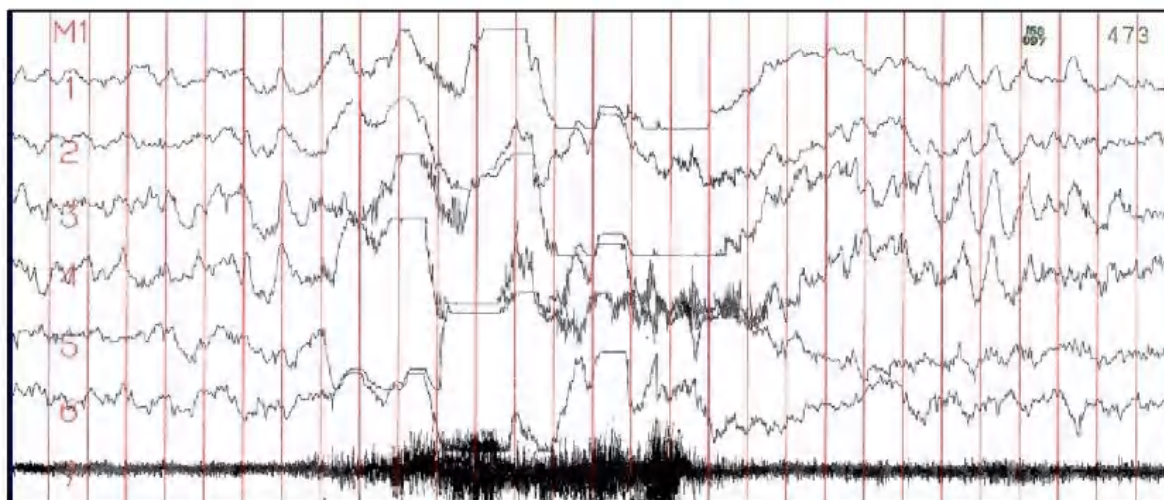


Figura 16.17. Arousal-Microdespertar.

Criterios de scoring: el arousal debe estar precedido al menos por 10 segundos de sueño, debe haber al menos 10 segundos de sueño entre dos arousal, su duración debe ser de 3-15 segundos, si su duración es mayor de 15 segundos, se clasifica como vigilia, un arousal del sueño No MOR, puede ocurrir sin aumento en el tono del EMG, en cambio, si sucede en el sueño MOR, debe acompañarse de aumento en el tono del EMG. La intrusión de la actividad alfa en el sueño debe ser al menos de 3 segundos, para anotarse como arousal, las transiciones de las etapas de sueño no pueden clasificarse como arousal, cuando se asocian a eventos respiratorios o motores del sueño se anotan como tal, pero sino están asociados a ningún evento, entonces se anotan como espontáneos (Véase la figura 16.17) (ASDA, 1992; Bonnet & Arand, 2007).

Registro del Ronquido y Posición del Paciente

Este se detecta por medio de un micrófono pequeño e indoloro que se coloca en el cuello del paciente, en disposición lateral y su presencia se refleja en el trazo polisomnográfico en el sensor que corresponde al mismo, en casos de ronquido muy severo puede registrarse también en el trazo de la mandíbula (chin). El sensor para registro de posición se coloca por lo general en la banda que registra los movimientos del tórax.

Movimientos durante el sueño

Los trastornos motores del movimiento durante el sueño, son primariamente caracterizados por ser estereotipados, alterando el sueño, al inicio del mismo o en su continuidad.

En su nueva edición *The International Classification of Sleep Disorders* (AASM, 2014), los re-clasifica y para este capítulo en cuestión, únicamente detallaremos los criterios de scoring en PSG, para aquellos que los tengan.

1. Síndrome de piernas inquietas (SPI): la PSG no es indicación de rutina para esta patología. Pero se observa aumento en la latencia del sueño, índice elevado de arousal. Son los trastornos más importantes que alteran la arquitectura del sueño. *The Suggested Immobilization Test* (SIT) evalúa los movimientos periódicos de piernas durante la vigilia o el SPI durante el reposo, para este test se utiliza una PSG convencional, sin colocación de sensores respiratorios y de EEG, solo en miembros inferiores, se colocan los electrodos 30 minutos antes de la hora en que el paciente suele dormirse, relajado en posición supina en la cama. Se diagnostica SPI cuando el índice de movimientos periódicos de piernas en vigilia en mayor o igual a 40 eventos por hora.
2. Trastorno de movimiento periódico de piernas (PLMS): estos movimientos suelen aparecer inmediatamente después de haber iniciado la etapa 1 de sueño y son mucho más frecuentes en la etapa 2, disminuye su frecuencia entrando a etapa 3 y están usualmente ausentes en el sueño MOR. Usualmente ocurren en un lapso que varía entre minutos a una hora. El electrodo situado en el musculo tibial anterior evidencia contracciones repetidas, con duración cada una de 0.5 a 10 segundos, dichos movimientos pueden afectar uno o ambos miembros inferiores. Estos están asociados a arousals corticales o con despertares. Los arousals autonómicos son más frecuentes que los corticales. Estos movimientos tiene que reportarse en la PSG con un índice el cual tiene que ser menor o igual a 15 eventos por hora de sueño. Otro método diagnóstico es realizar actigrafía de miembros inferiores.
3. Bruxismo relacionado al sueño: los electrodos colocados en los músculos maseteros y temporales presenta un aumento significativo en su señal, acompañado en algunas ocasiones del clásico "rechinar" de dientes. El 80% de los eventos se presentan en las etapas 1 y 2 de sueño, 10% puede aparecer en la etapa de sueño MOR, pero en ciertos casos, este trastorno solo ocurre en el sueño MOR. Hay tres subtipos de bruxismo relacionado al sueño:
 - a. Actividad fásica con 1 Hz de frecuencia sin contracción en el EMG con duración de 0.25 a 2 segundos.
 - b. Actividad tónica, la cual persiste por más de 2 segundos o
 - c. un patrón mixto.

Un episodio de bruxismo empieza después de un intervalo de 2 o 3 segundos sin actividad en los músculos antes mencionados. Para un mejor diagnóstico de bruxismo se recomienda colocación bilateral de electrodos en ambos maseteros y temporales, con referencia en oído, mastoides o hueso cigomático (AASM, 2014).

Polisomnografía nocturna con oximetría

El patrón respiratorio está influenciado por el estadio de sueño. En el sueño No MOR, es periódico y suave. En el sueño MOR la variabilidad ventilatoria es mayor, especialmente con el movimiento ocular característico de esta etapa. Los niveles de oxígeno son medidos vía oxímetro de pulso, colocado en el dedo índice del paciente, durante el estudio, es indoloro, el cual transmite dos ondas de luz, las cuales censan el pulso y la saturación de oxígeno de la hemoglobina, el promedio de tiempo de señal es menor de 3 segundos (ASDA, 1992; Bonnet & Arand, 2007; Friedman, 2009; Galeano & Velosa, 2011, AASM, 2014, 2014b).

Las anomalías de la oximetría permiten determinar el grado de compromiso de acuerdo a sus valores:

- Leve: la saturación de oxígeno es mayor de 90% e igual o mayor a 85%.
- Moderada: la saturación media de oxígeno es mayor de 90% y menor o igual a 70%.
- Severa: la saturación media de oxígeno es menor del 90% y menor de 70%.

Parámetros a tener en cuenta: saturación de oxígeno promedio, la saturación máxima, mínima y el promedio durante los episodios de apnea hipoapnea. Igual que el porcentaje de tiempo que presenta en cada rango de oxigenación.

No se concibe un estudio de sueño sin oximetría, por lo cual es un requisito indispensable en la realización de la polisomnografía nocturna convencional.

Vídeo polisomnografía (V-PSG) nocturna con oximetría

Se puede realizar audio vídeo con luz infrarroja, la cual no molesta al paciente y permite grabar finos detalles del comportamiento durante el sueño.

Algunos especialistas (como en la experiencia de este autor) realizan vídeo polisomnografía desde el momento del ingreso hasta el final del examen ya que provee información sobre posiciones durante el sueño, presencia de convulsiones o trastornos del movimiento relacionados con el sueño y parasomnias.

El vídeo se convierte en una herramienta legal tanto para el paciente como para la institución donde se realiza el estudio (ASDA, 1992; Bonnet & Arand, 2007; Kakkar & Hill, 2007; Galeano & Velosa, 2011; Friedman, 2009; AASM, 2014, 2014b).

Vídeo Polisomnografía nocturna con oximetría con titulación de presión positiva de aire continuo (CPAP)

La apnea obstructiva del sueño (SAHS) y el síndrome de resistencia de la vía aérea superior (SARVAS), una vez confirmados requieren una segunda noche de estudio en el laboratorio o unidad de sueño.

Durante esta segunda noche, el paciente dispondrá de una máscara la cual puede ser: nasal, nasal con mentonera u oronasal, que está conectada mediante un tubo corrugado a un aparato denominado CPAP el cual provee aire a presión (no oxígeno) que va desde el rango de 4 a 20 cms de H₂O, esta presión, la cual es "individual" y que se determina a lo largo de una noche de estudio impide que la vía aérea superior se cierre mientras el paciente duerme, corrigiendo de esta forma los ronquidos y las apneas de sueño.

El uso del CPAP no es peligroso, no es doloroso, ni ruidoso y la sensación de bienestar a la mañana siguiente experimentada por el paciente y evaluada de forma subjetiva por cuestionarios, junto con parámetros polisomnográficos como: rebote del sueño MOR y aumento del sueño de ondas lentas, entre otros, nos hablan de una adecuada titulación de CPAP.

La presión máxima aceptada para uso CPAP es de 15 cmsH₂O, además el paciente debe pasar al menos 20 minutos en decúbito supino, en sueño MOR, con adecuado control de eventos respiratorios, para dar como académicamente certera la presión final del CPAP (Friedman, 2009; Kakkar & Hill, 2007).

Vídeo polisomnografía nocturna con oximetría para titulación de CPAP en protocolo de "Noche partida" (Split night)

Este protocolo es indicado cuando se tiene la sospecha alta de SAHS y el paciente adolece de padecimientos concomitantes (obesidad mórbida, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio o evento cerebral), por lo tanto se realiza en una misma noche tanto el diagnóstico de la patología como la corrección mediante la titulación de CPAP. La primera mitad de la noche debe durar 4 horas, aunque la AASM, acepta 2 horas de sueño como tiempo de duración para la primera mitad de la noche. La segunda mitad de la noche, debe durar de 3 a 4 horas de sueño para dar por fidedigna la titulación del CPAP.

Cabe mencionar que en nuestro medio, se utiliza frecuentemente el protocolo de noche partida, debido a que el paciente no puede sufragar el costo de dos noches de estudio (protocolo ideal) y al momento las aseguradoras no cubren este estudio, paradójicamente cuando el diagnóstico probable son apneas de sueño (Friedman, 2009; Kakkar & Hill, 2007).

Vídeo polisomnografía diurna con oximetría (siesta de tres horas)

Es un estudio de sueño que se realiza durante la siesta. Se utiliza solo en neonatos y en pacientes donde se necesita descartar epilepsia, siempre y cuando el paciente este acostumbrado a dormir siestas.

En cuanto a su uso para el diagnóstico de SAHS, es controversial, ya que se consideraría, esta siesta de tres horas, como la primera parte de un estudio nocturno de noche partida, solo que el paciente es evaluado durante el día. El especialista debe asegurarse que el paciente haya dormido más de 60 minutos durante el estudio, ya que de lo contrario la prueba se considera nula. Cuando la indicación de la prueba ha sido por sospecha de SAHS, se considera:

- Positiva: si el índice de apneas e hipopneas de sueño (IAHS) es mayor o igual a 30 eventos respiratorios por hora de sueño.
- Normales: IAHS: menor o igual a 10 eventos por hora de sueño, con suma del tiempo en sueño No MOR y MOR es mayor del 10%.
- No concluyentes: IAHS: mayor de 10 y menor de 30 eventos por hora de sueño, con sueño No MOR y MOR mayor del 10% o IAHS: menor a 30 eventos por hora de sueño, con sueño No MOR, pero sin sueño MOR (Friedman, 2009; Kakkar & Hill, 2007).

Polisomnografía nocturna en niños

La PSG nocturna es la primera opción para el diagnóstico de trastornos respiratorios en niños, que incluyen SAHS y SARVAS.

Indicaciones:

- Diagnóstico de SAHS y SARVAS.
- Diagnóstico de epilepsias nocturnas.
- Diagnóstico diferencial de parasomnias

Identificar causas de somnolencia excesiva diurna (SED):

- Trastorno de déficit de atención e hiperactividad,
- Narcolepsia,
- Trastornos de conducta,
- Trastornos cognitivos, y
- Retraso del desarrollo.

El índice de apneas e hipoapneas de sueño (IAHS) que hace el diagnóstico de SAHS en niños es la presencia de 3 o más eventos respiratorios por hora de sueño.

En el caso de narcolepsia, la PSG nocturna se completa al día siguiente con el test de latencias múltiples de sueño (TLMS), del cual hablaremos más adelante.

En la PSG nocturna en niños se siguen los mismos pasos de colocación de electrodos y sensores que en el adulto, el montaje cambiará de acuerdo la indicación del estudio (Isern *et al*, 2010).

Polisomnografía neonatal (PSGNN)

Se realiza en el recién nacido (RN) para descartar la existencia de alteraciones cardiorrespiratorias o neurológicas. Evalúa la actividad electroencefalográfica y la madurez cerebral del RN. Así como también para analizar el patrón respiratorio y las alteraciones del mismo durante el sueño del RN.

Indicaciones:

- RN con apneas observadas a repetición
- Riesgo o antecedentes familiares de Síndrome de Muerte Súbita
- RN pretérmino con alteraciones cardiorrespiratorias o neurológicas relacionadas con el sueño
- RN con patología obstructiva de la vía aérea superior, con caída de la saturación de oxígeno a niveles críticos en el sueño.

La interpretación de la PSN se realiza en tres etapas sucesivas: análisis de la organización cíclica de las diferentes fases de sueño, estudio de los cambios de maduración cerebral dependientes de la edad y caracterización de la actividad eléctrica cerebral (Hernández-Duarte *et al*, 2007).

Poligrafía respiratoria (PR)

Consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y constituye un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en SAHS. La principal ventaja de la PR es que se trata de un método más simple y barato.

El perfil del paciente para realizar PR, es aquel con baja probabilidad clínica SAHS, ya que en su mayoría se podrá descartar la enfermedad y en aquellos otros con una alta probabilidad clínica, en quienes se podrá establecer el diagnóstico con suficiente nivel de certeza.

La PSG y la PR son exámenes complementarios, un laboratorio y/o unidad de sueño debe contar con ambos.

No todas las PR son comparables. El número de canales oscila entre 4 y más de 10. Algunas permiten la visualización del paciente en tiempo real y otras no. Además, no es lo mismo su empleo en una unidad o laboratorio de sueño que en el domicilio del paciente. Por ello su validez diagnóstica no es comparable en todos los equipos.

La desventaja más importante de la PR, es que no permite evaluar las variables neurofisiológicas. Se desconocerá en estos estudios la cantidad y calidad de sueño, por lo que el número de eventos respiratorios no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por el tiempo de registro en cama, lo que tiende a subestimar la severidad del SAHS.

A pesar del enorme empleo de los equipos de PR, la AASM sostiene que solo es aceptable el uso vigilado de los equipos de PR para descartar o confirmar el diagnóstico de SAHS y siempre que sea realizado y analizado por personal médico y técnico cualificado y con experiencia en la patología de sueño.

En el caso de que la prueba sea negativa en pacientes sintomáticos deben de ser remitidos para la realización de una PSG convencional (GES, 2005; García de Gurtubay, 2007).

Registros poliográficos prolongados

Consiste en un registro de 12 a 16 horas, el cual se realiza en pacientes con altas sospechas de SAHS, en los cuales el diagnóstico no es concluyente después de un estudio de 8 horas de duración y la clínica es positiva, se realiza entonces un estudio prolongado, el cual desde el punto de vista económico resulta a veces más conveniente al paciente, que un protocolo de dos noches de PSG nocturna convencional (GES, 2005).

Holter polisomnográfico (no asistido)

Al igual que el monitoreo ambulatorio de la presión arterial o de la función cardíaca, el holter de sueño es un estudio de carácter domiciliario, que nos permite mediante el uso de 4 a 8 canales obtener información sobre la noche de sueño del paciente desde su casa, enviando señales por modem, internet e incluso por las redes sociales y, por otro, almacenar los registros en tarjetas de memoria, para su posterior volcado e interpretación. Sin embargo la utilización de este estudio no vigilado en domicilio es escaso en España y en nuestro medio, probablemente debido al costo elevado de los recursos humanos (hay que enviar al técnico a la casa del paciente a colocarlo y retirarlo) y a que no se puede intervenir en la prueba si algo falla, como ocurre en un laboratorio o unidad de sueño.

Su indicación más precisa es para el diagnóstico o descarte de SAHS.

Debe considerarse que la realización de estudios domiciliarios en modo no vigilado, supone un número elevado de pruebas perdidas por problemas técnicos u otras razones y el deterioro de los equipos empleados en domicilio es más rápido, que cuando se utilizan en el hospital.

Se estima que alrededor de un 11-15% de los estudios realizados de esta forma tienen que repetirse (GES, 2005; Hernández-Duarte *et al*, 2007). La mayor ventaja de estos estudios es el ahorro en los gastos hospitalarios y el tiempo que el técnico dedica a supervisar el estudio.

Informe e interpretación final de la PSG

El informe tiene como primera parte los datos demográficos del paciente (identificación, nombre completo, edad, sexo, fecha de nacimiento), información antropométrica (peso, talla, índice de masa corporal), indicación del estudio, fecha de estudio, fecha de informe, en algunos casos se adjunta una historia clínica corta

del paciente, nombre del técnico, nombre del médico responsable que interpreta el estudio, tipo de protocolo que se utilizó en la PSG, montajes adicionales, etc.

En cuanto a la información de los índices, esto debe de hacerse de forma clara, secuencial, concisa, de manera tal que cualquier médico sea capaz de entender los resultados.

Luz apagada o **lights out**: inicio de grabación de PSG.

Luz prendida o **lights on**: fin de grabación de PSG.

Tiempo total de registro (TTR o TTR): tiempo transcurrido desde que se apaga la luz, hasta que se levanta el paciente por la mañana. Se reporta en minutos y debe de ser mayor de 6 horas.

Tiempo total de sueño (TST): tiempo comprendido entre la latencia de sueño y el despertar final (sueño No MOR+MOR), sin contar los despertares intrasueño.

Latencia de sueño (LS o SL): tiempo comprendido entre que se apaga la luz y se inicia el sueño, el valor normal de la misma es menor de 30 minutos.

Latencia del sueño MOR (LSR o RSL): tiempo entre el adormecimiento y el apareamiento del primer sueño MOR, valor normal es 90 a 120 minutos.

Despertares intrasueño (WASO: Wake After Sleep Onset): suma de despertares comprendidos entre el adormecimiento y el despertar final. Valor normal menor de 45 minutos.

Eficiencia del sueño (ES): relación entre el tiempo total de sueño y el tiempo pasado en cama o tiempo total de grabación: $TTS/TTR \times 100\%$. Valor normal mayor de 90%.

Arquitectura del sueño: duración de cada una de las etapas de sueño, la cual se expresa en porcentajes (ya descritos anteriormente), recordando que el sueño se organiza por ciclos, los cuales están compuestos por una fase de sueño lento y otra de sueño paradójal, cada uno de estos ciclos dura entre 90 y 100 minutos y el valor normal es de 4 a 5 ciclos por hora de sueño (Véase Figura 16.18). Durante la primera parte de la noche, predomina el sueño de ondas lentas (Véase Figura 16.19). En la segunda mitad de la noche se duerme a expensas de sueño MOR (Véase Figura 16.20).

El índice de apneas e hipoapneas de sueño (IAHS), se reporta por hora de sueño, se describe la naturaleza del mismo: obstructivo, hipoapnea, mixto o central, así como la severidad o no del mismo.

Índice de microdespertares (RDI): es muy importante, también se reporta como número de eventos por hora de sueño, sabiendo que índices elevados nos producirán mayor fragmentación del sueño, somnolencia diurna y sensación de sueño no reparador. El valor normal es menor de 10 eventos por hora de sueño.

Índice de movimientos periódicos de piernas nocturnos (IMPP): valor normal es menor de 15 eventos por hora de sueño (Bonnet & Arand, 2007; Friedman, 2009; Galeano & Velosa, 2011; AASM, 2014, 2014b).

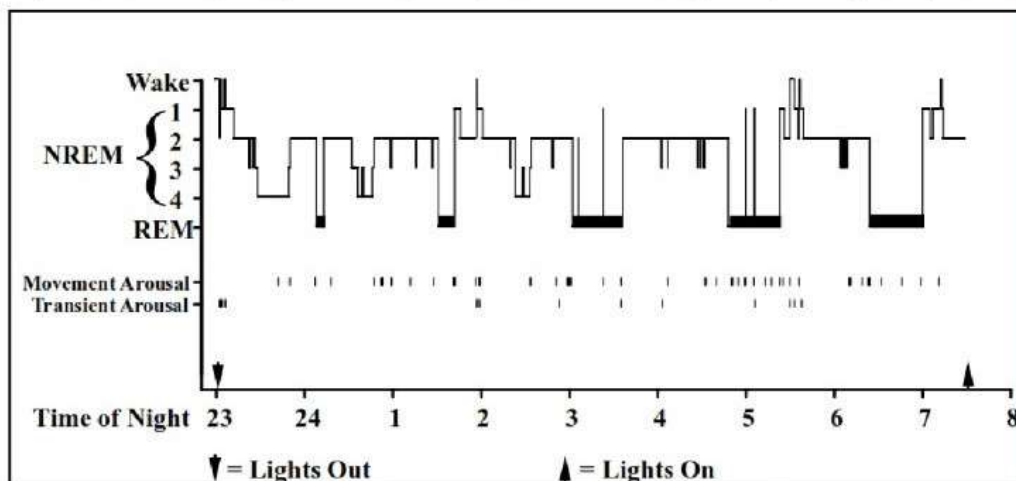


Figura 16.18. Hipnograma normal. Con 5 ciclos de sueño.

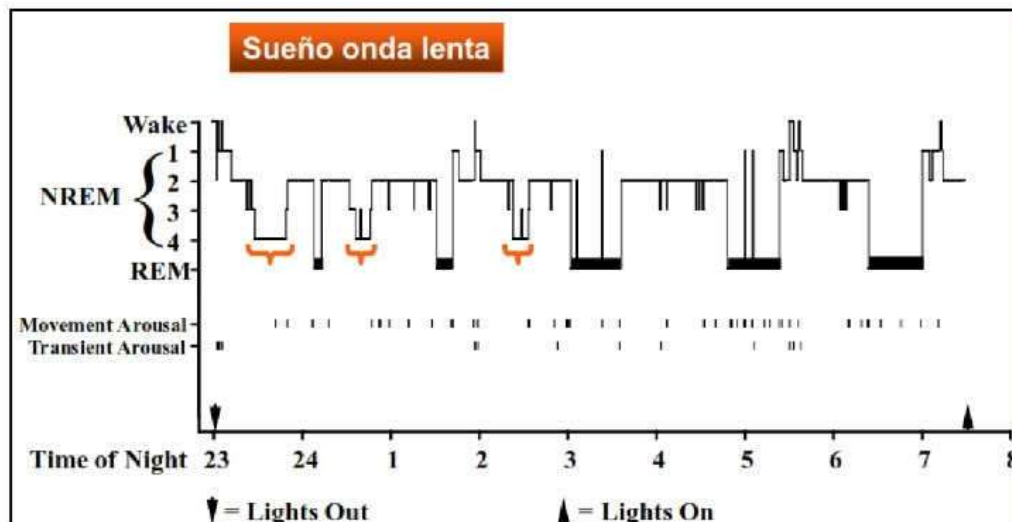


Figura 16.19. Primera mitad de la noche, predomina el sueño de ondas lentas o reparador.

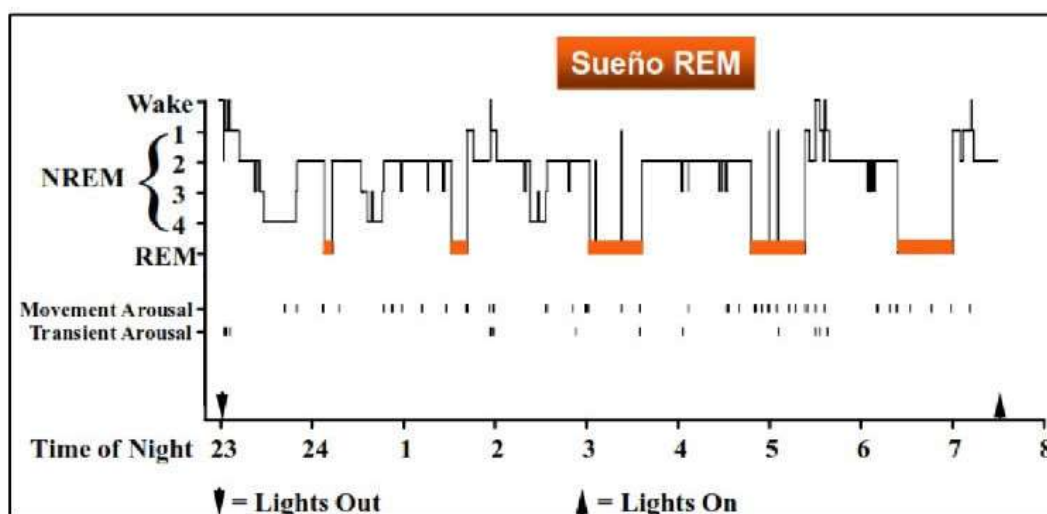


Figura 16.20. Segunda mitad de la noche, predomina el sueño MOR.

Indicaciones para la realización de polisomnografía nocturna.

Somnolencia excesiva diurna (hipersomnias) por:

- Síndrome de apneas e hipoapneas de sueño (SAHS)
- Narcolepsia
- Otras hipersomnias

Parasomnias (fenómenos patológicos que ocurren durante el sueño):

- Sonambulismo,
- Terrores nocturnos
- Pesadillas
- Crisis comiciales nocturnas
- Trastorno del sueño MOR

Insomnio con sospecha de:

- SAHS
- Movimiento periódico de piernas nocturno

- Síndrome de piernas inquietas
- Alteraciones del ritmo circadiano (no de rutina)
- Algunos casos de depresión refractaria e insomnio (no de rutina en depresión)^[11].

Perfil del técnico que realiza la polisomnografía nocturna

- Estudios finalizados de bachillerato.
- Conocimiento previo de colocación de electrodos (no estricto).
- Disponibilidad de horario.

Resto:

- Deseo de aprender a realizar PSG.
- Cursos universitarios de 10 meses de duración, en aquellos países con experiencia en formar técnicos en PSG.
- Cursos anuales de actualización para técnicos, durante congresos de Medicina del Sueño o en países con experiencia en formar técnicos en PSG.
- Formación por Médico Especialista en Medicina del Sueño, en países donde no hay cursos formales o experiencia en formar técnicos en PSG.

Una vez capacitado, el técnico deberá de conocer:

- Técnica de colocación de electrodos y sensores.
- Diferentes montajes de PSG, según el diagnóstico del paciente y la indicación del estudio.
- Los insumos necesarios dentro del laboratorio o unidad de sueño.
- Marcas y diferentes tipos de CPAP.
- Diferente tipo de máscaras para titulación de CPAP (nasal, nasal con mentonera, oronasal)
- Titulación manual y automática de CPAP, en diferentes modos ventilatorios
- Técnica de realización de test de latencias múltiples de sueño.
- Las etapas de sueño.
- Trastornos del ritmo cardiaco que puedan presentarse durante el estudio.
- Conceptos básicos de primeros auxilios y resucitación cardiopulmonar.

Responsabilidades del técnico de PSG

Revisar antes de realizar el estudio que todo está funcionando normalmente y que se cuenta con todos los insumos necesarios en el laboratorio y/o unidad de sueño.

Recibir y atender al paciente a su llegada al estudio.

Explicarle al paciente cada paso a realizar para su conexión al equipo.

Revisar que el paciente acuda con cabello limpio, seco, sin aditivos. En los pacientes de sexo masculino deben estar rasurados de la cara.

Pedir a paciente la indicación del estudio.

Dar cuestionario previo y posterior a estudio, el cual es elaborado de forma independiente por cada médico encargado del laboratorio y/o unidad de sueño.

Anotar todo evento que pasa en la noche de estudio.

Auxiliar al paciente para ir al baño durante el estudio y siempre que este lo requiera durante el estudio.

Toma de decisiones y soluciones durante la noche de estudio.

Otros métodos diagnósticos en Medicina del Sueño

Vídeo electroencefalograma (Vídeo-EEG) de sueño

El vídeo-EEG en epilepsia pretende caracterizar, registrar y clasificar los fenómenos epilépticos y correlacionar el registro electroencefalográfico con la fenomenología clínica grabada en el vídeo.

La importancia del registro electroencefalográfico durante el sueño se basa en la influencia que este tiene en la activación de las descargas paroxísticas focales y generalizadas, poniendo en evidencia alteraciones que no aparecen en los registros seriados electroencefalográficos realizados en vigilia.

El sueño de ondas lentas, facilita las descargas paroxísticas focales, mientras que el sueño paradójico o sueño MOR las atenúa.

Los periodos de transición del sueño, desempeñan un papel importante en la activación de las epilepsias generalizadas (García de Guturbay, 2007).

Vídeo-EEG-PSG de siesta diurna

Es el registro simultáneo de vídeo, EEG y al menos 4 canales de PSG, durante el día. Usualmente se priva de sueño al paciente una noche previa al estudio con el fin de hacer que el paciente se duerma y así activar algún tipo de alteraciones eléctricas.

Indicaciones al paciente: se le pide al paciente que se despierte 1 o 3 horas antes de lo habitual, según edad y horarios. De esta manera el paciente podrá conciliar el sueño más fácil entorno a la 1 pm, que coincide con la tendencia circadiana habitual de la siesta.

El estudio debe comprender período de vigilia, y un ciclo completo de sueño (etapas 1, 2 3 y MOR), lo que habitualmente se obtiene después de 2 horas de sueño, por lo tanto el estudio debe durar al menos 3 horas para que sea válido. Luego se despierta al paciente y se observa por 15 minutos, como mínimo para valorar el despertar de la siesta (Culebras A, 2005).

Vídeo-EEG-PSG Nocturna.

Combinación de registro de vídeo y PSG nocturnos, en los cuales priman los canales de EEG. Obviamente aporta más información que el de una siesta diurna, debe realizarse en un laboratorio o unidad de sueño, duración deberá de ser de 8 horas (García de Guturbay, 2007).

Indicaciones:

Pacientes con movimientos o comportamientos anormales nocturnos, en los cuales se sospecha parasomnias o crisis epilépticas.

Parasomnias atípicas (violentas o que ponen en riesgo al paciente), trastorno del sueño MOR, trastornos con *arousal* en fase No MOR, trastornos con movimientos rítmicos, parasomnias o epilepsia refractaria al tratamiento convencional y trastornos psiquiátricos (ataques de pánico nocturno y trastornos disociativos)

En algunos pacientes con epilepsia para: diagnóstico (aclara el 60-80%, cambia el diagnóstico entre 35 y 70%), cuantificación de crisis atípicas, sutiles, ausencias, mioclónicas, tónicas, Sdx. Lennox, etc; diagnóstico diferencial entre crisis epilépticas y parasomnias; localización de la zona epileptógena primaria para selección de candidatos a cirugía; y pronóstico de epilepsia basado fundamentalmente en la organización del sueño nocturno del paciente (García de Guturbay, 2007).

Actigrafía

Este método diagnóstico se basa en el principio que durante el sueño disminuyen los movimientos de una persona hasta estar en reposo.

Se trata de registrar mediante un velocímetro (actígrafo) la actividad motora a lo largo de periodos de tiempo prolongados (de 1-2 hasta 21 días), pero habitualmente 7 días nos dan información suficiente.

El sensor tiene apariencia de reloj de pulsera. Habitualmente se coloca en la muñeca o tobillo y registra la actividad motora de la persona. La información se almacena en el mismo sensor y posteriormente se descarga en una computadora, que ya tiene instalado el software del actígrafo, para su procesado, análisis, informe y representación gráfica del informe.

Este estudio genera patrones a lo largo de varios de días de actividad y descanso, permite estimar ciclos de sueño y vigilia, aporta valiosos datos de higiene del sueño: tiempo total de sueño y vigilia, número de despertares, latencia del sueño, etc. Colocado en el tobillo registra los patrones motores de piernas inquietas y movimiento periódico de piernas.

El registro se hace de forma ambulatoria, por lo tanto es una forma más económica de evaluar trastornos de sueño sin ingresar a paciente a un laboratorio o unidad de sueño. Su uso es restringido, solo en ciertas ocasiones (Véase la figura 16.21)

Indicaciones:

Abordaje diagnóstico de trastornos de sueño en pacientes a los cuales no se les puede hacer una PSG (psiquiátricos, ancianos, niños)

Cuando se necesite un registro prolongado en el cual se busca objetivar un insomnio, alteraciones del ritmo circadiano o somnolencia excesiva diurna (SED).

Puede ser útil para el seguimiento del buen control del síndrome de piernas inquietas (García de Guturbay, 2007).

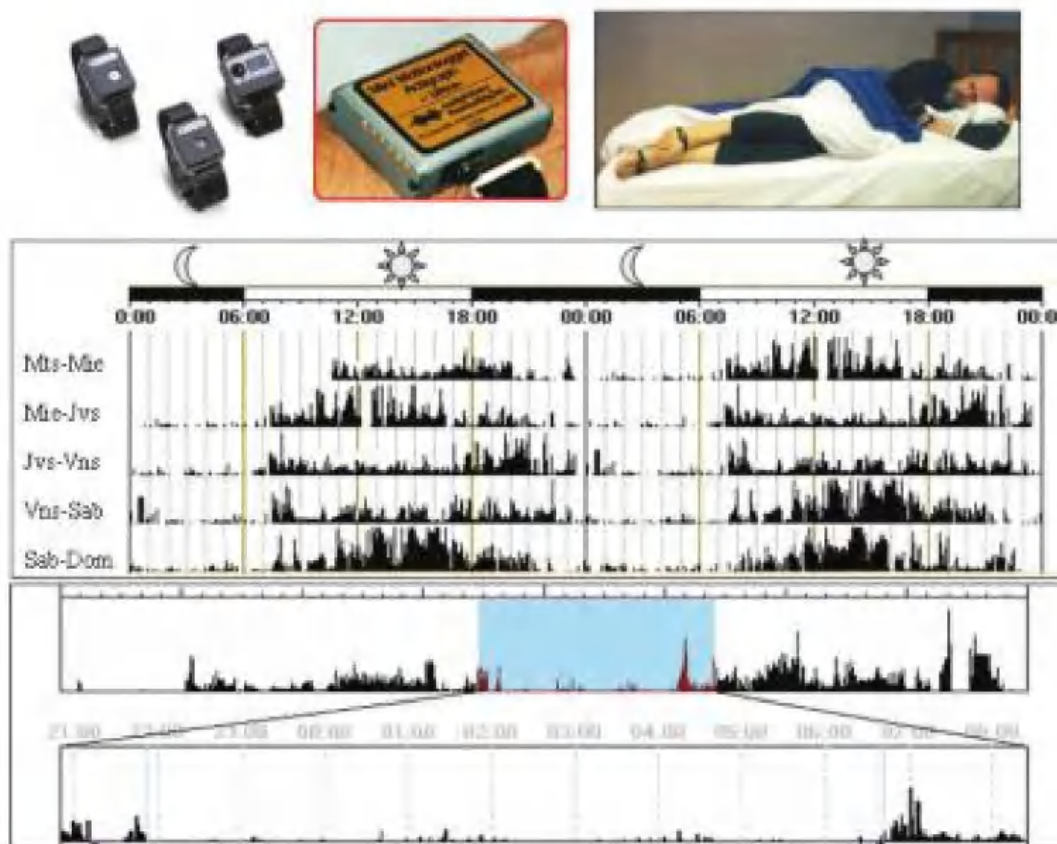


Figura 16.21. Registro de actigrafía. Arriba a la izquierda actígrafos comerciales. A la derecha colocación de actígrafos en miembros superiores e inferiores. En el centro se observa los registros de un paciente quien manifiesta que posterior a accidente de tráfico presenta dolor crónico incapacitante, el cual interfiere con el sueño, despertándolo por las noches y obligándolo a cambios de posición constante. Se muestra el registro de 5 días consecutivos, en una ventana de tiempo de izquierda a derecha de 24 horas. En la parte inferior se ha determinado de forma reducida un día determinado y se han ampliado los eventos de una franja horaria determinada, en este caso nocturna (21:00 a 08:00). Tanto en esta franja, como en el resto del registro, la actividad motora es normal, contraponiéndose a lo expresado por paciente, ya que refiere haber dormido mal y moverse constantemente.

Test de Latencias Múltiples del Sueño (TLMS)

Consiste en la realización de 4 o 5 siestas de 20 minutos a lo largo del día, la noche anterior a este estudio, el paciente deberá de haber sido sometido a un estudio polisomnográfico de 8 horas de duración que nos permite asegurar que el tiempo total de sueño fue el suficiente y para descartar patologías dentro del

mismo que puedan explicar la SED. Además se retirará todo fármaco que pueda tener influencia en la latencia de sueño o en el sueño MOR.

La primera siesta se inicia en promedio dos horas después de finalizada la PSG nocturna y deben de llevarse a cabo en una habitación oscura, con temperatura agradable y con aislamiento acústico. Se analizarán todas las variables de la PSG, por lo cual no se retira ningún electrodo y/o sensor.

Ya se tiene muy protocolarizadas las instrucciones que se proporcionan al paciente: no se puede fumar 30 minutos antes de cada siesta, no se debe hacer actividad física intensa 15 minutos antes de cada siesta, 10 minutos antes de cada siesta se acomoda a paciente en la habitación, 5 minutos antes, se acuesta y se revisa que todos los electrodos estén bien colocados, en los últimos 5 a 10 segundos, se le pide que cierre los ojos, que intente dormir, se apagan las luces y se inicia la grabación.

Cada siesta tendrá como se dijo antes 20 minutos de duración con un intervalo de 2 horas entre cada una de ellas. El objetivo es medir el tiempo promedio que tarda el paciente en quedarse dormido (latencia de sueño) cuando se somete a condiciones favorables y potencialmente inductoras del sueño. Si el paciente no se duerme en esos 20 minutos, la latencia de sueño se considera igual a 20 minutos.

Por lo general son cuatro siestas, pero se realizará una quinta siesta si el paciente entra en sueño MOR en una de la cuatro anteriores, si por el contrario hace dos o más entradas de sueño en MOR, no es necesaria la quinta siesta.

Se basa en que el paciente que sufre de somnolencia excesiva diurna (SED) se dormirá más rápido, en realidad no evalúa tanto la somnolencia, sino la habilidad del paciente para quedarse dormido en un entorno favorable. Actualmente, se considera el método diagnóstico ideal para estudiar a pacientes con SED.

El resultado del TLMS, proporciona dos datos importantes:

- La latencia media al inicio del sueño.
- El comienzo del sueño en fase MOR.

La latencia del sueño es medida en todas las siestas y estos son los rangos:

- Si es menor de 5 minutos, se considera patológica, con un grado de SED severa
- Si esta encuentra entre 5-10 minutos, incierta, aunque sugestiva de hipersomnia
- Si es mayor a 10 minutos: normal.

También se reporta la latencia del primer sueño MOR, si esta se produce es considerada SOMOR, los resultados son:

- Latencia del MOR menor de 15 minutos: SOMOR
- La presencia de dos o más SOMOR, junto con una latencia de sueño media corta, apoya fuertemente el diagnóstico de narcolepsia.

Falsos positivos de SOMOR: SAHS o retirada brusca de fármacos que suprimen el sueño MOR.

Indicaciones del TLMS:

- SED que interfiere con la realización de las actividades cotidianas y la clínica del paciente no sugiere sospecha de SAHS.
- Sospecha de narcolepsia

Con justificación clínica en:

SED que interfiere con la realización de las actividades cotidianas, con clínica sugestiva en paciente de SAHS, pero en donde se requiere cuantificar objetivamente la magnitud de la SED.

Estudio de seguimiento en los casos de diagnóstico de SED establecido, para evaluar efectividad de tratamiento (Culebras, 2005; Baumann et al, 2007).

Evaluación pautada del insomnio (EPI)

Cuando se realiza un abordaje formal del insomnio, desde la perspectiva de la medicina del sueño se tienen 4 pasos a seguir:

1. Evaluación pautada del insomnio
2. Diario de sueño

3. Actigrafía
4. Video Polisomnografía nocturna con oximetría

La EPI tiene por objetivo: obtener una evaluación exhaustiva del problema del sueño y de los factores que contribuyen al mismo. Debe de realizarse en todo aquel paciente con insomnio mayor de un mes.

Se caracteriza por ser semi-estructurada, de una hora y media de duración.

Estructura de la EPI:

Tipo de problema sueño – vigilia: insomnio de conciliación, mantenimiento y despertar precoz y en el día la presencia de somnolencia excesiva diurna.

Horario de sueño - vigilia actual: horarios de acostarse, despertarse y levantarse de la cama, horarios de sueño en el fin de semana, presencia de somnolencia diurna, frecuencia del trastorno, despertares intrasueño, motivos de los mismos y horas promedios de sueño.

Ayudas para dormir: consumo de medicamentos específicos para dormir, ingesta de alcohol con el objeto de dormir.

Historia del problema de sueño: tiempo de evolución del insomnio, situaciones asociadas al inicio del mismo (factores predisponentes y precipitantes)

Características del dormitorio: compañero de cama (roncador), tipo de cama, tipo de colchón, ruidos, televisor, radio o teléfono dentro de la habitación, temperatura, lectura en cama, llevar trabajo a la habitación.

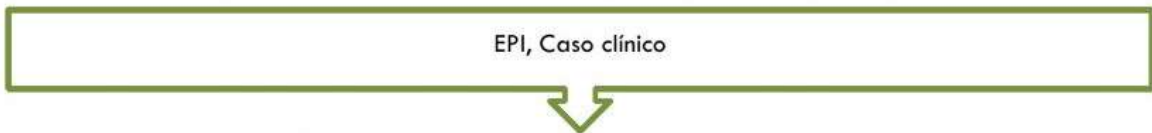
Tipo de comida, práctica de ejercicio, abuso de sustancias: frecuencia de actividad física, consumo de cafeína, tabaquismo, cantidad de líquidos ingeridos en el día, promedio de ingesta de alcohol en el día.

Análisis funcional: rutina de sueño, presencia de pensamientos rumiantes, horarios de sueño en fin de semana, cómo duerme fuera de casa?, factores que mejoran/empeoran el sueño, grado de preocupación por el insomnio, repercusión del insomnio en la vida cotidiana, motivaciones para buscar ayuda para el trastorno.

Síntomas de otras alteraciones del sueño: síndrome de piernas inquietas, movimiento periódico de piernas, apneas de sueño, narcolepsia, parasomnias, alteraciones del ritmo circadiano.

Historia médica y uso de medicamentos para otras patologías: salud general, medicación actual.

Historia psicopatológica y psiquiátrica: escala de Mood Disorders Questionnaire (MDQ) y ansiedad de Beck, entre otros recursos (de Vicente-Alvarez-Manzaneda EE, 2008; Perlis *et al*, 2008).



Paciente:	Patricia.
Edad:	54 años.
Técnicas utilizadas:	Entrevista pautada del insomnio, escalas de ansiedad y depresión de Beck, MMPI (Inventario Multifásico de la personalidad de Minnesota), índice de deterioro del sueño, escalas de creencias y actitudes sobre el sueño y diario de sueño.
Motivo de consulta:	Insomnio de conciliación
Informe:	Entrevista pautada del insomnio.
Tipo de problema sueño-vigilia:	La paciente manifiesta dificultades diarias para conciliar el sueño y esporádicas para mantenerlo. Las noches en las que despierta es a causa de ruidos, luego puede tardar hasta una hora para volver a conciliar el sueño o quedarse despierta por el resto de la noche. Siempre se despierta entre las 3 y 4 am. Al día siguiente presenta cansancio, fatiga y SED.
Fecha de consulta:	Septiembre del 2008.
Horarios de sueño-vigilia:	Días de semana: 22:30, se acuesta sin sueño, mira Tv, luego de 2 horas apaga la luz. Latencia de sueño: 30 minutos, hora en que se despierta: 7:00 am, hora de levantarse: 7:00 am. Los fines de semana no mantiene esta rutina y duerme aproximadamente hasta las 9 am.

	En la semana duerme en promedio 6 horas por noche. WASO (tiempo que pasa despierta en la noche): 60 minutos.
Ayudas para dormir:	Clonazepam de forma esporádica, 60 tabletas pueden durarle un año.
Historia del problema de sueño:	Comenzó hace 6 años, ante evento personal muy estresante, fue de inicio muy paulatino y de curso persistente.
Dormitorio:	Su esposo es roncador, su cama es cómoda, el dormitorio no es silencioso, tiene vecinos que hacen mucho ruido, lee y mira televisión en cama hasta por dos horas en la noche, tiene aire acondicionado y un pequeño escritorio con su computadora personal que usa antes de ir a la cama.
Comida, ejercicio y hábitos de uso de sustancias:	No realiza ninguna actividad física, ingiere poco líquido durante el día y un té una hora antes de dormir. Análisis funcional: siente que no puede parar de pensar, los fines de semana que por algún motivo duerme fuera de su casa, siente que lo hace mejor que el resto de la semana. Le preocupan mucho las dificultades para dormir, ya que se siente cansada, irritable y realizar cualquier actividad le implica mucho esfuerzo.
Historia médica:	Paciente sana.
Historia psicopatológica-psiquiátrica:	Realizó psicoterapia tiempo atrás. Matrimonio atravesando crisis. Beck, depresión: 8 puntos, altibajos del humor considerados como aceptables ante situación matrimonial actual. Beck, ansiedad: 4 puntos, bajo estado ansioso. MMPI: ninguna escala se encuentra elevada.
Diario de sueño:	Registro por 14 días. Patrón de sueño irregular. WASO: (tiempo que pasa despierta a lo largo de la noche): 60 minutos Horas de sueño promedio en la noche: 6 horas. Latencia promedio de sueño: 60 minutos. Excesivo tiempo en cama despierta!
Índice de deterioro de sueño:	Severidad para iniciar el sueño: moderada. Dificultad para mantener el sueño: moderada. Actualmente se encuentra moderadamente satisfecha con el sueño Su calidad de sueño interfiere poco con sus funciones en el día. La gente a su alrededor se dan cuenta de su problema de sueño. Poco le preocupa su problema actual de sueño. Valoración de 1 a 5 (1: nada, 3: algo, 5: mucho): Alteraciones cognitivas (pensamiento acelerado): 3 Alteraciones somáticas (tensión muscular): 2 Hábitos incorrectos relacionados con el sueño: 4 El proceso natural de la edad: 3 Después de una mala noche de sueño experimenta: problemas de estado del ánimo.
Escala de creencias y actitudes sobre el sueño:	Concepciones erradas acerca de la causa de su insomnio.
Conclusiones:	Insomnio presumiblemente psicofisiológico. Higiene de sueño inadecuada.

Conclusiones

La video-polisomnografía nocturna con oximetría es la herramienta ideal para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos del sueño. Los resultados que aporta dicho estudio deberán siempre de interpretarse en base a la historia clínica del paciente, antecedentes médicos, medicamentos habituales y lo observado durante la realización de la prueba en el laboratorio y/o unidad de sueño. En este capítulo también se describen el resto de estudios diagnósticos, que nos permiten una evaluación más completa del paciente, con la única finalidad de poder brindar un tratamiento más integral, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de la persona que en mayor o menor medida se ven afectada por la excesiva somnolencia diurna o la incapacidad para poder dormir, síntomas cardinales de los trastornos del sueño.

Capítulo 17

Farmacología de los

hipnóticos benzodiazepínicos

Prof. Dr.
Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.

Medicina Interna - Neurología
HUMANA
Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcio-
nal.
7° C "A" 1-62, Zona 10
Guatemala, Guatemala.



ogramirez@msn.com

RESUMEN.

El insomnio es la alteración del sueño más prevalente en la población general por lo que se encuentra con frecuencia en la práctica médica. A pesar de su frecuencia, todavía estamos muy lejos de unificar criterios en cuanto a su clasificación. Su fisiopatología y manejo es objeto de activa investigación y debate, el amplio espectro de medicamentos y la admisión de nuevos fármacos para su tratamiento en su fase farmacológica es un buen ejemplo de esta situación. Sin embargo las benzodiazepinas (BZD) siguen siendo fármacos de primera línea en el manejo clínico de esta patología.

Palabras clave:

Insomnio, benzodiazepinas, hipnóticos.

Abreviaturas:

5-HT: Serotonina | AASM: American Academy of Sleep Medicine | Ach: Acetilcolina | ACTH: Hormona adrenocorticotrópica | BZD: Benzodiazepinas | CRF: Factor liberador de corticotropina | EEG: Electroencefalograma, electroencefalografía | FDA: Federal Drug Administration | HTA: Eje hipotálamo pituitario adrenal | ICSD: International Classification of Sleep Disorders | LC: Locus coeruleus | LDT: Núcleo tegmental laterodorsal | LHN: Neuronas del hipotálamo lateral | MOR: Sueño de movimientos oculares rápidos | MT1: Receptores de melatonina 1 | MT2: Receptores de melatonina 2 | NE: Norepinefrina | NMOR: Sueño sin movimientos oculares rápidos | ORX: Neuronas orexínicas | PeF: Perifornical | PET: Tomografía por emisión de positrones | PPT: Región pedúnculo pontina | SCN: Núcleo supraquiasmático | SH: Somatostatina (hormona del crecimiento) | VLPO: Núcleo ventrolateral preóptico.

Introducción.

Las benzodiazepinas (BZD) con propiedades hipnótico-sedativas continúan siendo los fármacos más utilizados en el insomnio (Schutte-Rodin et al, 2008).

Antes de desarrollar el tema hacemos un recordatorio de los conceptos generales del insomnio; su definición, criterios diagnósticos, fisiopatología y una revisión de la farmacología de las benzodiazepinas en general (BZD), con el objetivo de hacer más comprensible y sustentable el uso de la benzodiazepinas con propiedades hipnótico-sedativas, indicadas en el tratamiento del insomnio de acuerdo a las publicaciones de la American Academy of Sleep Medicine (AASM, 2014), y las guías clínicas de Schutte-Rodin (Schutte-Rodin et al, 2008).

Conceptos actuales insomnio.

De acuerdo con la AASM, el insomnio es definido como una dificultad persistente para iniciar el sueño, en su duración, consolidación, o en la calidad del mismo ocurre a pesar de circunstancias favorables para que este ocurra con normalidad, se asocia a lo anterior, una alteración o desorden en la función diaria (AASM, 2014).

Sobre la base de la definición, los tres componentes básicos del insomnio son: a) dificultad persistente en el dormir. b) condiciones adecuadas para el desarrollo de un sueño normal y reparador. c) disfunción en las actividades diarias (AASM, 2014).

Entre los adultos la queja principal son las dificultades en el inicio del sueño, le siguen el mantenimiento, la cantidad, los despertares nocturnos y la calidad de sueño en general. Los individuos que reportan estos síntomas pero no tienen alteraciones en sus actividades diarias, no deben ser considerados dentro del diagnóstico. Entre los niños, se reporta con frecuencia su resistencia a ir a la cama, frecuentes despertares nocturnos e incapacidad para dormir independientemente (AASM, 2014).

Considerando la naturaleza exacta del concepto de sueño, las alteraciones que se presentan durante el día, presumiblemente están causadas por las dificultades de sueño o por algún mecanismo no identificado durante el sueño y el despertar. Los síntomas incluyen: fatiga, irritabilidad, malestar general, alteraciones cognitivas, dificultad en la relaciones sociales, laborales, y académicas. En los niños, lleva a un pobre rendimiento escolar, desatención y desórdenes del comportamiento. En algunos pacientes se encuentran síntomas físicos tales como: tensión muscular, palpitations, cefalea y otras alteraciones. Pueden también correr el riesgo de dificultar el manejo de vehículos y maquinaria. Esto aumenta el riesgo de accidentes. No es extraño que muchos pacientes pueden abusar de sustancias sedantes, hipnóticas, alcohol, u otras drogas (AASM, 2014).

Vale la pena mencionar que dentro de la definición y los nombres alternativos con los que actualmente se conoce al insomnio, quedan englobadas la *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* y del *DSM IV y V* (AASM, 2005, APA, 2013; AASM, 2014).

Los nombres alternativos con los que actualmente es conocido: insomnio crónico, insomnio primario, insomnio

Tabla 17.1 Criterios propuestos para el diagnósticos del insomnio (AASM, 2014).

Criterios A-F

A. El paciente, un pariente o su cuidador o encargado observa uno o más de los siguientes síntomas:

1. Dificultad en iniciar el sueño.
2. Dificultad en mantener el sueño.
3. Levantarse más temprano de lo deseado.
4. Resistencia para ir a la cama a una hora apropiada.
5. Dificultad para dormirse sin la intervención de un pariente o cuidador.

B. El paciente, un pariente o su cuidador, observa uno o más de las siguientes molestias relacionadas con la hora de dormir:

1. Fatiga/malestar.
2. Alteraciones en la atención, concentración o memoria.
3. Alteraciones en sus actividades laborales, académicas, dificultad en sus relaciones sociales y familiares.
4. Perturbaciones en el modo o carácter/irritabilidad.
5. Adormecimiento durante el día.
6. Problemas de comportamiento (eje., hiperactividad, impulsividad, agresividad).
7. Disminución en la motivación, energía e iniciativa.
8. Propensión a errores y accidentes.
9. Sueño insatisfactorio.

C. Los reportes de alteraciones sueño/despertar de lo que se quejan los pacientes, pueden no ser explicados específicamente por oportunidades inadecuadas (eje., pasar mucho tiempo en la cama sin poder dormir) por circunstancias inadecuadas (eje., medio ambiente seguro, oscuridad, silencio y confort) para dormir.

D. Las alteraciones de sueño y las molestias asociadas durante el día ocurren al menos tres veces por semana.

E. Las alteraciones de sueño y los síntomas o malestares que se presentan durante el día, tienen una duración de al menos tres meses.

F. La dificultad sueño/despertar no es menor explicada por otros desórdenes de sueño.

secundario, insomnio comórbido, desórdenes de iniciación y mantenimiento de sueño, insomnio por desórdenes de comportamiento en niños, desórdenes asociados al inicio del sueño, desórdenes de sueño autolimitados (AASM, 2014).

Los nuevos criterios propuestos para el diagnóstico del insomnio se encuentran en la tabla 17.1.

Notas sobre los criterios diagnósticos

1. Reportes de dificultades para iniciar el sueño, para mantener el sueño, o levantarse, son molestias que se pueden presentar a cualquier edad. Resistencia a ir a la cama en un horario apropiado y dificultad para dormir sin la presencia de un pariente o cuidador, es comúnmente visto en niños y ancianos, requiere la supervisión de un cuidador debido al significativo nivel de empeoramiento funcional (eje., pacientes con demencia) (AASM, 2014).

2. Algunos pacientes con insomnio crónico pueden mostrar episodios recurrentes de sueño/despertar por varias semanas e incluso años. Por lo que todavía no se encuentran con claridad la duración del criterio de los tres meses, para cualquier episodio simple. Ninguno de estos pacientes fue asignado al diagnóstico de insomnio crónico, dado la persistencia de otras dificultades intermitentes de sueño sobre el tiempo (AASM, 2014).
3. Algunos pacientes medicados con hipnóticos regularmente duermen bien y no aplican para el criterio de un cuadro de insomnio cuando ingieren estas medicaciones. Sin embargo en ausencia de tales medicamentos ese mismo paciente sí califica dentro de los criterios señalados. Se insiste en que el diagnóstico debiera aplicarse a aquellos pacientes particulares que presenten dificultad para concebir el sueño sin esas medicaciones (AASM, 2014).
4. Muchas comorbilidades causan alteraciones sueño/despertar, como: dolor crónico, desórdenes de pánico, o reflujo gastroesofágico. No debe diagnosticarse cómo insomnio. Sin embargo, en muchos pacientes con estas patologías crónicas estas pueden no ser la causa de insomnio. El factor clave y determinante en la decisión de separar el insomnio como enfermedad, estriba en la pregunta de ¿cuánto tiempo afecta la comorbilidad para conciliar el sueño? o ¿las alteraciones sueño/despertar ocurren en ausencia de las molestias que producen las comorbilidades? ¿Tiene factores de base cognitivos o de comportamientos (eje., expectativas negativas, despertares condicionados, hábitos irregulares de sueño, sugiriendo que estos aspectos condiciones al insomnio? Si hay evidencia de que la queja sueño/despertar no está solamente causada por condiciones médicas, y parecen ameritar un tratamiento separado, el diagnóstico de insomnio crónico debiera ser hecho (AASM, 2014).

Patofisiología

Conexiones cerebrales recíprocas producen períodos determinados de sueño y despertar por un período de 24 horas. Las zonas anatómicas del estado de vigilia y despertar consisten en grupos neuronales agrupados en lo que llamamos sistema retículo activador ascendente, que se proyecta desde la formación reticular medular hasta el hipotálamo (Saper *et al*, 2005). A lo largo de este eje que también tiene su parte descendente, se agrupan una serie de núcleos productores de neurotransmisores que desempeñan un papel fundamental en el proceso de despertar (Saper *et al*, 2001). Esquemáticamente:

- Hay fuerte impulso de relevo proveniente de las neuronas colinérgicas de la parte superior del puente, de la región pedunculopontina (PPT), y del núcleo tegmental laterodorsal (LDT). Estos impulsos facilitan la transmisión talamocortical (Saper *et al*, 2001).
- Una segunda vía, activa la corteza cerebral facilitando el proceso de salida del tálamo. Esta se origina en neuronas monoaminérgicas, incluidas las del núcleo tuberomamilar ricas en histamina. El grupo celular A10 productor de dopamina. Los núcleos dorsales del rafe serotoninérgicos por excelencia, y las del locus coeruleus que sintetizan norepinefrina (NE) (Saper *et al*, 2001).

Cada zona neuronal contribuye con neurotransmisores que favorecen el despertar y la vigilia. Por otra parte, la ausencia de un neurotransmisor puede ser compensado por otro sistema.

Por otra parte, el principal componente del sistema de despertar y vigilia, el núcleo ventrolateral preóptico (VLPO), es una zona que proyecta a su vez hacia a neuronas del NTM, grupo A10, núcleos del rafe medio y LC. También inerva neuronas del hipotálamo lateral (LHN), la perifornical (PeF), neuronas orexínicas (ORX), grupos de interneuronas colinérgicas, neuronas pedunculopontinas y LDT (Saper *et al*, 2001; Jones, 2003).

En lo que respecta a las estructuras y sustancias que promueven el sueño, el hipotálamo anterior incluye el VLPO, que contiene ácido gama-aminobutírico (GABA) y el péptido galanina, el cual es inhibitorio y promueve el sueño. Estos núcleos envían proyecciones al NTM y a las regiones del tallo para inhibir su acción de despertar (Gaus *et al*, 2002).

Quisiera agregar dos aspectos importantes del ciclo homeostático y circadiano. Me refiero a la melatonina. El núcleo supraquiasmático (SCN) es regulado por el ambiente externo sujeto al ciclo luz y oscuridad. Las células ganglionares de la retina envían estímulos al SCN. Una vía multisináptica se proyecta a la glándula pineal, la cual produce melatonina. Esta es inhibida por la luz y estimulada por la oscuridad. La elevación

nocturna principia entre las 8 a 10 pm y alcanza su pico máximo entre las 2 y 4 am, declinando gradualmente durante la mañana. Esta hormona actúa sobre dos receptores: MT1 que atenúa las señales de altera, y el MT2 que marca la fase de cambio del reloj del SCN. Es importante mencionar este punto debido a la indicación que tiene el ramelton sustancia que actúa sobre ambos receptores promoviendo el sueño, curiosamente no está relacionado en su estructura con la melatonina (Mileykovskiy *et al*, 2005).

La patofisiología del insomnio primario no está bien entendida. Sin embargo, hay fuerte evidencia que está asociada con alteraciones del humor relacionados con sobreactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y sobre actividad y exceso en la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF), con el respectivo aumento de la ACTH y cortisol (Roth *et al*, 2007a). En experimentos, la infusión intravenosa de CRF lleva a la secreción franca de hormona del crecimiento o somatostatina (SH), que reduce el sueño de onda lenta en individuos normales (Born *et al*, 1989). La infusión de ACTH y cortisol reducen el MOR, en experimentos comparados con placebo (Born *et al*, 1989).

Los factores endocrinos definitivamente forman parte de la compleja patología del insomnio. Este usualmente resulta de una interacción de factores ambientales, Aunque el insomnio transitorio puede ocurrir en cualquier persona, el insomnio crónico parece que se desarrolla solo en un subset de personas quienes pueden tener una predisposición de base al insomnio (Drake & Roth, 2006).

Hay características particulares propias de los pacientes que padecen insomnio:

- ❖ Alto grado de depresión y ansiedad.
- ❖ Altos niveles en escalas de despertar.
- ❖ Latencia prolongada diaria de sueño.
- ❖ Incremento del rango metabólico (Nofzinger *et al*, 2004).
- ❖ Variabilidad de sueño entre noche y noche.
- ❖ Más actividad beta en el EEG (patrón observado durante procesos de memoria y realización de actos al inicio del sueño.
- ❖ Incremento del consumo global de consumo de glucosa durante la transición del estado de altera al inicio del sueño, en PET del cerebro.

Otros hallazgos importantes muestran que las personas con insomnio crónico muestran evidencia del incremento en el estado de vigilia cerebral, hay pacientes que muestran incremento en la actividad de frecuencias rápidas durante el sueño NMOR, lo que es un signo de despertar y evidencia de deactivación reducida en regiones claves que presentan ondas de sueño, además de las alteraciones en los niveles de cortisol urinario, adrenalina, y ACTH, con temperatura normal cuando se comparan con controles (Vgontzas *et al*, 2001; Lack *et al*, 2008).

Vale la pena mencionar que en modelos experimentales efectuados en sujetos sanos, en los que se privó el sueño, no demostraron las anormalidades que se encuentran en sujetos que padecen insomnio, tanto metabólicas y los trastornos en el modo y comportamiento. Sin embargo en modelos experimentales a los que se les administró cafeína a sujetos sanos, estos presentaron los mismos cambios que los pacientes con insomnio (Bonnet & Arand, 1992).

Recomiendo al lector revisar el modelo Spielman sobre el insomnio crónico (Spielman *et al*, 1987), y los aspectos genéticos del insomnio (que creo tomarán más importancia para explicar ciertos tipos o variantes de esta patología) (Crocker & Sehgal, 2010).

Tratamiento

De acuerdo con las guías de la American Academy of Sleep Medicine (AASM), el manejo del paciente con insomnio debe de tener los siguientes propósitos (Schutte-Rodin *et al*, 2008).

- *Mejorar la calidad de sueño.
- *Mejorar los efectos del insomnio a lo largo del día.

Las guías recomiendan incluir al menos 1 intervención comportamental en el tratamiento de inicio la terapia cognitiva-comportamental es considerada el tratamiento más apropiado para pacientes con insomnio primario. También es útil en las formas comorbidas del insomnio como terapia adjunta (Edinger & Means, 2005; Morgenthaler *et al*, 2006). Los componentes son los que siguen:

- Educación de higiene de sueño.

- Terapia cognitiva.
- Terapia de relajación.
- Terapia de control de estímulos.
- Terapia sueño-restricción.

Las sustancias sedantes e hipnóticas son los fármacos más comúnmente prescritos para el insomnio. No son curativos, dan alivio sintomático cuando son utilizados solos o en conjunto. En orden de recomendación:

- * Benzodiazepinas de acción corta o intermedia (triazolam, temazepam, estazolam, flurazepam).
- * Eszopiclona.
- * Zolpidem.
- * Zaleplon.
- * Ramelton.

Para el uso de estas sustancias deben ser tomadas en cuenta las siguientes recomendaciones.

- Iniciar con bajas dosis, y mantener la menor dosis efectiva.
- Evitar su uso continuo, ingiriéndolas solo cuando sean necesarias.
- Utilizarlos un máximo de 2 a 4 semanas.
- Tratar de lograr un máximo de 8 horas de sueño.
- Cuando el problema es el inicio del sueño, es preferible un hipnótico de acción rápida (zolpidem, zaleplon).
- Cuando el problema es el mantenimiento del sueño, considerar un hipnótico de eliminación lenta (temazepam, estazolam, flurazepam).
- Si el paciente es depresivo, referir al psiquiatra para el diagnóstico y tratamiento de la depresión.
- Nunca tomar hipnóticos con alcohol.
- Evitar su empleo en el embarazo.
- Evitar el uso de BZD en pacientes con apnea de sueño conocida o sospechada.
- Utilizar bajas dosis en pacientes ancianos (evitar hasta donde sea posible las BZD)

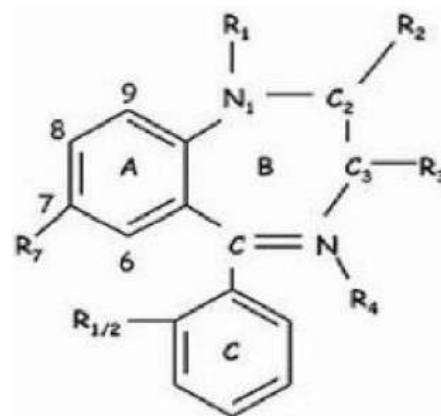


Fig. 17.1. Las BDZ de uso clínico tienen un sustitutivo 5-arilo en el anillo C, y un anillo 1-4 diazepina. Por ello se les conoce como 5-aril-1,4-benzodiazepinas (Mileykovskiy et al, 2005).

Benzodiazepinas e insomnio

La familia de las BZD está compuesta por moléculas que comparten la misma matriz química, lo que les confiere en forma cuantitativa efectos similares, sin embargo los cambios que se realizan sobre estas, los

Cuadro 17.1. Benzodiazepinas: nombres y estructura.	Alprazolam	Anillo triazol fusionado	-	-H	-Cl	-H
	Bromazepam	-H	=O	-	-Br	-
	Clobazam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
	Clonazepam	-H	=O	-H	-NO ₂	-Cl
	Diazepam	-CH ₃	=O	-H	-Cl	-H
	Estazolam	Anillo triazol fusionado	-	-H	-Cl	-H
	Flurazepam	-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	=O	-H	-Cl	-H
	Lorazepam	-H	=O	-OH	-Cl	-F
	Midazolam	Anillo imidazol fusionado	-	-OH	-Cl	-Cl
	Quazepam	-CH ₂ CF ₃	=O	-H	-Cl	-F
	Temazepam	-CH ₃	=O	-OH	-Cl	-H
	Triazolam	Anillo triazol fusionado	-	-H	-Cl	-Cl

Adaptado de Charney et al, 2007.

farmacodinámicos y farmacocinéticos particulares y sobre todo de acción más específica sobre distintas patologías (Charney *et al*, 2007).

Su estructura resulta de la unión de dos estructuras anulares heterocíclicas. Un benceno y otro diazepínico o diazepina formado por siete miembros.

El cuadro 17.1 resume los cambios en la fórmula general y los compuestos que se originan.

Veamos algunos compuestos. La presencia de un grupo fenilo en R₁ y un átomo de O²⁺ en R₂, H⁻ en R₂ y R₃, Cl⁻ es común al diazepam, clobazam y temazepam y un átomo de O⁺⁺ en R₂, H⁻ en R₃ y R₂, Cl⁻ en R₇, da lugar a compuestos como el clobazam, diazepam, y temazepam. Esto les otorga entre otras propiedades comunes: una acción anticonvulsiva potente, principalmente el primer fármaco (Shimizu *et al*, 2003; Mileykovskiy *et al*, 2005). Otros ejemplos los tenemos en la naturaleza química de los sustitutivos en las posiciones 1 a 3, que puede variar con amplitud e incluir anillos triazol o imidazol; la fusión del anillo triazol en la posición R₁ da lugar al Triazolam fármaco hipnótico, de utilidad en el insomnio (Schutte-Rodin *et al*, 2008). Veremos más adelante otros benzodiazepínicos.

Metabolismo y excreción

El inicio y duración de la acción de las BZD después de una sola dosis oral dependen en gran parte de su grado de absorción y volumen de distribución. Prácticamente todas las BZD se absorben por completo, ya que se descarboxilan con rapidez en el jugo gástrico, hasta *N-Desmetildiazepam*, que luego se absorbe por completo. La única excepción es el flurazepam que llega a la circulación general sólo en forma de metabolitos activos N₁-hidroxietil-flurazepam y principalmente N₁-desalquil-flurazepam (Mileykovskiy *et al*, 2005). A partir de este punto la farmacocinética de estos psicofármacos cobra especial relevancia (Greenblatt *et al*, 1981).

El grado y extensión de la acumulación durante la toma de varias dosis, depende de la vida media y el respectivo aclaramiento y/o eliminación. Un marco de referencia que ha sido propuesto para la clasificación de las BZD (Born *et al*, 1989).

Las BZD de acción prolongada, tienen una vida media que usualmente excede las 24 horas. Las drogas que entran en esta categoría tienen metabolitos de acción prolongada farmacológicamente activos (muchos de ellos, desmetildiazepam). Estos se acumulan en cantidad considerable durante las múltiples dosis, y pueden provocar problemas serios de eliminación y aclaramiento especialmente en pacientes ancianos o con enfermedad hepática. Ejemplo de estas son: diazepam, flurazepam, quazepam (Born *et al*, 1989; Mileykovskiy *et al*, 2005).

Las BZD de acción corta e intermedia tienen valores de vida media que oscilan entre 5 a 24 horas. Los metabolitos activos son raros, y la acumulación durante las tomas múltiples es mucho menos pronunciada y extensa que con las del grupo de acción prolongada. Las enfermedades hepáticas y la edad tienen poca influencia en su degradación metabólica. Las BZD de vida media y acción ultracorta, es menor de 5 horas. Por lo que no se acumulan. Ejemplo de estas son: estazolam, temazepam (Born *et al*, 1989; Mileykovskiy *et al*, 2005).

Las BZD de acción corta o breve, menor de 6 horas. Ejemplo de estas son: el triazolam.

Las BZD de acción ultrabreve, menor de 3 horas. Ejemplo de estas son: el midazolam (Lader, 2006).

Las BZD con sus metabolitos activos se fijan a las proteínas plasmáticas, el grado de fijación se relaciona con su solubilidad con los lípidos y varía alrededor del 70% en el caso del alprazolam y 99% en el caso del diazepam. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente igual a la plasmática (Mileykovskiy *et al*, 2005).

Debido a la alta liposolubilidad que poseen estos fármacos, son captados con rapidez por órganos con gran volumen de riego como el encéfalo, músculos y tejido graso, aspecto que se incrementa peligrosamente cuando se administran por vía intravenosa o en el suministro de un compuesto oral de acción rápida. La cinética de redistribución del diazepam y otras benzodiazepinas lipófilas se afecta por la circulación enterohepática. Los volúmenes de distribución son grandes, y en muchos casos se incrementan en los ancianos.

Recuérdese que las BZD cruzan la barrera placentaria y se secretan a través de la leche materna (Mileykovskiy *et al*, 2005).

La gran mayoría de las BZD se metabolizan principalmente por la familia del citocromo P450 (CYP), en particular CYP3A4 y CYP2C19. Los biometabolitos activos de algunas BZD se metabolizan con mayor lentitud que el compuesto de origen, por lo que el tiempo de actividad de estos fármacos guarda poca relación con la vida media, como ejemplo, el flurazepam tiene de 2 a 4 horas de semivida, pero la de su metabolito activo (*N*-desalquilflurazepam) es de más de 50 horas. A la inversa, la velocidad de biotransformación de los agentes que se inactivan por reacción inicial es un aspecto determinante de lo que dura su acción, entre estos medicamentos están: lorazepam, temazepam, triazolam y midazolam^[9]. El metabolismo de las BZD se lleva a cabo en tres etapas.

- Las BZD que tienen un sustituto en la posición 1 ó 2 del anillo diazepínico, tienen una fase inicial más rápida de su metabolismo, este consiste en la eliminación o sustitución del sustituto o ambas condiciones. Los compuestos finales son *N*-Desalquilados, con actividad biológica importante, uno de los ejemplos es el nordiazepam, común a la biotransformación del diazepam y clordiazepóxido. El triazolam, alprazolam, estazolam y midazolam, no entran en esta dinámica debido a que tienen un anillo triazol o imidazol fusionado (Mileykovskiy *et al*, 2005).
- La segunda etapa es la hidroxilación de la posición 3, lo que da también como resultado la producción de un metabolito activo. Estas reacciones son mucho más lentas que las de la primera etapa con semividas de más de 40 horas, de modo que no ocurre acumulación apreciable de los productos hidroxilados con sustitutos intactos en la posición (Mileykovskiy *et al*, 2005).
- La tercera fase, es la más importante del metabolismo, ya que es la conjugación de los compuestos 3-hidroxilo, sobre todo con ácido glucurónico, estas reacciones tienen una duración entre 6 y 12 horas, los productos resultantes son farmacológicamente inactivos. Vale la pena mencionar que la conjugación es la única vía principal del metabolismo disponible para el lorazepam y temazepam. El triazolam y alprazolam se metabolizan de manera principal por hidroxilación inicial del grupo metilo sobre el anillo triazol fusionado. El caso del alprazolam, es particular; la ausencia de Cl⁻ en el anillo C vuelve esta reacción considerablemente lenta. Los compuestos hidroxilos derivados son muy activos pero se metabolizan con rapidez, sobre todo por conjugación con ácido glucurónico. En el caso del estazolam el anillo triazol fusionado carece de grupo metilo por lo que la principal vía de su metabolismo es la formación de un derivado 3-hidroxilo (Mileykovskiy *et al*, 2005).

Como puede observarse las diversas modificaciones en la estructura general originan distintos compuestos que dan lugar a ciertas acciones potenciadas que son de utilidad en patologías específicas. Estas pueden comprenderse mejor al revisar la farmacocinética

Vida media y degradación de las BZD hipnótico-sedativas	Compuestos <i>N</i> -desalquilados			
	Fármaco	<i>t</i> _{1/2} Horas	Compuestos <i>N</i> -desalquilados	Compuestos 3-hidroxilados
	Flurazepam	48-120	<i>N</i> -Desalquilflurazepam	<i>N</i> -hidroxietil-flurazepam
	Quazepam	41		2-Oxo-3-hidroxi-quazepam
	Estazolam	10-24		4-Hidroxiestazolam
	Temazepam	3.5-18	<i>N</i> -desalquil-2-oxoquazepam	O-glucurónido de temazepam
	Triazolam	1.5-5		Glucurónido de triazolam

Mecanismo de acción de las Benzodiazepinas

Para entender las acciones de las BZD se requiere conocer la farmacología de la transmisión gabaérgica (Whiting, 2003). El ácido gama amino butírico (GABA), es sintetizado a partir del glutamato (ácido glutámico), vía la enzima glutamicodecarboxilasa ácida. Este aminoácido no esencial es derivado de los depósitos intraneuronales de aminoácidos, por otra parte es el más abundante de los aminoácidos libres del SNC. Las

neuronas que lo sintetizan tienen un mecanismo de transporte presináptico similar a la norepinefrina, dopamina y serotonina (la recaptación). A nivel de la hendidura sináptica es removido ya sea por recaptación o por destrucción a través de la transaminasa del GABA (GABA-T) (McGeer & McGeer, 1981).

Los receptores del GABA por otra parte son también reguladores de la transmisión gabaérgica. Hay dos subtipos de receptores conocidos como GABA A y GABA B, los primeros, son los únicos diana para un canal de cloro. Estos son modulados alostéricamente por una combinación de receptores vecinos. Entre estos se encuentran los receptores benzodiazepínicos (BZDr) (Nutt, 2006).

Las BZD aumentan los efectos del GABA disminuyendo la cantidad requerida para la apertura del canal GABA_A. Estas se fijan a un sitio modulador distinto a donde se fija el GABA y alostéricamente cambia el complejo receptor incrementando la afinidad por el neurotransmisor produciendo una corriente significativa postsináptica de inhibición prolongada. Es importante reiterar que las BZD no actúan directamente en la apertura del canal de cloro, modulan la capacidad o habilidad del GABA lo que aumenta su efecto inhibitorio (Born *et al*, 1989; Smith & Olsen, 1995).

El mecanismo de la modulación alostérica es de tal importancia que cuando un modulador alostérico se fija en el sitio receptor, vecino al sitio diana del receptor,

El mecanismo de modulación alostérica es tal que cuando el modulador alostérico se fija en su sitio receptor, el cual es vecino al receptor diana, no sucede nada si este no está ocupado. Por otro lado, cuando el punto diana si está fijado a su sitio receptor, la fijación simultánea del modulador alostérico en su sitio provoca una gran amplificación en la habilidad del diana en incrementar la conductancia del ión a través del canal (Stahl, 2002).

Aunque los subtipos de receptores GABA_A tienen localizaciones anatómicas y subcelulares distintas, el subconjunto de receptores con alta afinidad que median los efectos de las BZD son: $\alpha_1\beta\gamma_2$, $\alpha_2\beta\gamma_2$, $\alpha_3\beta\gamma_2$, $\alpha_5\beta\gamma_2$ (Rudolph *et al*, 1999).

En cuanto a rol de las subunidades en la acción de las BZD: α_1 es fundamental en la sedación y efecto anticonvulsivo. α_2 , α_3 , y α_5 , son ansiolíticos sin inducir sedación. β_2 puede tener protagonismo en el sueño y sedación. γ_2 efecto ansiolítico (Born *et al*, 1989; Nofzinger *et al*, 2004; Chondra *et al*, 2005; Drake & Roth, 2006).

Propiedades farmacológicas

Las BZD son los psicofármacos más utilizados en la práctica clínica. Sus variadas acciones permiten emplearlos en distintos padecimientos, entre otros: ansiedad, insomnio, trastornos de pánico, fobias, parálisis espástica, relajantes musculares, status epiléptico, y como anticonvulsivos de uso crónico (Rall, 1991).

Los efectos más relevantes que las BZD producen a nivel de SNC son: sedación, hipnosis, disminución de la ansiedad, amnesia anterógrada y actividad anticonvulsiva. Es conveniente mencionar, la vasodilatación coronaria y el bloqueo neuromuscular que puede ocurrir en determinadas situaciones y pacientes (Mileykovskiy *et al*, 2005).

En lo que respecta a los estados de vigilia los estudios de registro EEG, muestran de manera objetiva el grado de atención o actividad de un individuo. Son un medio sumamente útil que permite determinar que el grado de sedación obtenido en individuos despiertos es similar a los de otros sedantes hipnóticos. En un interesante estudio (Fanjul-Moles *et al*, 1979), identificaron mediante análisis visuales 9 tipos de cambios electroencefalográficos que pueden presentarse en individuos que consumen habitualmente alguna BZD. Los resultados demostraron la presencia de una secuencia de ritmos EEG beta-alfa-beta cuando el rendimiento en la tarea de tiempo de reacción es óptimo y el número de omisión de respuestas es mínimo. En otras palabras una reacción adecuada a los estímulos cotidianos. Por el contrario los autores encontraron que las respuestas alfa paradójicas theta coinciden con una capacidad de reacción lenta y una respuesta inadecuada a estímulos, lo que es propio de individuos que presentan efectos sedativos matutinos. Las BZD son depresoras del SRAA (Born *et al*, 1989).

Está demostrado que el patrón espectral del sujeto que consume BDZ se caracteriza por la disminución de la actividad alfa y un aumento en la actividad de alta frecuencia. Greenblatt *et al* (1989) consideraban

que la administración de BZD reduce el nivel intrínseco de activación; los sujetos como compensación tienen que "forzar" un estado de vigilancia, y es así como se provoca el aumento de la actividad beta.

La mayor parte de las BZD reducen la latencia del sueño, en particular cuando son ingeridas por vez primera. Hay un alargamiento de la fase 2 (que es la fracción principal del sueño no MOR) La disminución más relevante en el EEG de personas en estado de sueño es la disminución del tiempo de ondas lentas (estadios 3 y 4). Varias BZD incrementan el tiempo de inicio del huso de sueño hasta la primera descarga de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), acortando también esta fase del sueño, sin embargo estos ciclos aumentan sobre todo durante la parte tardía del sueño. No se afectan las concentraciones máximas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante (Mileykovskiy *et al*, 2005).

A pesar del acortamiento del sueño de la etapa 4 y del REM, el efecto neto de la administración de BZD, tiene como característica un incremento total del tiempo que el paciente duerme. Disminuyen la actividad alfa pero aumentan la beta de bajo voltaje (Sierra, 1993).

Benzodiazepinas indicadas en el insomnio

Como puede deducirse, en la práctica virtualmente todas las BDZ pueden ser utilizadas en el tratamiento del insomnio, pero no todas reúnen las propiedades adecuadas para el control de esta patología. Elección que como mencionamos puede explicarse a partir de su perfil farmacodinámico y su afinidad a las diferentes subunidades (Greenblatt *et al*, 1983; Guentert, 1984).

Las BZD aprobadas por la FDA para indicarlas en el insomnio incluyen: estazolam, flurazepam, temazepam, triazolam y quazepam (Ioachimescu & El-Solh, 2012). Observemos sus principales características en la siguiente tabla:

Tabla 17.3. BZD aprobadas por la FDA para el tratamiento del insomnio

Fármaco	Vida media	Inicio	Dosis (mg)	Observaciones	Indicaciones
Estazolam	Media	Rápido	1-2	Efecto ansiolítico	IM
Flurazepam	Larga	Medio	15-30	Efectos residuales en el día	IM
Quazepam	Larga	Rápido	7.5-15	Efecto ansiolítico	IM
Temazepam	Media	Medio	15-30	Efectos residuales en el día	IM
Triazolam	Corta	Rápido	0.125-0.250	Insomnio de rebote	IIS

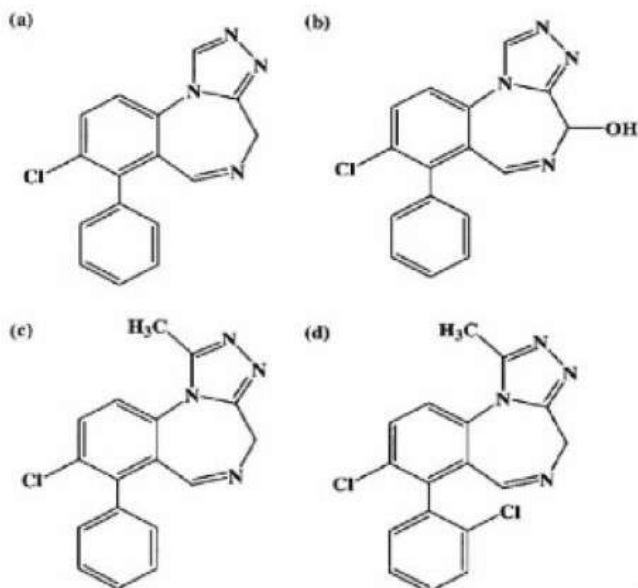
IM: Insomnio de mantenimiento, IIS: Insomnio al inicio del sueño. Adaptado de (Bhat *et al*, 2008).

Puede observarse en la figura a continuación, como los cambios en la fórmula estructural a nivel de radicales, dando lugar a compuestos con potencial hipnótico de utilidad en el tratamiento del insomnio.

Fig.17.2. Estructura química de a) estazolam, b) 4-hidroxiestazolam, c) alprazolam, y d) triazolam.

ESTAZOLAM

Es una triazolobenzodiazepina con acciones ansiolíticas, anticonvulsivas, sedantes y de relajación musculoesquelética. Para los fines de esta revisión, catalogamos al estazolam como una



benzodiazepina de acción hipnótica, vida media intermedia, útil en ciertos tipos de insomnio (Pierce *et al*, 1990). Su fórmula química es la siguiente:

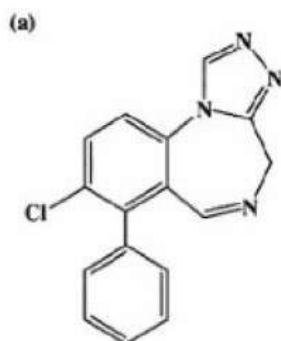


Fig. 17.3. 8-Cloro-6-fenil -4H-1,2,4-triazolo(4,3-a)-1,4-benzodiazepin

La sustancia se absorbe completamente fijándose a las proteínas en un 93%, tiene una farmacocinética de tipo lineal, su vida media varía entre 10 y 24 horas. En pacientes fumadores la eliminación del fármaco es incrementada (al igual que con otras BZD), sin embargo la eliminación y vida media parecen ser independientes de la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de estazolam y triazolam, fueron investigados en voluntarios sanos que ingirieron desde una a varias dosis. Después de tomar de 2 a 26 miligramos, las concentraciones plasmáticas fueron alcanzadas dentro de las primeras 6 horas. Los valores de eliminación y vida media tuvo un rango de 8.3 a 31.2 horas (con una media de 17 horas) y no varió significativamente con esa dosis. Durante 3 semanas de terapéutica, el estado estable se incremento en proporción al incremento de la

dosis. El estazolam no estimula ni inhibe la actividad enzimática en humanos, por lo que su cinética puede ser calificada de intermedia con relación al oxazepam de acción corta, y con los de acción larga como el diazepam. El metabolismo del estazolam da origen a su principal metabolito 4-hydroxyestazolam (Divoll Allen *et al*, 1979; Miura *et al*, 2005).

Como todas las BZD deben utilizarse con especial precaución en ancianos y niños. No es recomendable su indicación en el embarazo, paciente con dependencia al alcohol o dependiente a otras sustancias depresoras, así como individuos con enfermedades psiquiátricas comorbidas (Grad, 1995; Authier *et al*, 2009).

En cuanto a las reacciones adversas más comunes son: somnolencia, hipoquinesia, mareos, coordinación anormal, ansiedad. Otros efectos son infrecuentes. Con relación a los pacientes que descontinúan el tratamiento, el porcentaje es bastante bajo 3% de 1277, generalmente debido a efectos secundarios, 1.3% experimentaron somnolencia (Physicians Desk Reference).

La dosis inicial recomendada para adultos es de 1mg al momento de ir a la cama, puede iniciarse una dosis de 0.5mg, e incrementarla si es necesario en forma progresiva hasta indicar 2mg (Morin & Kwentus, 1998).

Se expende en tabletas de 1 y 2 mg (Morin & Kwentus, 1998).

Flurazepam

Flurazepam (hidrocloruro de flurazepam), es el ejemplo típico de las benzodiazepinas con vida media prolongada (40 a 250 horas) que dura incluso varios días. Esta indicado en pacientes con insomnio y que aquejan ansiedad diariamente (Wagner *et al*, 1998; Morin & Kwentus, 1998). Como las otras BZD tiene efecto ansiolítico, sedante, anticonvulsivo y relajante muscular (Mileykovskiy *et al*, 2005). Su fórmula química es la siguiente:

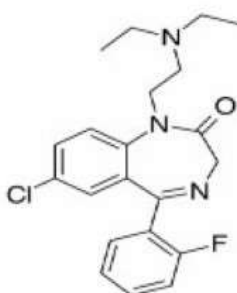


Fig. 17.4. 7-cloro-1-[2-(diethylamino)etil]-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one

El flurazepam es rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal, igualmente metabolizado y excretado en la orina. Las concentraciones pico se alcanzan entre los 30 y 60 minutos de su ingesta, los rangos de concentración oscilan entre 0.5 a 4.0 ng/mL. Los principales metabolitos son el N_1 -hidroxietil-flurazepam, sólo se detecta el primer día. El principal es el N_1 -desalquil-flurazepam, este alcanza su estado estable entre 7 y 10 días. La vida media de este derivado oscila entre 47 a 100 horas. El mayor metabolito urinario es el conjugado N_1 -hidroxietil-flurazepam que corresponde entre el 22 y 33% de la dosis (Morin & Kwentus, 1998).

Los metabolitos requieren días para su eliminación, la acumulación del metabolito activo es muy problemática en el anciano o en los pacientes que tienen deterioro en su función hepática (Becker *et al*, 1993).

Los efectos sedativos que se presentan al día siguiente, afectan especialmente gente mayor y ancianos y a aquellas personas que necesitan estar alertas por cualquier situación (Kupfer & Reynolds 3rd, 1997; Hauri, 1998).

El efecto de rebote es mínimo pero puede ocurrir después de la ingestión del fármaco por períodos prolongados y altas dosis. Después de la interrupción de flurazepam puede producirse un efecto rebote o síndrome de abstinencia de benzodiazepinas unos cuatro días después de la interrupción de la medicación (Hindmarch 1977).

No debe administrarse durante el embarazo, en los niños. Se recomienda retirarlo durante la lactancia ya que se excreta por la leche materna. Puede incrementar el riesgo de malformaciones congénitas. De igual forma se han reportado cuadros de depresión neonatal, en madres que reciben 30 mg diarios de la sustancia. Niveles séricos de N₁-desalquil-flurazepam se encuentran en el infante indicando circulación transplacentaria (Oliva & Dreux, 1977).

El medicamento no debe indicarse en personas adictas al alcohol o drogodependiente comorbida trastornos psiquiátricos (Authier *et al*, 2009).

Las reacciones adversas más frecuentes incluyen: mareo, adormecimiento, ataxia, caídas (particularmente en ancianos), letargia, desorientación y coma (cuando se ingieren sobredosis). También se reportan, cefalea, sensación de quemazón en el cabeza, náuseas, diarrea, constipación dolor gastrointestinal, irritabilidad, nerviosismo, dolor de pecho, dolor articular y molestias genitourinarias. En menor grado: leucopenia, sudoración, visión borrosa, hipotensión, respiraciones cortas, rash cutáneo, boca seca, sialorrea, anorexia, euforia, alucinaciones, y elevación de TGO TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa (Morin & Kwentus, 1998).

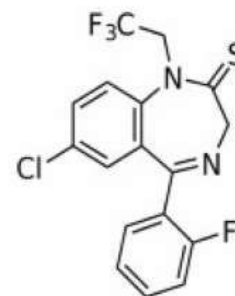
La dosis debe ser individualizada para obtener mejores beneficios. Es recomendable iniciar con 15mg y aumentar a 30mg si fuera necesario (Morin & Kwentus, 1998).

Flurazepam se dispone en cápsulas de 15 y 30mg respectivamente.

Quazepam

Quazepam es un trifluoretilo benzodiazepínico con propiedades hipnóticas y en menor potencia, anticonvulsivas; en comparación con otras BZD (Mendels, 1994). Su fórmula clínica es la siguiente:

Fig. 17.5. 7-Cloro-5-(2-fluorofenyl)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiona



Quazepam tiene varias particularidades, una de estas consiste en no alterar la arquitectura del sueño, a pesar de su efecto hipnótico (Roth *et al*, 1979). También es la única BZD que tiene un blanco o diana selectivo el receptor GABA_A α1 sub unidad receptora la cual es responsable de inducir sueño, comparte con esta propiedad, una actividad similar al zolpidem y zaleplon, a los que puede sustituir sin mayor problema (Rowlett *et al*, 2003).

Quazepam tiene una absorción rápida y una vida media de 0.4 horas, con un pico plasmático a 1.75 horas. Es eliminado por vía intestinal y fecal. La vida media total de eliminación se encuentra en un rango entre 27 y 41 horas (Ankier *et al*, 1988). Los metabolitos activos del quazepam son 2-oxoquazepam y N-desalquil-2-oxoquazepam. Este último tiene acción farmacológica limitada con relación al 2-oxoquazepam metabolito muy activo. Tiene alta selectividad por los receptores tipo I GABA_A (Corda *et al*, 1986).

Quazepam es un potente inductor del sueño y mantiene estas propiedades (Mauri *et al*, 1993), estudios en animales y humanos han demostrado que los cambios en el EEG inducidos por esta droga son idénticos a los patrones normales de sueño, mientras que otras BZD, provocan alteraciones en el mismo. Este tipo de selectividad en la arquitectura del sueño, puede obedecer a la selectividad por el receptor benzodiazepínico; es una propiedad única (Mariotti & Ongini, 1983).

Seguido a la administración oral, la absorción es rápida, alrededor de 30 minutos, los picos plasmáticos con una dosis de 15mg son alrededor de 20 ng/L y se alcanzan dentro de 2.5 horas, pueden estar sujetas a variaciones diurnas. El volumen de distribución aparente del compartimiento central es de 5.0 L/kg después de una dosis nocturna; esta es un reflejo de la alta lipofilidad de la droga. Quazepam se fija en un 95%

de las proteínas plasmáticas. La droga es distribuida en muchos tejidos incluida la placenta, y se excreta por la leche materna. El metabolismo extensivo del quazepam por sustitución del grupo sulfuro cediendo oxígeno formando 2-oxoquazepam (OQ), un metabolito farmacológicamente activo. OQ es adicionalmente biotransformado por hidroxilación, o por N-dalquilación a N-desalquil-2-oxoquazepam (DOQ), el cual es idéntico al N-desalquilflurazepam, metabolito activo. Aunque la concentración de DOQ es mayor en el cerebro de ratones, la actividad hipnótica es mejor correlacionada con las concentraciones de los dos últimos componentes (Bun *et al*, 1986).

El fármaco es excretado lentamente en la orina y heces como metabolitos; solamente pequeñas trazas sin cambio son recuperables sin cambios. La vida media y eliminación del OQ y quazepam en jóvenes y ancianos es similar (entre 27 y 40 horas). Sin embargo, la vida media del DOQ (70 horas), es el doble de tiempo en el anciano (Tellez Martinez & Torres Serna, 1982).

Aunque su eficacia hipnótica ha sido bien caracterizada comparada con el placebo el placebo, hay algunos estudios, pocos por cierto que comparan su actividad a largo plazo. La evidencia preliminar sugiere que 15 a 30 mg de quazepam esta tan efectivo como el flurazepam y triazolam, en dosis terapéuticas causando efectos de rebote mínimos después de su retiro (Goethe & Kader, 1982).

Desde que el quazepam, es un hipnótico efectivo particularmente catalogado con una acción entre corta e intermedia, y sus particulares efectos de rebote puede ser de utilidad en aquellos pacientes en que estos sean particularmente fastidiosos. Gracias a las propiedades de su perfil, y a su eficacia en dosis de 7.5mg, es un fármaco que puede considerarse en pacientes ancianos y con enfermedades crónicas (Winsauer *et al*, 1984).

En dosis de 7.5 a 45 mg el quazepam deprime la latencia de sueño y el porcentaje del estado 1, a su vez facilita el mantenimiento del sueño medido por la reducción en el número de despertares, el tiempo de despertarse después del inicio del sueño, y el tiempo del despertar total. Esos efectos son generalmente presentes al ingerir una sola dosis. El porcentaje de sueño del estadio 2 se incrementa, mientras que el sueño de onda lenta, estadios 3 y 4, como el sueño REM, se acortan (Ongini *et al*, 1982).

Comparando grupos paralelos en estudios de laboratorio de sueños demuestran que el perfil de inducción de sueño y mantenimiento de este con 15 a 30 mg de quazepam es similar al flurazepam. A diferencia del triazolam y temazepam, hipnóticos de eliminación rápida, los efectos hipnóticos del quazepam persisten a lo largo de la primera noche o mucho después del retiro del fármaco. Por lo que los efectos de rebote no se encuentran como si los hay con las BZD mencionadas. La tolerancia o dependencia al quazepam no está demostrado con certeza (Kales *et al*, 1986).

En muchos estudios 15 mg de quazepam administrados por 5 días proveen un sueño satisfactorio en pacientes con insomnio crónico o transitorio. Dosis de 30 mg son más efectivos que el placebo en pacientes prequirúrgicos una noche antes de la cirugía e igual a 1 o 2 mg de flunitrazepam. En otros estudios, 30 mg de quazepam son equivalentes a 30 mg de flurazepam (70% y 75% respectivamente), con una media de duración de 9.5 semanas (Uthoff *et al*, 1981; Forrest Powell, 1982; Noveck & La Nasa, 1982). Finalmente 15 mg de quazepam son equivalentes a 0.5 mg de triazolam en mejorar la inducción del sueño comparado con el placebo (Nikaido & Ellinwood Jr, 1987).

El quazepam a dosis de 15 mg es generalmente bien tolerado, aunque a dosis de 30 mg, los efectos secundarios pueden presentarse, particularmente la somnolencia diaria. Efectos colaterales como adormecimiento y fatiga. La incidencia de esos efectos con 15 mg es similar al placebo (25 a 50% de pacientes), mientras que la intensidad es más severa con temazepam y comparable a la observada con flurazepam (Saletu *et al*, 1985).

Se ha reportado ataxia aunque de manera infrecuente, al igual que el efecto de rebote (Bixler *et al*, 1985). Otros efectos incluyen: confusión, ansiedad, dificultades del habla, alteraciones en el comportamiento, alucinaciones, agitación agresión, disfagia, rigidez muscular en la lengua, mandíbula o cuello, ictericia, depresión, visión borrosa, pérdida de balance, pesadillas, impotencia, pérdida de libido, debilidad muscular (Moirin & Kwentus, 1998).

Quazepam no debe ser utilizado durante el embarazo. Otras medicaciones de la familia de las BZD causan malformaciones congénitas, especialmente si se emplean en los tres primeros meses. También puede causar

sueño inusual, problemas de alimentación, y alteraciones hepáticas en el recién nacido, y síntomas de retiro si se ha utilizado a lo largo del embarazo. Pasa por la leche materna y puede provocar efectos indeseables en el recién nacido. No es recomendable amamantar mientras se ingiera este medicamento (Hilbert *et al*, 1984, 1986).

Se recomienda iniciar con 15 mg de quazepam por vía oral, antes de retirarse a la cama, provee un efecto hipnótico satisfactorio en pacientes con insomnio transitorio o crónico. Posteriormente descender la dosis a 7.5 mg. En pacientes ancianos es conveniente iniciar una dosis de 7.5 mg (aunque no está aún establecido) (Morin & Kwentus, 1998).

Triazolam

Triazolam. Es una triazolobenzodiazepina, con propiedades hipnóticas, rapidez de acción y vida media breve, lo que le confiere utilidad en el tratamiento de una de las formas de insomnio. Es el hipnótico más frecuentemente vendido (Mendelson & Jain, 1995). Su fórmula química es la siguiente:

Fig. 17.6. 8-cloro-6-(o-clorofenil)-1-metil-4H-s-triazolo-[4,3- α] [1,4] benzodiazepina

Es un hipnótico con una vida media corta, reportada en un rango de 1.5 a 5.5 horas. Los niveles plasmáticos pico se alcanzan 2 horas después de la administración oral y alcanzan un rango de 1 a 6 ng/mL. Los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis ingerida (Mamelak *et al*, 1985).

Se metaboliza principalmente como glucurónido conjugado en el hígado por lo que hay que tomar en cuenta los problemas de insuficiencia hepática, un metabolito al parecer inactivo, excretado principalmente en la orina (Greenblatt *et al*, 1983).

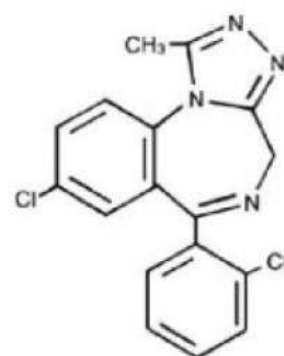
En estudios de laboratorio, el triazolam deprime significativamente la latencia de sueño, incrementa su duración y disminuye el número de despertares nocturnos (Fabre Jr *et al*, 1978; Friedman *et al*, 1988).

Después de 2 semanas de ingerirlo diariamente, el efecto total del tiempo de vigilia se deprime, los valores séricos se mantienen. Al retirarse, la segunda y tercera noche, particularmente el individuo no duerme, el porcentaje de sueño si se logra obtener se extingue con rapidez, frecuentemente el insomnio es peor que antes de ingerir el fármaco. Este efecto es muchas veces llamado insomnio de rebote (Kales *et al*, 1983; Fontaine *et al*, 1984).

La dosis recomendada es de 0.125-0.250 mg (Pakes *et al*, 1981; Roth *et al*, 1983). En un estudio doble ciego, que incluyó 239 pacientes con insomnio tratados con 0.5 mg de triazolam o placebo por 14 días, fueron sometidos a una serie de parámetros que incluían: sensación de bienestar o sueño reconfortante en la mañana, esta sensación fue mucho más alta en los pacientes tratados con triazolam. De igual manera los efectos adversos que incluían confusión, inestabilidad postural, cefalea, desórdenes de coordinación, náusea y vértigo, fueron mucho mayores en el grupo incluido dentro de la toma del fármaco. Es generalmente aceptado que ciertos efectos adversos tales como una severa amnesia anterógrada, amnesia y alteraciones del comportamiento, han sido observadas más frecuentemente con Triazolam que con las otras BZD, especialmente en pacientes geriátricos (Wysowski & Barash, 1991; Rothschild, 1992).

El insomnio de rebote, es una manifestación clínica que ocurre cuando un medicamento con efecto sedativo o hipnótico es súbitamente retirado, las manifestaciones dependen de cada paciente. Hay un empeoramiento transitorio del insomnio comparado con los niveles de este postratamiento. Tiene lugar seguido a la suspensión de la droga, especialmente con una vida media corta o intermedia, aún si son administrados por un período breve. Las drogas que tiene una vida media larga tienden a presentar síntomas más relativos y limitados (irritabilidad, nerviosismo) (Kales *et al*, 1991).

Su indicación principal es el tratamiento del insomnio por un tiempo corto (entre 7 y 10 días), más de tres semanas exigen una reevaluación del cuadro clínico. No se recomienda tomarlo por más de un mes (Rothschild, 1992).



Como todas las BZD están contraindicadas en el embarazo y no deben recetarse, debido al riesgo de malformaciones congénitas, especialmente durante el primer trimestre. La distribución transplacentaria en el período neonatal deprime el SNC después de la ingestión terapéutica durante las últimas semanas de embarazo. El triazolam y sus metabolitos se excretan en la leche materna (Morin & Kwentus, 1998).

De igual manera deben tomarse precauciones al administrar este fármaco en pacientes con falla renal o hepática, insuficiencia pulmonar crónica, apnea de sueño y pacientes con depresión respiratoria (Morin & Kwentus, 1998).

En cuanto a los efectos secundarios, el más frecuente es la sensación de adormecimiento al día siguiente, seguida de cefalea, sensación de mareo, ansiedad, fotofobia, desórdenes de coordinación y ataxia, náuseas y vómitos. En menor porcentaje pueden presentarse reacciones de euforia, taquicardia, fatiga, cansancio, estado confusional, alteraciones de memoria, calambres, depresión, disturbios visuales, boca seca, pesadillas, cambios de libido, irregularidades menstruales, incontinencia y retención urinaria, ictericia y anorexia, entre otros (Morin & Kwentus, 1998).

Las dosis recomendadas son las siguientes: tabletas de 0.125 mg de inicio, si es necesario indicar 0.250 mg, no deben excederse dosis de 0.50 mg.

Temazepam

Temazepam. Es un metabolito del diazepam producto de su hidroxilación, con propiedades hipnóticas indicado en el tratamiento inicial del insomnio. Además posee propiedades, ansiolíticas, anticonvulsivas y relajantes musculares (Fuccella, 1979). Su fórmula química es la siguiente:

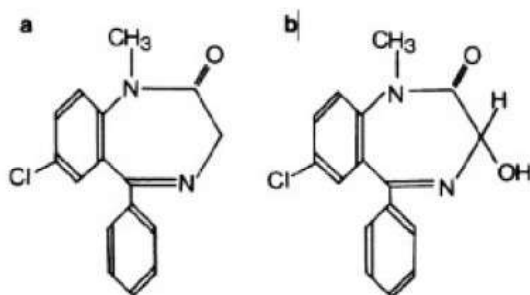


Fig. 17.7. 3-hidroxi-diazepam, 7-cloro-3-hidroxi-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (temazepam) (Antolini *et al*, 1986).

Temazepam tiene excelente biodisponibilidad con una absorción aproximada al 100%. En dosis de 14 a 45 mg, presenta niveles ya en 30 minutos y pico en dos o tres horas (Müller *et al*, 1987). El fármaco sin modificaciones se une en un 96% a proteínas séricas, tiene una vida media corta que va de 0.4 a 0.6 horas, la vida media terminal es de 3.5 a 18.4 horas (media 8,8 horas), dependiendo de la población estudiada y el método de determinación;

se metaboliza por conjugación y desmetilación antes de ser excretado, el metabolito principal es el O-conjugado de temazepam (Antolini *et al*, 1986), no tiene metabolitos activos. La mayor parte se elimina por la orina y 20% por las heces (Schwarz, 1979).

En estudios clínicos utilizando métodos de evaluación subjetiva, esta sustancia fue efectiva en mantener el sueño y en incrementar la totalidad del mismo. Sin embargo estudios de laboratorio no muestran un significativo efecto en la inducción del sueño. Temazepam tiene una vida relativamente corta (entre 5 a 11 horas, siendo mayor en algunos pacientes y en ancianos). No tiene metabolitos clínicamente importantes. Por lo que los efectos sedativos residuales del día siguiente son mucho menores que con otras BZD (diazepam, nitrazepam o flurazepam). Cuando se usa en dosis terapéuticas, si son mayores de 30 mg, hay evidencia de alteraciones psicomotoras y en la función cognitiva (Heel *et al*, 1981).

No hay una evidencia convincente acerca de un efecto de resaca secundario al uso crónico de temazepam.

Por su corta vida media, temazepam ha sido estudiado principalmente como hipnótico. En sujetos sanos previo ir a la cama se les administro 30 mg de temazepam mejorando el mantenimiento del sueño y algunas veces mejorando el inicio de este, aunque los efectos fueron variables entre estudios.

En estudios llevados a cabo en laboratorios de sueño en sujetos que padecían insomnio. Se les administró 30 mg de temazepam antes de ir a la cama por 35 noches. Los resultados mostraron un significativo incremento del sueño total y reducción del tiempo de despertarse. Pero no se demostró un efecto significativo en la latencia de inicio del sueño. Tampoco redujo la proporción del sueño MOR, sino al igual que varias BZD

demoraron el inicio del primer período MOR. Produciendo un cambio de esta fase de sueño a la última parte de la noche.

Al igual que todas las BZD reduce los estadios 3 y 4 del sueño (onda lenta). En 2 estudios testigos acerca de la función psicomotora y cognitiva a la mañana siguiente, mostraron que con dosis de 10 y 15 mg, no provocaron efectos residuales, con 30 mg, los efectos fueron variables. Por otra parte, hay efectos de rebote al discontinuar este fármaco.

Temazepam, es disponible como una cápsula de gelatina dura y como una solución de la droga en polietilenglicol dentro de una cápsula de gelatina blanda (Fuccella *et al*, 1977). Ambas dosis tienen al parecer diferentes características de absorción, concentraciones plasmáticas pico, las que se alcanzan más fácilmente con la cápsula blanda. Estas diferencias cinéticas son de importancia clínica, particularmente cuando se desea un inicio rápido del sueño.

Temazepam es excretado principalmente en la orina como un conjugado inactivo, alrededor del 2%, se excreta sin cambios. La vida media de eliminación ha sido reportada entre un rango de 5 a 11 horas, en sujetos sanos. Pero puede llegar a ser de 15 a 20 horas en el anciano; 1 estudio mostró, una eliminación media de 14 horas (Klem *et al*, 1986). En otro sugiere que puede suceder acumulación del fármaco con las dosis repetidas y su empleo crónico (Morin & Kwentus, 1998).

El uso clínico del Temazepam en la práctica general, ha sido documentado a través de grandes estudios abiertos, con alrededor de 20,000 pacientes implicados, pero son estudios de marketing, pero hay muy pocos estudios controlados comparativos. En estudios abiertos se ha concluido que el fármaco es bueno o muy bueno, efectivo entre el 90 y 70%, en dosis de 10 a 30 mg cada noche por tres meses. Su efectividad en comparación con nitrazepam (5 mg) en pacientes psiquiátricos no hospitalizados, fue similar. De igual manera 30 mg de Temazepam fueron tan efectivos como 30 mg de flurazepam, en 384 pacientes geriátricos y adultos mayores. Similares resultados se encontraron al comparar Temazepam 30 mg, con 500 mg de glutetimida y 200 de amilobarbóna (amobarbital). Vale la pena mencionar que Temazepam produjo menos resaca (Systematic Review of the benzodiazepines, 1980; Griffiths *et al*, 1986).

En cuanto a los efectos secundarios, Temazepam es bien tolerado en alrededor de 90% de los pacientes que lo ingieren. Hay en algunos, molestias gastrointestinales, cefalea, sueños o pesadillas, y sedación residual, siendo estas molestias las más frecuentemente presentadas. En casos individuales se ha reportado parestesias, taquicardia, pánico y nistagmos (Courtney, 2011).

La dosis tiene un amplio margen, usualmente entre 15 a 30mg. En algunos oscila entre 10 y 60 mg. Es necesario no asociarlo a agentes antidepresivos, alcohol o sustancias depresivas ya que pueden potenciar los efectos de Temazepam.

Su dosis recomendada en el adulto es de 7.5-30mg. Se expende en cápsulas de 7.5, 15 y 30mg.

Conclusiones

El tratamiento farmacológico del insomnio parte de un diagnóstico acertado de la entidad, ya establecido, determinar el tipo de alteración que se presenta para elegir la benzodiazepina más adecuada, teniendo presente que el tratamiento farmacológico es una parte del tratamiento global y no debe tomarse como la única alternativa, cambios en la higiene de vida, práctica de ejercicio físico, alimentación, medidas de relajación y soporte psicológico si se considera necesario. La falta de las benzodiazepinas indicadas en las guías internacionales para el insomnio, en nuestro medio, hace que se recurra a otras con efectos similares situación que hace necesario relacionarse con estas (lorazepam, clonazepam, midazolam y otras).

Capítulo 18

Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos.

Prof. Dr. Alvaro Antonio Jerez Magaña ^{a, b,}

Dra. Hilda María Gallegos Mazariegos ^{c,}

a. Neurociencias HYGEA.

6^o. Ave. 9-18 Zona 10

Edificio Sixtino II

3er. Nivel, Ala 2, Of. 303

Guatemala, Guatemala.

b. Jefe de Docencia e Investigación.

HUMANA

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.

7^o. C "A" 1-62, Zona 10

Guatemala, Guatemala.

c. Fellow en Investigación.

HUMANA

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional.

Guatemala, Guatemala.



ajerezm@gmail.com

RESUMEN.

Los trastornos del sueño son un problema frecuente en todos los grupos de población, e impactan negativamente la calidad de vida de la persona afectada. En los países desarrollados, los hipnóticos son uno de los grupos farmacológicos más prescritos, la situación en Centroamérica es muy similar. Gran cantidad de drogas se utilizan como inductores del sueño, práctica que, algunas veces, puede traer consecuencias negativas para el paciente, dado que muchas moléculas con efecto sedativo no deberían ser utilizadas para inducir o mantener el sueño. Por el contrario hay algunas moléculas, cuyo uso – pese a no hallarse indicados para utilizarse como inductores del sueño- es muy generalizado. Durante mucho tiempo los fármacos privilegiados para el tratamiento de los diferentes trastornos del sueño fueron las BZDZ, las cuales se han asociado a dependencia y abuso, además de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central, hoy en día los hipnóticos mayormente prescritos son las "drogas Z", nombre con el que se identifica a los hipnóticos no BZDZ que actúan sobre los receptores GABA. El propósito

de este capítulo es hacer una revisión de los aspectos farmacológicos más relevantes tanto de las drogas Z como de los principales medicamentos hipnóticos no benzodiazepínicos más utilizados para el tratamiento de las diferentes formas de insomnio.

ABREVIATURAS UTILIZADAS:

ADTC = Antidepresivos tricíclicos | AIRS = Antagonista del receptor de serotonina e Inhibidor de la recaptura de Serotonina | BMI = Índice de masa corporal | CaV α 2 δ -1 = Sub-unidad alfa-2-delta-1 de los canales de calcio activados por voltaje | BZDZ-R1 = Receptor benzodiazepínico tipo 1 | BZDZ-R = Receptores benzodiazepínicos | BZDZ = Benzodiazepinas/Benzodiazepínicos | CPK = Creatin-fosfoquinasa | CSA = Controlled Substances Act | DEA = Drug Enforcement Administration | DHHS = Department of Health and Human Services | EMEA = Agencia Europea de medicamentos | FESN = Federación Europea de Sociedades Neurológicas | GABA = Ácido gamma-aminobutírico | GABA-R = Receptores GABA | IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina | IMAO = Inhibidor de la monoamino-oxidasa | MOR = Movimientos oculares rápidos | N-MOR = Sin movimientos oculares rápidos | SERT = Transportador de serotonina | SII = Síndrome de Intestino Irritable | SNC = Sistema Nervioso Central.

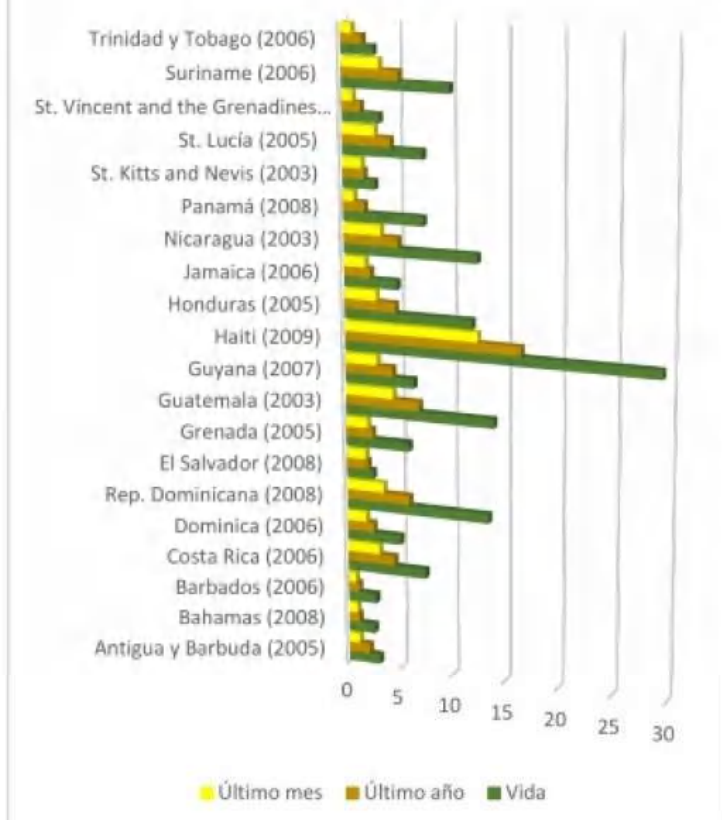
INTRODUCCIÓN.

Los trastornos del sueño constituyen un problema frecuente en todos los grupos de población, e impactan negativamente la calidad de vida de la persona afectada. Estos pueden a su vez coexistir con diversos problemas médicos y psiquiátricos (Morin, 2006; Scharf *et al*, 2007). Su prevalencia ha sido estimada entre el 6 y el 19.1% de la población general (Janson *et al*, 2001; Ohayon, 2002; Ohayon & Roth 2003).

Estos trastornos tienen un impacto variable sobre el desempeño de las personas afectadas durante el día siguiente y, generalmente, ante el fracaso de otras opciones terapéuticas, su tratamiento se ha basado, durante las últimas décadas, en el uso de hipnóticos (Siriwardena *et al*, 2006, 2010).

En términos generales, la pérdida de sueño, produce fatiga, altera el estado anímico, la interacción familiar y social, el desempeño académico y laboral, y el desempeño neurocognitivo en general (Costa, 1997; Hublin *et al*, 2001; Chuah *et al*, 2006; Drummond *et al*, 2006), además de otros efectos los cuales han sido discutidos ampliamente en los capítulos precedentes.

Gráfica 18.1.:
Prevalencia de vida, último año y mes de consumo de tranquilizantes sin prescripción médica, entre estudiantes de secundaria de América Central y el Caribe. (Adaptado de CICAD, 2014)



La prevalencia del problema es de tal magnitud que, en países desarrollados, los hipnóticos han llegado a ser uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la actualidad (Lagnaoui *et al*, 2004; Hollingworth & Siskind, 2010).

Por ejemplo, en España, donde el consumo de somníferos y sedantes ha superado al de cannabis (El País, 2013), datos recientes reportan que el consumo de sedantes e hipnóticos en la población general es de 11.4% (MSSSI, 2014). En Centroamérica y el Caribe, según datos del CICAD, el consumo en estudiantes de secundaria muestra amplias variaciones (CICAD, 2014) desde Bahamas, el país con una prevalencia de alrededor del 1%, hasta Haití, el país con mayor prevalencia (alrededor del 29%), estos datos se muestran en la gráfica 18.1.

La cantidad de productos farmacéuticos utilizados de forma cotidiana como inductores del sueño es enorme; esta práctica —algunas veces— puede traer consecuencias negativas para el paciente, dado que muchas moléculas con efecto sedativo no deberían ser utilizadas para inducir o mantener el sueño. Entre estas se encuentran varios antipsicóticos (tanto convencionales como atípicos) los cuales, no se considerarán en este capítulo por no hallarse indicados para el efecto y porque su uso implica

más riesgos que beneficios. Incluso la quetiapina, que quizá sea el antipsicótico atípico más popular para el tratamiento del insomnio, una reciente revisión de la literatura concluye en la falta estudios más robustos para poder evaluar la seguridad y eficacia del uso de la misma para el tratamiento del insomnio, y que dados la limitada cantidad de datos referentes a su eficacia y su perfil de eventos adversos, no se ha demostrado que los beneficios superen los riesgos potenciales incluso en pacientes con comorbilidades etiquetadas como indicación para el uso de quetiapina (Anderson & Vande Griend, 2014).

Cuando revisamos detalladamente la razón del uso de antipsicóticos (incluso por parte de algunos psiquiatras) es con el propósito de calmar la agitación y sedar al paciente; práctica errónea dada la existencia de moléculas mucho más seguras e igualmente efectivas en el grupo de las benzodiacepinas, por ejemplo.

Otra práctica muy frecuente, pero no por ello correcta, es el uso de antipsicóticos en dosis bajas como inductores del sueño, la cual no se justifica ante la existencia de moléculas igual de efectivas para este propósito, más económicas y con un mejor perfil de seguridad. Algunas veces la razón de esta escogencia se apoya en la presencia de comorbilidades o complicaciones psiquiátricas, no obstante estas deberían tratarse por separado.

El uso de antidepresivos como inductores del sueño es también una práctica muy arraigada, que muchas veces implica más riesgos que beneficios. Sin mencionar el mayor riesgo de suicidio, interacciones farmacológicas, etc..., el riesgo de fracturas debidas a caídas es un aspecto de suma importancia que siempre debe tenerse en cuenta:

- Un estudio publicado recientemente, que incluyó 1290 personas del estudio de Rotterdam encontró que tanto los antidepresivos tricíclicos, como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, incrementan significativamente el riesgo de fracturas en ancianos (Ziere *et al*, 2008).
- El estudio de Tennessee, que incluyó 2428 sujetos residentes en casas de retiro, tampoco encontró diferencia en el riesgo de caídas entre los ancianos tratados con antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Thapa *et al*, 1998).
- Diversos estudios han encontrado un incremento del riesgo de caídas en pacientes tratados con antidepresivos en general (Takkouche *et al*, 2007; Woolcott *et al*, 2009; Heckenbach *et al*, 2014).

Como regla básica es importante recordar que el uso de antidepresivos no se halla indicado en el insomnio agudo.

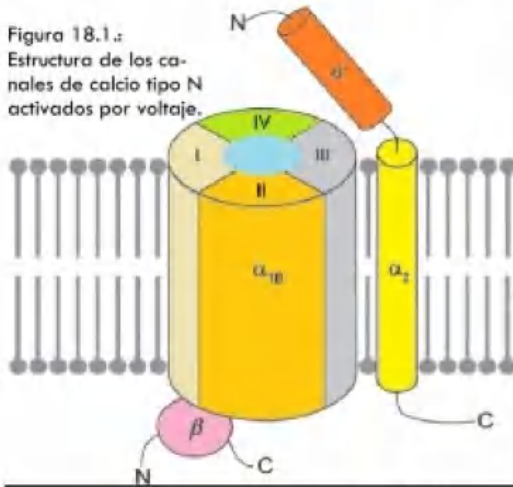
Por el contrario hay moléculas, como ciertos ansiolíticos no benzodiazepínicos y antihistamínicos con propiedades sedativas, cuyo uso –pese a que algunas de ellas no se hallan indicadas para utilizarse como inductores del sueño– es muy generalizado y relativamente seguro.

Durante muchos años, los fármacos privilegiados para el tratamiento de los diferentes trastornos del sueño fueron los barbitúricos; con el correr del tiempo, los barbitúricos fueron desplazados por las benzodiazepinas (Morin, 2006; Anderson & Vande Griend, 2014), las que se han asociado a dependencia, además de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central, entre estos, ataxia, amnesia anterógrada, caídas e incremento de riesgo de accidentes automovilísticos (Hemmelgam *et al*, 1997; Lancel, 1999; Passaro *et al*, 2000), además de deterioro cognitivo irreversible especialmente en el aprendizaje verbal, la memoria y habilidades psicomotoras, visuo-motoras y visuo-conceptuales (Tata *et al*, 1994). Las benzodiazepinas ya fueron abordadas en el capítulo anterior, por lo que no las consideraremos en este capítulo.

Hoy día, los hipnóticos mayormente prescritos son las “drogas Z”, nombre con el que se identifica a los hipnóticos no benzodiazepínicos que actúan sobre los receptores GABA (Smith *et al*, 2002; Jufe, 2007) de los cuales hablaremos ampliamente en este capítulo, y además, como alternativa a estos, se están diseñando moléculas que actúan sobre receptores melatonérgicos o sobre receptores de orexina.

Es importante considerar que la población que más se queja de problemas con el sueño es la de edad avanzada, y que por lo general, los hipnóticos van a ser prescritos con más frecuencia entre este grupo de población que entre los más jóvenes; por lo que siempre hay que tener en mente los posibles eventos adversos que puedan presentarse en este grupo de edad, particularmente los que contribuyen a incrementar de manera importante el riesgo de caídas, fracturas, etc..., y recordar además, que este grupo de población generalmente se encuentra polimedicado, por lo que es importante conocer el perfil de seguridad de los fármacos a utilizar en la interacción con otras drogas. Por otro lado, cuando se prescriben medicamentos hipnóticos entre poblaciones jóvenes estamos obligados a considerar el potencial de abuso y el riesgo adictivo de los mismos.

Merece ser destacado también que el uso de hipnóticos se ha asociado a un incremento de la mortalidad en general (Hammond, 1966; Kripke *et al*, 1979; Merlo *et al*, 1996; Mallon *et al*, 2000, 2009; Cuijpers & Smit, 2002; Belleville, 2010, Rod *et al*, 2011; Zosel *et al*, 2011), de la mortalidad por cáncer (Kripke *et al*, 1998; Mallon *et al*, 2009; Belleville, 2010), y del suicidio en hombres y mujeres (Bronstein *et al*, 2009; Carlsten & Waern, 2009; Mallon *et al*, 2009).



SEDANTES E HIPNÓTICOS NO BENZODIAZEPÍNICOS:

1. Ansiolíticos no benzodiazepínicos

Aunque el tratamiento del insomnio no es su indicación primaria, e incluso aunque no exista indicación para su uso como medicamentos para inducir o mantener el sueño, algunos ansiolíticos no benzodiazepínicos son utilizados frecuentemente en la práctica clínica con este propósito, en función

tanto de su efecto sedativo (el cual puede ser muy variable de persona a persona y de droga a droga) como por su efecto relajante.

El tálamo es el principal centro de interconexiones funcionales entre la corteza cerebral y médula espinal, esenciales para la regulación del sueño y el despertar (Huedo-Medina *et al*, 2012). Es en estas estructuras donde las drogas utilizadas para el tratamiento de los trastornos del sueño interactúan a nivel molecular con las membranas neuronales.

En las membranas de las células excitables se encuentran (entre otras estructuras) los canales iónicos, los cuales muestran permeabilidad al cruce de determinadas moléculas. Entre estos, los que son objeto de nuestro interés en este momento son los canales permeables a los iones de calcio, los cuales son conocidos como canales de calcio dependientes de voltaje (Yamakage & Namiki, 2002; Catterall *et al*, 2005).

Existen varios tipos de canales iónicos activados por voltaje permeables al calcio, entre estos se incluyen los canales tipo L, tipo N, tipo P/Q y tipo T. En esta oportunidad nos interesan particularmente los canales tipo N, los cuales se hallan fuertemente unidos a los sitios sinápticos, donde contribuyen a la liberación de neurotransmisores (Westenbroek *et al*, 1998).

Estos canales heteromultiméricos se hallan involucrados en el funcionamiento de tejidos excitables incluyendo nervios sensoriales (Iturrino *et al*, 2011).

Los canales de calcio están integrados por 5 subunidades ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ , y δ) (La estructura de los canales de calcio tipo N se muestra en la figura 18.1) (Curtis & Catterall, 1984, 1986; Flockerzi *et al*, 1986; Hosey, 1987; Leung *et al*, 1987; Striessnig *et al*, 1987; Takahashi *et al*, 1987; McGivern *et al*, 2007).

La subunidad $\alpha 1$ forma el poro del canal, y es la que contiene la mayoría de los determinantes de la función del canal, incluyendo sus propiedades biofísicas y farmacológicas (McGivern, 2007), es una proteína de aproximadamente 2000 residuos de aminoácidos, cuya secuencia se organiza en 4 dominios (DI – DIV), con 6 segmentos transmembrana (S1 – S6) (McGivern, 2007; Catterall, 2011). Las subunidades auxiliares incluyen a la subunidad $\alpha 2\delta$ que está anclada en la membrana por un solo segmento que abarca la membrana y la subunidad β del citosol, que interactúa con el bucle intracelular de conexión a DI a DII en la subunidad $\alpha 1$ -B.

A. PREGABALINA.

Pregabalina —ácido (S)-3(aminometil)-5-metilhexanoico— es una droga muy interesante, análogo estructural lipofílico del GABA, aunque funcionalmente no se halla relacionada con éste (Ben-Menachen, 2004); es una molécula gabapentinoide desarrollada inicialmente como anticonvulsivante, que se une a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje (Shoji *et al*, 2011; Cao *et al*, 2013) (figura 18.2). Su estructura química (figura 18.2) es muy similar a la de la gabapentina (Wood *et al*, 2013).

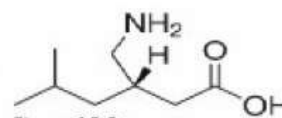


Figura 18.2.
Estructura química bidimensional de pregabalina.

Aunque no actúa sobre sitios receptores asociados con el abuso de drogas, la DEA ha ubicado a la pregabalina en la agenda V de la CSA (DEA, 2005; Pfizer Inc., 2007). En julio de 2004 fue aprobada para ser utilizada en Europa para el tratamiento del dolor neuropático periférico y como coadyuvante del tratamiento de las convulsiones parciales (Gee *et al*, 1996). El 4 de abril de 2005 el asistente del secretario de salud del DHHS de EEUU, recomendó al administrador de la DEA que esta droga fuera ubicada en la categoría V de las sustancias controladas, lo cual se hizo efectivo el 28 de julio de 2005 (DEA, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Aunque se halla estructuralmente relacionada con el GABA, tiene poca afinidad por los GABA_B; sin embargo se une con muy alta afinidad y selectividad a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio tipo N dependientes de voltaje (Gee *et al*, 1996) reduciendo la despolarización inducida por el influjo de calcio en el nervio terminal. De esta forma disminuye la liberación de varios neurotransmisores excitatorios hacia la sinapsis (Westenbroek *et al*, 1998).

Pregabalina muestra alta afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje; estudios *in vitro* han demostrado que reduce la liberación de neurotransmisores dependientes del calcio (incluyendo glutamato, norepinefrina, el péptido relacionado al gen de la calcitonina y la sustancia P) (French *et al*, 2003; Dworkin *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004; Beydoun *et al*, 2005; Dworkin & Kirkpatrick, 2005); por otra parte, pregabalina carece de efecto sobre los canales de sodio, receptores de opiáceos, receptores de dopamina, serotonina o norepinefrina.

El efecto de pregabalina se logra gracias a su unión a la subunidad $\alpha 2\delta$, más aún, incrementa las concentraciones de GABA en los tejidos neuronales y aumenta la actividad de la glutamato descarboxilasa (Waskielewicz *et al*, 2013).

En la tabla 18.1 se resumen las principales características farmacocinéticas de la pregabalina.

Aunque no se une directamente a los receptores GABA o a los receptores de benzodiazepinas; se ha observado que la aplicación continuada de pregabalina en cultivos neuronales incrementa la densidad de la proteína transportadora de GABA y la tasa de transporte funcional del GABA (Roth *et al*, 2011).

Pregabalina se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral, y se elimina por excreción renal. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 6 hrs (Drugs.com), no se une a las proteínas plasmáticas. La absorción es proporcional al rango de dosis.

Luego de la administración repetida el estado estable se alcanza en las primeras 24 a 48 hrs. Su absorción total no se ve afectada de forma clínicamente relevante cuando se administra con los alimentos.

Pregabalina es sustrato del sistema de transporte L, responsable del transporte de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica (Arroyo *et al*, 2004). El sistema L es un transportador de aminoácidos que transporta moléculas grandes de aminoácidos neutros de una manera no dependiente del sodio, es una ruta importante a través de la cual las células vivientes captan aminoácidos ramificados o aromáticos del líquido extracelular (Oxender & Christensen, 1963; Christensen, 1990; Uchino *et al*, 2002).

Su farmacocinética no se ha visto afectada por diferencias étnicas o de género. Es insignificamente metabolizada, y no se ha demostrado que tenga efecto inductor o inhibidor sobre diferentes isoenzimas del sistema microsomal hepático CYP450.

Se excreta de forma inalterada (en un 90%) por la orina (Pfizer Inc., 2007; Lyseng-Williamson & Siddiqui, 2008). El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir con la edad. Un estudio de la farmacocinética realizado en sujetos con varios grados de función renal, sugiere que el aclaramiento de pregabalina se halla claramente correlacionado con el aclaramiento estimado de creatinina (Randinitis *et al*, 2013).

Estudios clínicos post-marketing con pregabalina en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Pregabalina ha sido considerada una opción terapéutica entre las drogas no dopaminérgicas para el control del síndrome de piernas inquietas (Rios Romenets & Postuma, 2013, Allen, 2014b; Allen *et al*, 2014; Anghelescu & Dettling, 2014; Coleman, 2014; Comella, 2014; Earley, 2014; García-Borreguero *et al*, 2014; Homyak *et al*, 2014; Ondo, 2014; Roth *et al*, 2014). De acuerdo al reporte del Grupo de Estudio Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas, se ha establecido la efectividad del tratamiento con pregabalina (hasta por un año) para el Síndrome de piernas inquietas/Enfermedad de Willis-Ekbom (García-Borreguero *et al*, 2013).

Diversos estudios han demostrado la efectividad de pregabalina en el tratamiento de la ansiedad generalizada y trastornos relacionados con la ansiedad (Baldwin & Ajel, 2007; Houghton *et al*, 2007; Baas *et al*,

Tabla 18.1. Propiedades farmacocinéticas de Pregabalina (Dworkin & Kirkpatrick, 2005; Pfizer Inc., 2009)	Fórmula molecular	C ₈ H ₁₇ NO ₂
	Farmacocinética	Lineal
	Vol. distribución	0.5 L/Kg
	Pico conc. plasmática	1.5 hrs
	Biodisponibilidad	≥ 90 %
	Ruta metabólica	90% de dosis se excreta inalterada por orina
	t _{1/2} eliminación	6.3 hrs
	Aclaramiento renal	67-80.9 mL/min
	Vía de eliminación	Renal
	Riesgo en embarazo	Categoría "C"

2009; Nutt *et al*, 2009; Siok *et al*, 2009; White *et al*, 2009; Lydiard *et al*, 2010; Orestes & Todorovic, 2010; Zoberi & Pollard, 2010; Hadley *et al*, 2012); es más, en nuestra experiencia, la pregabalina ha demostrado ser una excelente y muy confiable herramienta terapéutica para el tratamiento del trastorno de pánico, todas estas alteraciones relacionadas con el insomnio; y puede resultar de utilidad para tratar la ansiedad vespertina que dificulta la conciliación del sueño por el miedo a no poder dormir.

Debido a su efecto sobre los canales de calcio sus aplicaciones en epilepsia han sido bastante estudiadas; además, se le ha estudiado como coadyuvante del tratamiento para el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia relacionada a tumor cerebral (Maschio *et al*, 2012). Un meta análisis reciente de la relación dosis/respuesta en epilepsia parcial refractaria comparó pregabalina vrs gabapentina, en dosis comparablemente efectivas; encontrando que pregabalina es más eficaz que gabapentina (Delahoy *et al*, 2010). La efectividad de pregabalina en el tratamiento de las convulsiones parciales resistentes al tratamiento ha sido demostrada en otros estudios (French *et al*, 2014).

Una de las aplicaciones más generalizadas de pregabalina es en el tratamiento de la neuropatía diabética; además, en estos pacientes, el tratamiento no parece relacionarse con pérdida del control de la glucemia (Sabatowski *et al*, 2004). Pregabalina está indicada en el tratamiento de primera línea para el dolor asociado a neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y dolor neuropático de origen central (Rosenstock *et al*, 2004; Freynhagen *et al*, 2005; Finnerup & Jensen, 2007, Arezzo *et al*, 2008; Attal *et al*, 2010; Dworkin *et al*, 2013). También ha mostrado la capacidad de proteger contra la exitotoxicidad neuronal en pacientes diabéticos, mostrando un potencial antiepileptogénico en este grupo de pacientes (Huang *et al*, 2013).

Otro campo donde ha encontrado aplicación el uso de pregabalina es en el tratamiento de la fibromialgia (Recla & Sarantopoulos, 2009; Recla, 2010; Straube *et al*, 2010), y el tratamiento de las radiculopatías dolorosas (Saldaña *et al*, 2010).

Se ha probado con éxito en la respuesta al dolor visceral mostrando disminución de la respuesta viscerosomática y visceromotora en ratas (Ravnefjord *et al*, 2008); además, estudios en humanos han mostrado un efecto favorable sobre el dolor colónico en pacientes con SII (Westenbroek *et al*, 1998; Gale & Houghton, 2011; Baldwin *et al*, 2013).

Una de las aplicaciones en las que más se le ha estudiado es en el tratamiento del dolor; en ese sentido se han hecho estudios en dolor post-operatorio (Vadivelu *et al*, 2010; Ghai *et al*, 2011; Alimian *et al*, 2012a, 2012b; Jain *et al*, 2012) y diversas formas de dolor agudo y crónico (Baidya *et al*, 2011; Graversen *et al*, 2012; Gustavsson *et al*, 2013) todos con resultados favorables para pregabalina. También se ha probado en dolor neuropático en adultos con cáncer aunque los resultados de un meta-análisis reciente que evaluó esta indicación son controversiales (Bennett *et al*, 2013).

Actualmente se está corriendo el estudio PRECISE, un ensayo controlado, aleatorizado, para evaluar la eficacia de pregabalina como coadyuvante del tratamiento de la ciática (Mathieson *et al*, 2013).

Un estudio reciente evaluó la eficacia y tolerabilidad de pregabalina como tratamiento preventivo de la migraña, y aunque pregabalina mostró ser efectiva, hubo una elevada tasa de abandono (>20%) (Pizzilato *et al*, 2011).

Recientemente, pregabalina, fue estudiada en el tratamiento para dejar de fumar, y si bien no tuvo impacto sobre la conducta adictiva, si mostró efectividad para reducir los síntomas de abstinencia, especialmente la ansiedad e irritabilidad (Herman *et al*, 2011). Aunque un estudio multicéntrico aleatorizado encontró que pregabalina fue superior a tiaprida y a lorazepam en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (Martinotti *et al*, 2010), un estudio aleatorizado, controlado con placebo, publicado recientemente, no encontró diferencia entre pregabalina y placebo (Förg *et al*, 2012). Sin embargo, hay reportes aislados de que se le ha utilizado exitosamente en el tratamiento del síndrome de abstinencia a zolpidem (Oulis *et al*, 2011).

En la mayoría de los estudios revisados, además del efecto estudiado, pregabalina se ha asociado con un efecto rápido y significativo sobre las alteraciones del sueño asociadas. En un estudio reciente, doble ciego en voluntarios sanos, se evaluó la eficacia de pregabalina vrs. alprazolam o placebo, sobre el sueño, encontrando que pregabalina se asoció con una proporción significativamente elevada de sueño de onda corta que se encuentra reducido en pacientes con fibromialgia y trastornos de ansiedad generalizada (Hindmarch

et al, 2005). De igual manera, aunque no es un hipnótico, estudios de polisomnografía han demostrado su eficacia en el tratamiento de trastornos del sueño en pacientes con epilepsia (De Haas *et al*, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de pregabalina

Aunque en términos generales es un fármaco muy bien tolerado y relativamente seguro; por regla general, pregabalina no debería utilizarse en personas con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación.

El tratamiento con pregabalina debe discontinuarse inmediatamente ante el apareamiento de reacciones de hipersensibilidad tales como rubor, pápulas, vesículas o ampollas, rash, prurito, disnea, etc., o síntomas de inflamación en cara, boca, labios, lengua, garganta, laringe u otros síntomas de angioedema (el angioedema con compromiso respiratorio requiere de tratamiento de emergencia) (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer Inc., 2007). Debe utilizarse con precaución en sujetos con historia de episodios previos de angioedema con otras drogas) (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer Inc., 2007). En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con otras drogas asociadas con angioedema se puede incrementar el riesgo de desarrollar angioedema (Pfizer Inc., 2007).

Un aspecto que merece destacarse es que pregabalina puede producir mioclonías (Courtois *et al*, 2014), por lo tanto, no debería utilizarse en pacientes con epilepsia mioclónica.

El tratamiento con pregabalina debería discontinuarse si se sospecha o diagnostica elevación de CPK o miopatía (Sabatowski *et al*, 2004). Además, se ha descrito que en pacientes susceptibles, pregabalina puede incrementar el riesgo de edema periférico no asociado con deterioro renal o de la función hepática (Sabatowski *et al*, 2004).

Estudios en animales han demostrado un potencial efecto carcinogénico con el tratamiento con pregabalina, y en humanos se ha reportado empeoramiento de tumores pre-existentes (Roth *et al*, 2011).

La suspensión abrupta del tratamiento en pacientes con epilepsia, podría aumentar la frecuencia de las convulsiones; en esta población la medicación debe retirarse gradualmente disminuyendo la dosis lentamente (Sabatowski *et al*, 2004). Luego de la suspensión abrupta podrían aparecer síntomas de dependencia física caracterizados por insomnio, náuseas, cefaleas o diarrea (Sabatowski *et al*, 2004; Pfizer Inc., 2007). La suspensión del tratamiento con pregabalina debe hacerse de forma gradual durante más de una semana (Pfizer Inc., 2007). El apareamiento de insomnio, náuseas, cefaleas o diarrea luego de la suspensión abrupta del tratamiento podría sugerir la existencia de dependencia física (Pfizer Inc., 2007). Otro síntoma que podría presentarse durante la retirada del tratamiento es euforia (Pfizer Inc., 2007).

La pregabalina está ubicada en la categoría "C" de riesgo durante el embarazo (Dworkin *et al*, 2003). Se desconoce su efecto durante la labor y el parto (Gee *et al*, 1996, Pfizer Inc. 2009). Estudios en ratas han demostrado que se distribuye en la leche, por lo que su uso no debería considerarse durante la lactancia (Alimian *et al*, 2012b). La falta de estudios epidemiológicos en algunos tipos poblaciones extremas, impide garantizar la seguridad de su uso en estos grupos de población; por lo tanto, no debería utilizarse durante el embarazo, lactancia o en menores de 18 años (Gee *et al*, 1996, Sabatowski *et al*, 2004).

La dosificación de pregabalina debería ajustarse en pacientes con disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/minuto) (Pfizer Inc., 2007) ver la tabla 18.2 para los ajustes de dosis en este grupo de población.

Pregabalina puede causar mareos o somnolencia, por lo que debe advertirse de este efecto a pacientes que operen maquinaria que requiera coordinación o conduzcan vehículos automotores (Randinitis *et al*, 2003; Shimizu *et al*, 2012).

Tabla 18.2.

Ajuste en la dosis de pregabalina en pacientes con alteración de la función renal [Adaptado de Drugs.com].

DOSIS USUAL	Clcr (mL/min)	Dosis ajustada
150 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	75 mg QD
	15-30	25-50 mg QD
	<15	25 mg QD
300 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	150 mg QD
	15-30	75 mg QD
	<15	25-50 mg QD
450 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	225 mg QD
	15-30	100-150 mg QD
	<15	50-75 mg QD
600 mg QD (en 2 ó 3 dosis)	30-60	300 mg QD
	15-30	150 mg QD
	<15	75 mg QD

Se ha reportado la posibilidad de ganancia de peso, si bien éste efecto se encuentra relacionado con la dosis y la duración del tratamiento con pregabalina, no se ha encontrado que esté relacionado con el BMI basal, la edad, el género o la pre-existencia de edema (Sabatowski *et al*, 2004). Este efecto no se ha relacionado con cambios en la presión arterial a corto plazo y, hasta el momento, no se tiene información sobre los efectos cardiovasculares en el tratamiento a largo plazo (Sabatowski *et al*, 2004).

Debe hacerse un ajuste en la dosificación en pacientes geriátricos con compromiso de la función renal (para los ajustes en la dosificación de pregabalina en este grupo de edad vea la tabla 18.2).

Se ha reportado incremento del riesgo suicida (ideación y conducta suicida) en pacientes con epilepsia, trastornos psiquiátricos (ansiedad, depresión, bipolaridad), y otras condiciones (dolor neuropático, migraña) (FDA, 2008a; Pfizer Inc., 2009; RXLIST, 2014), el incremento del riesgo suicida se observó desde la segunda semana de tratamiento y continuó a través de las 24 semanas (FDA, 2008a, 2008b; Roth *et al*, 2011; RXLIST, 2014); además, el riesgo fue mayor en pacientes diagnosticados con epilepsia que en los que reciben tratamiento con anticonvulsivantes para otras condiciones no epilépticas (Pfizer Inc., 2009; Roth *et al*, 2011; Shimizu *et al*, 2012).

Tabla 18.3.

Eventos adversos reportados con pregabalina en diferentes estudios (Huppertz *et al*, 2001; Dworkin *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004; Beydoun *et al*, 2005; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; FDA, 2008a; FDA, 2009; Semel *et al*, 2010; Lyrica, 2014; RXLIST, 2014).

EVENTO ADVERSO	Estudio	Prevalencia
Mareos	21%	5%
Somnolencia	12%	3%
Edema periférico	9%	2%
Astenia	5%	2%
Boca seca	5%	1%
Ambliopía	4%	2%
Estreñimiento	4%	2%
Ganancia de peso	4%	0%
Lesiones accidentales	4%	3%
Neuropatía	4%	3%
Ataxia	3%	1%
Vértigo	3%	1%
Confusión	2%	1%
Disnea	2%	1%
Dolor de espalda	2%	0%
Dolor torácico	2%	1%
Edema	2%	0%
Euforia	2%	0%
Flatulencia	2%	1%
Hipoglucemia	2%	1%
Incoordinación	2%	0%
Pensamient. anormales*	2%	0%
Amnesia	1%	0%
Edema facial	1%	0%
Nerviosismo	1%	0%
Trastornos de la marcha	1%	0%
Tremor	1%	0%
Visión anormal	1%	0%

* Relacionados con dificultad en la atención y concentración, también pueden referirse a problemas del lenguaje y pensamiento enlentecido.

Efectos adversos

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia se incluyen en la tabla 18.3.

Aunque no se ha reportado con mucha frecuencia siempre debe tenerse en mente la posibilidad de reacciones idiosincráticas, especialmente si se acompaña de rash, dificultad para respirar, edema facial, inflamación de los labios, lengua o garganta.

Recientemente fue reportado un caso de alteración de la conciencia y mioclonías en cara y en todas las extremidades, luego de 3 días de tratamiento con pregabalina, en un hombre de 91 años con dolor crónico en la espalda baja (Semel *et al*, 2010). Las mioclonías también se han reportado en varios pacientes con insuficiencia renal tratados con pregabalina (Murphy & Mosher, 2008; yoo *et al*, 2009).

Algunos eventos adversos pueden ser particularmente graves, especialmente (Lyrica, 2014):

- Dolor muscular, debilidad o sensibilidad (en especial si el paciente también se presenta con fiebre y se siente cansado).
- Problemas de la vista.
- Fácil aparición de moretones o sangrado.
- Edema en las manos o pies.
- Rápida ganancia de peso.

Se ha reportado prolongación del intervalo PR (con una media de incremento de 3-6 msec) en pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg diarios de pregabalina (Pfizer Inc., 2007).

Otros eventos adversos que han sido reportados incluyen (Huppertz *et al*, 2001; Dworkin, *et al*, 2003; French *et al*, 2003; Arroyo *et al*, 2004; Lesser *et al*, 2004; Sabatowski *et al*, 2004; Beydoun *et al*, 2005; Dworkin & Kirkpatrick, 2005; RXLIST, 2014; FDA, 2009; Semel *et al*, 2010; Lyrica, 2014): Alteración del estado de conciencia, ansiedad, artralgia, aumento del apetito, calambres, cambios en el fondo de ojo y en los campos

visuales, cefalea, depresión, desorientación, diplopía, disminución de la agudeza visual, distensión abdominal, dolor, dolor faringolaríngeo, espasmos musculares, fatiga, hipoestesia, letargia, mioclonías, movimientos involuntarios, retención de líquidos, sensaciones anormales, sensación de embriaguez, sinusitis, trastornos del lenguaje, trombocitopenia, visión borrosa, vómitos.

Se ha reportado la posibilidad de aumento de peso durante el tratamiento con pregabalina; aunque este efecto no ha sido cuantificado, se ha relacionado con la dosis y la duración de la exposición; no se han estudiado posibles consecuencias cardiovasculares a largo plazo (Pfizer Inc., 2007).

Se ha reportado carcinogenicidad en animales expuestos a pregabalina y en humanos se ha reportado apareamiento de nuevos tumores o empeoramiento de tumores pre-existentes pero la relación causal no ha sido establecida (Pfizer Inc, 2007).

Se ha reportado la posibilidad de incremento de la concentración de CPK (hasta más de tres veces su valor normal) y rhabdmiolisis pero no se ha establecido la relación causal, ante la sospecha de miopatía o elevación de CPK debe interrumpirse el tratamiento con pregabalina (Pfizer Inc., 2007).

Interacciones farmacológicas

Debido a que el metabolismo de pregabalina en los humanos es prácticamente insignificante, las posibilidades de interacciones farmacocinéticas con otras moléculas son muy limitadas (Roth *et al*, 2011). Tampoco se une a las proteínas plasmáticas por lo que la interacción con drogas que se unen a las proteínas plasmáticas también es poco probable.

Al combinar pregabalina con el alcohol existe la posibilidad de un efecto aditivo sobre la función cognitiva y motora gruesa, sin efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

La interacción farmacológica con anticoncepcionales orales, furosemida, gliburida, insulina y metformina es poco probable (Pfizer Inc., 2007).

La interacción con anticonvulsivantes (ej.: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, tiagabina, topiramato, valproato) es poco probable. Existe la posibilidad de disminución leve de la tasa de absorción de pregabalina cuando se combina con gabapentina, pero es poco probable que esta interacción afecte la farmacocinética de gabapentina (Pfizer Inc., 2007).

Posible adición de los efectos adversos sobre el sistema nervioso central (por ej. somnolencia) al combinarla con depresores del sistema nervioso central como opiáceos, benzodiazepinas, etc. (Pfizer Inc., 2007).

Existe un potencial incremento del riesgo de ganancia de peso y edema periférico cuando se combina pregabalina con tiazolidinadionas, por lo que se recomienda que en caso de necesidad se use con precaución (Pfizer Inc., 2007).

La combinación con IECA Incremento del riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución con esta combinación (Pfizer Inc., 2007).

Poca probabilidad de interacciones farmacocinéticas con Lorazepam, posible efecto aditivo sobre las funciones cognitivas y motoras gruesas, carece de efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

Poca probabilidad de interacciones farmacocinéticas con oxicodona. Posible efecto aditivo sobre las funciones cognitivas y motoras gruesas, carece de efectos clínicamente importantes sobre la respiración (Pfizer Inc., 2007).

2. Antidepresivos

Muchos de los primeros antidepresivos (IMAO y ADTC) poseían efecto sedativo, sin embargo los efectos adversos eran tan severos que no se justificaba, como tampoco se justifica actualmente, su uso como inductores del sueño. En la actualidad algunos tricíclicos se siguen utilizando con este propósito, sin embargo a nuestro criterio esta es una práctica que debería evitarse por los efectos adversos y el riesgo de toxicidad en sobre dosis, la cual

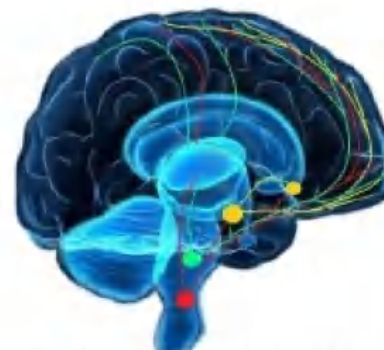


Figura 18.3.: Vías adrenérgicas, histaminérgicas y serotoninérgicas del despertar. Las vías adrenérgicas (α_1) se muestran en color verde claro; las histaminérgicas (H_1) se muestran en color amarillo y las serotoninérgicas ($5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$) en color rojo.

en algunos casos suele ser letal; por ello esta clase de moléculas, con excepción de la trazodona, no serán consideradas en este capítulo.

Luego de la era de los tricíclicos, aparece en el mercado un nuevo grupo de medicamentos, los ISRS, que ofrecían un mayor margen de seguridad sobre sus predecesores, sin embargo su impacto sobre el sueño es variable, lo cual limita su aplicación como inductores del mismo.

En términos generales, el uso de antidepresivos como inductores del sueño, es una práctica que no debería recomendarse, por el riesgo de caídas (como fue descrito al inicio de este capítulo), el riesgo de sobredosis, los potenciales efectos adversos, el incremento del riesgo suicida y los efectos deletéreos de su uso sobre pacientes en quienes se sospecha o se ha diagnosticado trastorno bipolar.

También es importante destacar que la popularidad del uso de antidepresivos para el tratamiento del insomnio generalmente no se apoya en una amplia evidencia de información proveniente de ensayos clínicos, sino más bien en reportes anecdóticos y creencias subjetivas, ya que la información disponible no aporta una evidencia concluyente para apoyar esta práctica.

Actualmente, dentro del grupo de los antidepresivos, hay tres moléculas con buen efecto sedativo: Agomelatina, un antidepresivo melatoninérgico que actúa principalmente sobre los receptores MT1 y MT2, de la cual, aunque en sueño específicamente no hay muchos estudios, haremos algunas consideraciones y lo abordaremos más detalladamente al final del capítulo, en el apartado correspondiente a los fármacos melatoninérgicos; Mirtazapina, un antidepresivo dual (efecto serotoninérgico y noradrenérgico) con efecto antagonista sobre receptores H1, que si bien es cierto se ha estudiado en el tratamiento de los trastornos del sueño sobre todo los asociados a depresión (Becker & Sattar, 2009; Jindal, 2009; Dolder *et al*, 2012; Wichniak *et al*, 2012; Di Lorio *et al*, 2013; Rothschild-Fuents *et al*, 2013; Wang *et al*, 2014a), además de algunos reportes conflictivos en apnea obstructiva de sueño (Brunner, 2008; Marshall *et al*, 2008, Mason *et al*, 2013), no obstante además de que no se considera un tratamiento de primera línea (Vande Griend & Anderson, 2003) tiene la desventaja del incremento de peso, sus efectos metabólicos, y además se le ha asociado con sonambulismo (Yeh *et al*, 2009), incremento de movimientos periódicos de las piernas (Hoque & Chesson, 2010; Fulda *et al*, 2013; Mattoo *et al*, 2013) y síndrome de piernas inquietas (Kim *et al*, 2008; Rottach *et al*, 2008; Hoque & Chesson, 2010, Chopra *et al*, 2011; Perez-Lloret *et al*, 2012). Por ello no será abordada en este capítulo.

La otra molécula es trazodona, otro antidepresivo dual (antagonista de receptores 5HT2A y 5HT2C e inhibidor del SERT), que constituye una opción muy interesante y ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento del insomnio, la cual pasaremos a considerar ampliamente a continuación.

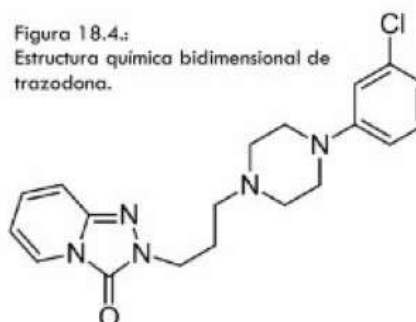
A. TRAZODONA.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Trazodona, 2-(3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]propil)[2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ona, es un antidepresivo miembro de la familia de los AIRS, derivado de las triazolopiridinas (Fagiolini *et al*, 2012). La estructura química bidimensional se muestra en la figura 18.4.

Aunque no es un fármaco moderno, trazodona es un antidepresivo de acción dual, cuyo mecanismo de acción antidepresiva involucra la inhibición del SERT y el antagonismo de los receptores de serotonina tipo 5HT2A y 5HT2C (Stahl, 2009); mientras el efecto sedativo de trazodona (en dosis bajas) puede explicarse por su efecto antihistaminico en los receptores H1, así como por su efecto antagonista sobre los receptores 5HT2A y α_1 .

A pesar de que en los estudios clínicos, trazodona ha demostrado actividad antidepresiva comparable con otras clases de drogas (ADTC, ISRS, IRSN) Mattoo *et al*, 2013) y de que la FDA solo ha autorizado su uso para el tratamiento de la depresión (Roth *et al*, 2011), actualmente es la molécula más prescrita como hipnótico en los EEUU (Roth *et al*, 2011).



Los receptores de histamina, que son quienes median el efecto hipnótico de la trazodona, son activados por la histamina endógena liberada por neuronas histaminérgicas.

Las neuronas histaminérgicas de los núcleos tuberomilares se activan durante el ciclo del despertar, disparando a unos 2 Hz; durante el sueño de onda lenta la tasa de disparo se reduce a aproximadamente 0.5 Hz y durante el sueño REM la tasa de disparo se detiene (Brogden *et al*, 1981). El efecto hipnótico también se ve favorecido por el antagonismo sobre los receptores 5HT_{2A}, receptor serotoninérgico acoplado a proteína G, y receptores adrenérgicos α_1 .

En diversos estudios se ha demostrado que trazodona tiene propiedades antidepresivas (Stahl, 2009; Mattoo *et al*, 2013; Freighner & Boyer, 1988), ansiolíticas (Al-Yassiri *et al*, 1981; Zoberi & Pollard, 2010) y como inductor del sueño (Haria *et al*, 1994; Thase, 2003; APA, 2010; Mattoo *et al*, 2013).

El fármaco fue descubierto en la década de los 70 por el Centro de Investigación Angelini (Italia) y posteriormente fue patentado y comercializado alrededor del mundo (Odagaki *et al*, 2005; Mattoo *et al*, 2013).

Su mecanismo de acción es muy interesante, con acción dual por su efecto simultáneo como inhibidor del SERT (lo cual resulta en un efecto agonista del receptor 5-HT_{1A}) y su efecto antagonista de los receptores 5-HT_{2A}

Tabla 18.4. Propiedades farmacocinéticas de trazodona.	Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₂ N ₅ O
	Administración	Oral
	Biodisponibilidad	65% [174]
	t _{MAX}	0.5-2 h [67]
	Unión a proteínas	89-95%
	C _{MAX}	0.8-2.3 μ g/ml [175, 176]
	Metabolito activo	m-clorofenilpiperazina [177]
	Metabolismo	Hepático CYP3A4
	t _{1/2} de eliminación	4.1 hrs [176, 178]
	t _{1/2} de fase terminal.	4.8-8.3 h. (jóvenes) y 6.0-16.2 h. (ancianos) [176]
	Excreción	Renal (70-75%) Heces (21%)
	Riesgo en embarazo	Categoría "C"

y 5-HT_{2C} (Vande Grien & Anderson, 2003; Stahl, 2008; Oleptro, 2011). Además ejerce un efecto antagonista sobre los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 así como sobre los receptores histaminérgicos H₁ (Vande Grien & Anderson, 2003); aunque posee efecto sobre los receptores colinérgicos, su actividad anticolinérgica es mínima (Hyslop & Taylor, 1980; Burgess *et al*, 1982; Angelini, 2014). Este efecto sobre los diversos sistemas neurotransmisores involucrados en el despertar lo hace un fármaco particularmente interesante para el tratamiento del insomnio (Saper *et al*, 2001; Odagaki *et al*, 2005; Pfizer Inc., 2009; Mattoo *et al*, 2013).

Un estudio reciente realizado en gatos halló que trazodona altera la plasticidad cortical dependiente del sueño; los receptores monoaminérgicos sobre los que actúa juegan un rol importante en la consolidación de la plasticidad sináptica dependiente del sueño (Aton *et al*, 2009).

Luego de la administración de una dosis aislada, trazodona es absorbida rápida y completamente (Ankier *et al*, 1981; Vande Grien & Anderson, 2003) sin localizarse selectivamente en ningún tejido (Vande Grien & Anderson, 2003), la administración con alimentos retrasa su absorción (Gammans *et al*, 1984).

Es extensamente metabolizada en el hígado por CYP3A4 (Stein *et al*, 2011) con pequeñas cantidades eliminadas por la orina (Sabatowski *et al*, 2004), es convertida a sus metabolitos inactivos principalmente por oxidación e hidroxilación, y solo menos del 1% de la dosis administrada se excreta inalterada por la orina y heces (Burgess *et al*, 1982; Truven Health Analytics, Inc., 2013).

Estudios clínicos post-marketing de trazodona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Aunque trazodona (en dosis de 300-600 mg/día) se encuentra indicada para el tratamiento de la depresión en el adulto, hay abundante evidencia que apoya su utilización como hipnótico (en dosis bajas, de 25 a 100 mg/día) (Haria *et al*, 1994; Passani *et al*, 2004; Mattoo *et al*, 2013).

En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente, Khazaiè evaluó el efecto del tratamiento del insomnio durante el tercer trimestre del embarazo en los síntomas de depresión post-parto. Las autores

incluyeron 54 mujeres embarazadas las cuales fueron asignadas a tres diferentes ramas: una de ellas tratada con trazodona, otra con difenhidramina y la otra con placebo. Tanto trazodona como difenhidramina mejoraron el perfil del sueño en comparación con placebo, después de 6 semanas de tratamiento, además ambas drogas redujeron los síntomas depresivos medidos en la segunda y sexta semanas después del parto, en comparación con el grupo tratado con placebo (Khazaiè *et al*, 2013).

Un estudio que comparó el efecto hipnótico de trazodona vrs. quetiapina encontró que la percepción subjetiva del promedio total de horas de sueño fue superior en los pacientes que recibieron trazodona (7.8 hrs. Vrs. 6.75 hrs.); además, los pacientes que recibieron trazodona experimentaron menos despertares nocturnos que los que fueron tratados con quetiapina (0.52 vrs. 0.75 respectivamente) (Doroudgar *et al*, 2013).

Los hallazgos referentes al número de despertares nocturnos fueron también reportados en el estudio de Roth, donde además se describe disminución de la fase I del sueño y también se encontró que el sueño de onda lenta es mayor con trazodona que con placebo, y trazodona no afectó las pruebas simuladas de conducción de vehículos (Roth *et al*, 2011).

Un estudio reciente, de etiqueta abierta y 12 semanas de duración evaluó el uso de dosis flexibles de trazodona (de 50 a 300 mg) en el tratamiento de los trastornos del sueño en pacientes con fibromialgia; el impacto de trazodona sobre la calidad de sueño fue marcadamente positivo, mejorando el punteo del Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), la calidad, la duración y la eficiencia del sueño; además se encontró mejoría significativa en los puntajes del Cuestionario del Impacto de la Fibromialgia (FIQ), la Escala Hospitalaria de ansiedad y Depresión (HADS) y el Inventario de Depresión de Beck (BDI), así como en la interferencia del dolor con las actividades diarias (Morillas-Arques *et al*, 2010).

Más recientemente, Calandre, en un estudio de etiqueta abierta, de dos fases y 24 semanas de duración, evaluó la asociación de trazodona más pregabalina en pacientes con fibromialgia, encontrando que trazodona mejoró significativamente la severidad de la fibromialgia y la sintomatología asociada (Calandre *et al*, 2011).

Aunque un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de seguimiento, en 173 pacientes alcohólicos reportó mejoría subjetiva en la calidad de sueño durante el periodo de tratamiento, la cual desapareció al suspender el tratamiento (McCleery *et al*, 2011), otro estudio doble ciego controlado con placebo no encontró mejoría, ni subjetiva ni objetiva, en el tratamiento de los trastornos del sueño en adictos a opioides (Friedmann *et al*, 2008). El primero de los dos estudios señalados, encontró que aunque trazodona mostró un efecto positivo a corto plazo sobre la calidad de sueño en pacientes alcohólicos en el periodo post-desintoxicación podría impedir la mejoría en el consumo de alcohol durante ese mismo periodo e incluso llevar a un incremento de la bebida al suspender el tratamiento (Calandre *et al*, 2011).

Un estudio piloto realizado previamente, comparando trazodona vs. gabapentina en el tratamiento del insomnio en pacientes alcohólicos ambulatorios encontró que gabapentina fue superior a trazodona en el tratamiento de estos pacientes (Stein *et al*, 2011).

Un estudio reciente, doble ciego, aleatorizado, controlado, demostró la efectividad de 50 mg de trazodona en pacientes con enfermedad de Alzheimer y trastorno del sueño (Doroudgar *et al*, 2013) esta efectividad ha sido confirmada por otros investigadores (Bertisch *et al*, 2014; McCleery *et al*, 2014).

Las indicaciones terapéuticas mejor documentadas de trazodona se resumen en la tabla 18.5.

Tabla 18.5.	Hipnótico.
Indicaciones terapéuticas de trazodona (Haria <i>et al</i> , 1994; Morillas-Arques <i>et al</i> , 2010; Calandre <i>et al</i> , 2011; Roth <i>et al</i> , 2011; Fagiolini <i>et al</i> , 2012; Doroudgar <i>et al</i> , 2013; Mottoo <i>et al</i> , 2013, Camargos <i>et al</i> , 2014).	Tratamiento de la depresión.
	Tratamiento de la fibromialgia.
	Trast. del sueño en enf. de Alzheimer.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de trazodona.

Aunque no se conocen contraindicaciones.

Se ha reportado incremento del riesgo de hipotensión ortostática, especialmente en ancianos y en cardiopatas (Thase, 2003; Fulda *et al*, 2013). Este efecto debe tomarse en cuenta y advertir a los pacientes del riesgo de caídas.

Es importante tener en mente que los antidepresivos podrían incrementar el riesgo de pensamiento y conducta suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes (Thase, 2003). Además vale la pena recordar que los antidepresivos no deberían utilizarse en el tratamiento del insomnio agudo.

Se han reportado algunos síntomas asociados al uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión, cuya relación causal con el aumento de riesgo suicida en adultos y niños no ha sido bien establecida: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía (Thase, 2003), por lo que debe advertirse a los familiares y cuidadores de pacientes tratados con antidepresivos —para la depresión u otras indicaciones (sean estas psiquiátricas o no)— sobre la necesidad de monitorizar al paciente por el posible apareamiento de agitación, irritabilidad, cambios de conducta inusuales u otros síntomas descritos, así como por aumento de la ideación suicida (Thase, 2013).

Trazodona puede causar somnolencia o sedación y además puede alterar la capacidad física o mental requerida para la realización de tareas que requieran coordinación o sean potencialmente peligrosas (Thase, 2013).

El uso concomitante con otros antidepresivos o antipsicóticos puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico y de síndrome neuroléptico maligno (Odagaki *et al*, 2005).

Trazodona prolonga el intervalo QT/QTc y podría causar Torsades de Pointes y muerte súbita incluso en dosis bajas (Odagaki *et al*, 2005), por lo que antes de iniciar el tratamiento debe realizarse EKG en todo paciente mayor de 40 años; además debe evitarse su uso combinado con otras drogas con potencial de prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores de CYP3A4 (Odagaki *et al*, 2005). De igual manera, debe evitarse el uso de trazodona en la fase de recuperación inicial de un infarto del miocardio (Aton *et al*, 2009).

Trazodona en dosis bajas podría incrementar la distracción, afecta la memoria al día siguiente de la administración, el equilibrio y la resistencia muscular (Roth *et al*, 2011).

Debe evitarse el uso concomitante de trazodona con anti-inflamatorios no esteroideos, aspirina y otras drogas que afecten la coagulación, por el incremento de riesgo de sangrado gastrointestinal que se ha reportado en los medicamentos que interfieren con la recaptura de serotonina (Odagaki *et al*, 2005).

Se han reportado algunos casos raros de priapismo en hombres tratados con trazodona (Odagaki *et al*, 2005).

En los pacientes tratados con trazodona debe monitorizarse los niveles de sodio, ya que se ha reportado hiponatremia en pacientes tratados con antidepresivos (Odagaki *et al*, 2005).

La suspensión abrupta del tratamiento con trazodona puede causar síntomas de abstinencia.

Se ha reportado que 100 mg de trazodona incrementan el esfuerzo relacionado con el umbral de despertar en respuesta a la hipercapnia en sujetos con apnea obstructiva de sueño; si bien este estudio incluyó una muestra pequeña de sujetos (10 sujetos, de los cuales sólo nueve fueron incluidos en el estudio), su resultado es importante a tener en consideración a la hora de tratar pacientes con este tipo de condición (Heinzer *et al*, 2008).

Aunque trazodona pasa en cantidades mínimas a la leche materna, su uso en la lactancia debería evitarse (Hyslop & Taylor, 1980).

Efectos adversos

Un interesante estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, patrocinado por el NIMH, evaluó el efecto de trazodona

Tabla 18.6.

Otros efectos adversos reportados con trazodona (Cassidy & Pearson, 1986; Hardy & Sirois, 1986; Hull *et al*, 1994; Odagaki *et al*, 2005; Stahl, 2009; Doroudgar *et al*, 2013; Mattoo *et al*, 2013).

Cefaleas
Diarrea
Disfunción cognitiva y motora
Disminución de libido, disfunción sexual y eréctil
Dolor de espalda
Estreñimiento
Fatiga
Náusea
Necrosis hepática fatal
Orgasmo anormal
Reducción del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial
Reducción de la movilidad del esperma
Retraso de la eyaculación
Sangrado gastrointestinal
Sedación
Síndrome neuroléptico maligno
Síndrome serotoninérgico
Síntomas de abstinencia
Taquicardia
Visión borrosa

sobre la función cognitiva, psicomotora y actividad polisomnográfica en 63 pacientes adultos con insomnio primario, la dosis de trazodona utilizada fue de 50 mg (que es la dosis más utilizada para el tratamiento del insomnio), los resultados más relevantes del estudio incluyeron: trazodona disminuyó los despertares nocturnos, la fase 1 del sueño y la dificultad para conciliar el sueño, aumentó el sueño de onda lenta; pero mostro alteración en la memoria a corto plazo, en el aprendizaje verbal y la resistencia muscular (medida en el brazo) (Brogden *et al*, 1981).

Tabla 18.7.
Interacciones farmacológicas de trazodona (Warrington *et al*, 1984; Karam-Hage & Brower, 2003; Ogadoki *et al*, 2005).

Evitar el uso concomitante con ritonavir, indinavir, ketoconazole, itraconazol y otros inhibidores de CYP3A4. Existe riesgo potencial de interacción cuando se administra con inhibidores de CYP3A4, los cuales pueden elevar las concentraciones séricas de trazodona y modificar la vida media de esta, causando náuseas, hipotensión, síncope.

El uso concomitante con otros serotoninérgicos puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Existe riesgo potencial de interacción cuando se administra con inductores de CYP3A4, los cuales pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de trazodona y su metabolito activo.

No debe utilizarse en combinación con IMAO, o dentro de un lapso de 14 días después de haber discontinuado el tratamiento con un IMAO.

Puede elevar las concentraciones séricas de digoxina o fenitoína.

Puede potenciar el efecto sedativo del alcohol, barbitúricos u otros depresores del SNC. Cuando se combina con alcohol, se altera el umbral de frecuencia de cierre de los ojos, el tiempo de elección de una reacción.

Hace algunos años se reportó un caso de necrosis hepática fatal en una mujer de 72 años de edad con depresión psicótica aguda, al combinar trazodona 200 mg diarios, Carbonato de Litio 400 mg cada día y Trifluoperazina 2 mg dos veces al día (Hull *et al*, 1994).

Se reportó un caso de hiponatremia y convulsiones tónico-clínicas asociados a sobredosis de trazodona (350 mg) en una mujer de 72 años de edad (Balles-tieri *et al*, 1992). También se reportó estado de coma en un paciente de 80 años de edad con enfermedad de Alzheimer, a pocos días de haber iniciado tratamiento con trazodona en dosis bajas asociado a ginkgo biloba (Galluzzi *et al*, 2000).

Las interacciones farmacológicas más relevantes se describen en la tabla 18.7.

Antihistamínicos

Los receptores de histamina pertenecen a la clase de receptores acoplados a proteína G, en este caso el ligando endógeno de los mismos es la histamina (Hill *et al*, 1997). Esta superfamilia representa por lo menos 500 receptores de membrana individuales que comparten la una estructura común de 7 segmentos α helicoidales (Hill, 2006).

Desde hace muchos años se conoce los efectos sedativos de los antagonistas de los receptores H1 (Martinez-Mir *et al*, 1990), más recientemente se subrayó la importancia de los receptores H3 en la regulación de la actividad de la histamina y otros sistemas neurotransmisores (McCleery *et al*, 2014). El bloqueo de los receptores H1 en la corteza y el núcleo preóptico ventrolateral en el hipotálamo apaga el switch sueño-despertar promoviendo la sedación y el sueño. Estos receptores se hallan ampliamente distribuidos en el cerebro y las mayores densidades se encuentran en la neocorteza, hipocampo, núcleo accumbens, tálamo e hipotálamo posterior, mientras en el cerebelo y ganglios basales se hallan en poca densidad (Chang *et al*, 1979; Kanba & Richelson, 1983; Martinez-Mir *et al*, 1990; Yanai *et al*, 1994).

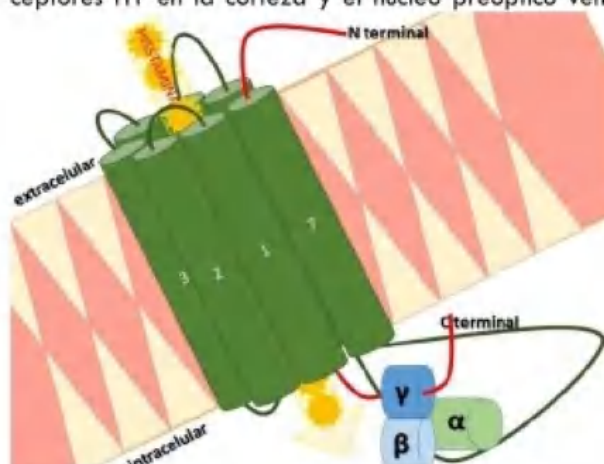


Figura 18.5.: Diagrama del receptor H1.

El receptor H1 es activado por la histamina liberada por neuronas cuyos cuerpos celulares se localizan en el hipotálamo y tubérculos mamilares. Las neuronas histaminérgicas de los tubérculos mamilares se activan durante el ciclo sueño despertar. Esta activación conduce a la inhibición de los canales de potasio de las membranas celulares (Reiner & Kamondi, 1994).

El receptor H1 consta de 7 dominios transmembrana y sitios de glucosilación N-terminal. Los sitios de unión a la histamina se localizan entre los dominios transmembrana 3 y 5 (ver la figura 18.6) (Church & Church, 2011; Slack *et al*, 2011; Cordova-Sintjago *et al*, 2012; Shimamura *et al*, 2012; Unal & Kamik, 2012), cuando la histamina cruza el receptor se estabiliza en su conformación activa.

El gen del receptor H1 de histamina codifica una proteína de 487 aminoácidos con una masa molecular de 45.8 kDa (Fukui *et al*, 1994; De Backer *et al*, 1998).

Antihistaminicos como difenhidramina, clorfeniramina, y otros se han usado desde hace mucho tiempo para el tratamiento del insomnio, y aunque este tipo de drogas son efectivos en el tratamiento del insomnio leve a moderado, sus efectos anticolinérgicos, las alteraciones psicomotrices y la sedación al día siguiente, pueden causar problemas (Saddihha, 2010).

Aunque la familia de drogas antihistaminicas es muy abundante, la evidencia disponible para garantizar su seguridad y eficacia como hipnóticos es muy limitada (Morin *et al*, 2005). Sin embargo, la mayoría de productos de venta sin prescripción para el tratamiento del insomnio contienen entre los componentes de su fórmula, diferentes antihistaminicos.

No vamos a revisar todos los antihistaminicos, vamos a enfocarnos únicamente en una molécula –hidroxicina– que, a nuestro criterio, es la más prescrita de este grupo de moléculas, para el tratamiento del insomnio; otras, como dijimos, se utilizan ampliamente sin prescripción (clorfeniramina, difenhidramina, etc.).

Otro objetivo para el tratamiento de trastornos del sueño como la hipersomnia idiopática y sintomática resistente a las drogas, es el receptor H3. Un estudio publicado recientemente evaluó el uso de pitolisant, un agonista inverso de los receptores H3 (Dela Herran-Arita & Garcia-Garcia, 2013), que incrementa el despertar aumentando la liberación de histamina en el cerebro por medio del bloqueo de la recaptura de histamina por los receptores H3 presinápticos, obteniendo una tasa de riesgo/beneficio favorable en 23-38% de pacientes resistentes a drogas (Leu-Semenescu *et al*, 2014).

A. HIDROXICINA

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica de hidroxicina.

El clorhidrato de hidroxicina (2-[2-[4-[(4-clorofenil)fenilmetil]-1-piperazinil]etoxi]etanol hidrocloreto) es un antihistaminico de primera generación de la clase de las feniletilaminas y piperazinas.

La estructura química bidimensional se muestra en la figura 18.6, y sus características farmacocinéticas se describen en la tabla 18.8.

Pertenece al grupo de antihistaminicos H1; es un potente agonista inverso del receptor H1 (White & Boyajy, 1960; Kubo *et al*, 1987; Snowman & Snyder, 1990, Guillard *et al*, 2002). No se halla relacionada ni con las benzodiazepinas ni con las fenotiazinas. Es utilizada para el tratamiento de la urticaria (Church & Church, 2013), alergias (Kaplan, 2012), prurito (Pfizer Inc., 2001; AHFS, 2003), insomnio (Fischbach, 1983; Phillip & Kapp, 1983), ansiedad (Cassano *et al*, 2002; Tonks, 2003; Huh *et al*, 2011; Iskandar *et al*, 2011) y para potenciar el efecto analgésico de los opiáceos (Morich & Pepeu, 1978).

Se ha observado que, cuando se administran antihistaminicos H1 durante la noche, se incrementa la latencia del inicio del sueño REM y se reduce la duración del sueño REM (Simons *et al*,

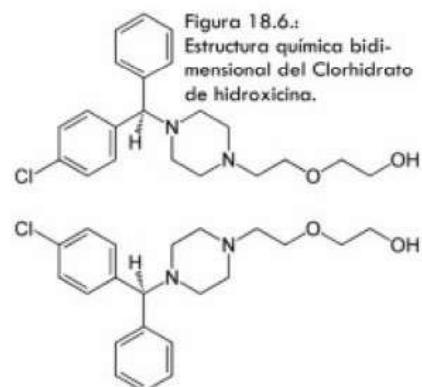


Tabla 18.8.
Características farmacocinéticas de hidroxicina

Fórmula molecular	C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₂
Peso molecular	447.83 g/mol
Conc. sérica máxima	2.1 ± 0.4 hr [237].
Metabolismo	Hepático
Metabolito	Cetirizina
Vías metabólicas	CYP3A4 y CYP3A5
Biodisponibilidad	Alta
Unión a proteínas	93%
Excreción	Vías biliares / Heces. Orina
Tasa de aclaramiento	9.78 ± 3.25 ml/min/kg.
Vida Media	20-24 hrs [238].

1984; Boyle *et al*, 2006; Rojas-Zamorano *et al*, 2009).

Hidroxicina se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal y los efectos clínicos se hacen evidentes a los 15 o 30 minutos luego de la administración oral (Simons *et al*, 1984; Church & Church, 2013). Y el efecto sedativo persiste por 4-6 hrs luego de la administración de una dosis única.

Se distribuye ampliamente a la mayoría de tejidos y líquidos. Se ignora si cruza la barrera placentaria o se distribuye a la leche. Se elimina por las heces a través de eliminación biliar.

Estudios clínicos post-marketing en trastornos del sueño y otras alteraciones

Varios estudios han demostrado que hidroxicina es efectiva para el alivio de la ansiedad (Fischbach, 1983; Tonks, 2003), así como para el alivio del prurito secundario a condiciones alérgicas (Rojas-Zamorano *et al*, 2009; Kaplan, 2012), también se ha utilizado como sedante en premedicación y luego de anestesia general (Kaplan, 2012; Church & Church, 2013); además, se ha utilizado para disminuir la necesidad de analgésicos opiáceos (Kaplan, 2012; Vistaril, 2013). También se le ha utilizado para aliviar la ansiedad antes y después del parto (Simons *et al*, 1984; Kaplan, 2012).

Reportes preliminares proporcionados por Ghanizadeh dan cuenta de un posible rol en el tratamiento del bruxismo en niños (Ghanizadeh, 2013), este efecto podría hallarse relacionado con la acción antidopaminérgica de hidroxicina (Kucuk *et al*, 2013).

Aunque se ha comparado su eficacia vrs. hidrato de cloral para la sedación en el registro de EEG en niños, los resultados son conflictivos, algunos autores describen el hallazgo de resultados favorables para hidroxicina en lo que respecta a sedación y eventos adversos (Bektas *et al*, 2014); mientras otros han obtenido resultados desfavorables (Sezer & Alehan, 2013).

Por otra parte, estudios en cultivos celulares de virus de hepatitis C han demostrado cierta efectividad antiviral de hidroxicina (Rojas-Zamorano *et al*, 2009).

De forma anecdótica vale decir, que en nuestra experiencia, hidroxicina también podría ser de utilidad en el manejo de la agitación en los estados agudos de abstinencia alcohólica y para el manejo de la acatisia.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de hidroxicina

Hidroxicina está contraindicada en casos de alergia o hipersensibilidad a hidroxicina (Morichi & Pepeu, 1978; Gillard *et al*, 2002; Church & Church, 2013), su uso también debería evitarse durante el embarazo (Morichi & Pepeu, 1978; Gillard *et al*, 2002; Church & Church, 2013).

Cuando se toman antihistamínicos H1 durante el día pueden causar somnolencia diurna, sedación, mareos, fatiga y alteración de la concentración y la memoria (Simons, 2004; Juniper *et al*, 2005).

Aunque hidroxicina está catalogada en la categoría "C" de riesgo durante el embarazo, un estudio observacional de cohorte y meta-análisis reciente, con su metabolito activo (cetirizina); no encontró diferencias significativas en la tasa de malformaciones mayores entre el grupo de mujeres expuestas a cetirizina y el grupo no expuesto a agentes teratogénicos; en el meta-análisis no encontró asociación con un incremento clínicamente importante en el riesgo de resultados adversos en el feto (Etwel *et al*, 2014).

Un meta-análisis previo (con más de 200,000 participantes) tampoco encontró riesgo de malformaciones tras la exposición durante el 1er trimestre (Seto *et al*, 1997). No se conoce si hidroxicina se distribuye a la leche.

Un pequeño estudio comparativo, prospectivo, con seguimiento de 120 mujeres expuestas a hidroxicina y 39 a cetirizina (el principal metabolito activo de hidroxicina) -37 de ellas durante el primer trimestre de embarazo- no encontró diferencias en el resultado del embarazo entre las mujeres expuestas y el grupo control (Einarson *et al*, 1997).

Hidroxicina puede causar somnolencia, por lo que debe advertirse al paciente que la realización de actividades que requieran alerta mental o coordinación física pueden verse alteradas (Fischbach, 1983; Philipp & Kapp, 1983; Vistaril, 2013).

El uso concomitante con otros depresores del SNC podría potencializar su efecto depresor sobre el SNC (Fischbach, 1983; Philipp & Kapp, 1983; Vistaril, 2013).

Hidroxicina puede potenciar el efecto de los anticoagulantes por lo que debe mantenerse en mente este efecto en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con anticoagulantes e Hidroxicina (Einarson *et al*, 1997).

Cuando hidroxicina se administra por vía parenteral puede causar malestar en el sitio de inyección, absceso estéril, eritema, irritación local y necrosis tisular en el sitio de inyección (Fischbach, 1983). También se ha reportado flebitis y hemólisis luego de la administración IV (Fischbach, 1983).

Efectos adversos

Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen somnolencia y sequedad de boca (AHFS, 2003; Mignorance *et al*, 2014).

Se han reportado dos casos de exantema pustuloso generalizado agudo asociados a hidroxicina (Tsai *et al*, 2007; Kumar & Rai, 2011).

Se ha descrito necrosis cutánea secundaria a extravasación de hidroxicina administrada por vía parenteral (Kishi *et al*, 2014).

Otro posibles efectos adversos incluyen mareos, los cuales suelen ser de naturaleza transitoria y desaparecen a los pocos días de iniciado el tratamiento; además movimientos involuntarios (incluyendo temblor y convulsiones) sobre todo con dosis mayores de las recomendadas (Pfizer Inc., 2006). También se han reportado visión borrosa y estreñimiento (Atarax side effects drug center, 2014).

Se han reportado 18 casos de síndrome de Baboon (exantema flexural intertriginoso simétrico) asociados a la administración de hidroxicina, el último de ellos fue en el 2013, en un hombre de 60 años de edad (Akkari *et al*, 2013).

Interacciones farmacológicas

La combinación de hidroxicina con aripiprazol puede potencializar el efecto sedativo de hidroxicina (Medscape, 2014).

La combinación con estimulantes α -adrenérgicos tiene efectos antagónicos; sin embargo su uso en pacientes tratados con beta-bloqueadores debe hacerse con precaución pues poseen un efecto antagonista y el efecto de la interacción no está claro (Möhler, 2006).

La combinación con amitriptilina, butirofenonas, benzamidas o antipsicóticos piperazínicos potencia el efecto sedativo (Atarax side effects drug center, 2014).

Los inhibidores de la MAO prolongan e intensifican el efecto anticolinérgico y los efectos depresores de los antihistamínicos sobre el SNC (Atarax side effects drug center, 2014).

Las principales interacciones farmacológicas de hidroxicina se describen en la tabla 18.9.

Tabla 18.9:

Interacciones farmacológicas de hidroxicina.

DROGA	INTERACCION
Agentes anticolinérgicos	Adición del efecto anticolinérgico.
Depresores del SNC (ej. Alcohol, opiáceos y otros analgésicos, anestésicos, barbitúricos y sedantes)	Efecto aditivo sobre el SNC. (Combinar con precaución para evitar la sedación excesiva)
Epinefrina	Inhibición y reversión del efecto vasopresor de epinefrina. (Si se requiere un vasopresor, use de preferencia una droga alternativa – p.ej., norepinefrina)

Drogas Z

El GABA es el mayor neurotransmisor inhibitorio del cerebro, posee un efecto neuromodulador sobre la liberación de neurotransmisores excitatorios, entre los que se encuentran acetilcolina, glutamato y monoaminas.

Los receptores GABAA (ver figura 18.7) son receptores extrasinápticos de alta afinidad que se activan por la caída sostenida de los niveles de GABA en el ambiente (Egawa & Fukuda, 2013).

Estos receptores son miembros de la superfamilia de canales iónicos activados por ligando. Están compuestos de la combinación de uno o más tipos específicos de subunidades que se ensamblan para formar un canal heteropentamérico permeable al cloro.

Aunque se han identificado al menos 19 diferentes subunidades (Barnard *et al*, 1998), la mayoría de receptores GABAA en el SNC consisten de subunidades α (1-6), β (1-3), y γ (1-3) (Möhler, 2006). Las subunidades del receptor consisten de 4 dominios hidrofóbicos transmembrana (D1-D4); se cree que D2 alinea el

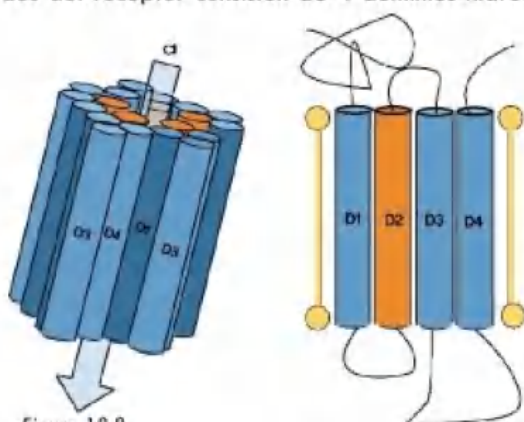


Figura 18.8:
Estructura del receptor GABA_A.

poro del canal. El GABA se une al segmento N-terminal extracelular, que además contiene sitios de unión para drogas psicoactivas como las benzodiazepinas y los hipnóticos no benzodiazepínicos (Martín-López & Navarro, 2009). Cada sub-unidad del receptor contiene una larga cadena intracelular entre el dominio D3 y el dominio D4, sitio para la interacción con varias proteínas, así como para varias modificaciones post-traslacionales que modulan la actividad del receptor.

De todas las subunidades que conforman este receptor, sin embargo los que se expresan en el cerebro están compuestos principalmente por dos subunidades α , dos β , y una γ ; principalmente formado por las subunidades $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (60%), seguido por $\alpha 2\beta 2/3\gamma 2$ (15-20%), $\alpha 3\beta 2/3$ (10-15%), $\alpha 5\beta 3\gamma 2/\gamma 3$ (15%) [262, 263]. El

neurotransmisor GABA se une al receptor entre las subunidades α y β , dando lugar a la apertura del canal y la entrada rápida de Cl⁻ a la célula; en el caso de las benzodiazepinas e hipnóticos no benzodiazepínicos el sitio de unión es entre las subunidades α y γ , por lo tanto parece ser que las características farmacológicas del receptor dependen de la subunidad α que esté presente, los receptores compuestos por subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ o $\alpha 5$ son sensibles a benzodiazepinas mientras que los que presentan la $\alpha 4$ o $\alpha 6$ no lo son (Chen *et al*, 2013b; Paulke *et al*, 2014).

La subunidad $\alpha 1$ está asociada a la inhibición fásica cerebral e interfiere específicamente en los efectos sedativos y anticonvulsivos de los ligandos, en cuanto a las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ se encuentra asociación con la inhibición fásica cerebral y la acción ansiolítica del ligando, por su parte la subunidad $\alpha 5$ interviene en el proceso de aprendizaje y ansiedad, comparte con las subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 6$ la localización en zonas extra sinápticas (Atack *et al*, 2005; Dias *et al*, 2005; Morris *et al*, 2006; Navarro *et al*, 2006; Olsen & Sieghart, 2009; Sanofi Synthelabo, 2014).

La transmisión GABAérgica en la formación reticular del puente desempeña un rol protagónico en la regulación del sueño y del despertar. Cuando se administran, directamente sobre la formación reticular, drogas o agonistas de los receptores GABAA que incrementan los niveles de GABA a nivel extracelular, se produce un incremento en el tiempo destinado al despertar y disminuye el tiempo de sueño mientras los antagonistas hacen lo contrario (Camacho-Arroyo *et al*, 1991; Xi *et al*, 1999; Sanford *et al*, 2003; Watson *et al*, 2008; Flint *et al*, 2010).

Las drogas que interactúan con el receptor post-sináptico GABAA e incrementan la actividad GABA se han utilizado como anticonvulsivantes, sedantes, hipnóticos y tranquilizantes. Los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABAA constituyen el tratamiento standard utilizado en la incapacidad de iniciar o mantener el sueño; los agonistas GABAA también se utilizan de forma extensiva en salas de operaciones y unidades de procedimientos médicos para eliminar los despertares (Vanini *et al*, 2012).

Aunque en la mayoría de literatura se incluyen dentro de las "Drogas Z" sólo a la eszopiclona, zaleplona, zolpidem y zopiclona, nosotros incluimos en este grupo al indiplón por compartir el mismo mecanismo de acción.

A. ESZOPICLONA.

Eszopiclona, el estereoisómero dextrógiro de la zopiclona (isómero S), es uno de los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento del insomnio en

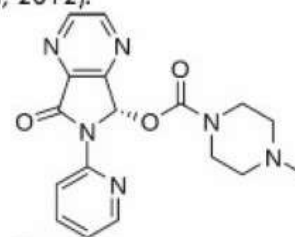


Figura 18.7.:
Estructura química bidimensional de eszopiclona.

la actualidad (Huang *et al*, 2010). Este hipnótico no benzodiazepínico pertenece a la familia de las ciclopirolonas. La estructura química se ilustra en la figura 18.7.

A pesar de haber recibido una opinión favorable para su comercialización en la Unión Europea, en octubre de 2008, de parte del Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) (EMA, 2009), la compañía farmacéutica propietaria de la patente, Sepracor Pharmaceuticals Ltd, retiró su aplicación para la autorización del marketing por la negativa de la EMA a catalogar la molécula como nueva, debido a su parecido con la zopiclona (Vanini *et al*, 2012).

Un interesante artículo publicado recientemente cuestiona la utilidad de los "switch quirales" en el marketing farmacológico, que ocurre cuando una molécula racémica (compuesta de dos enantiómeros) es reemplazada por una versión purificada de uno de los dos enantiómeros; los autores evaluaron 9 enantiómeros autorizados por la FDA entre 2001 y 2011 (uno de los cuales fue eszopiclona) y no encontraron evidencia de mayor eficacia cuando se les comparó con sus precursores racémicos en los ensayos pivotaes que condujeron a su aprobación, e incluso en la mayoría de casos no hubo una comparación directa entre el enantiómero y su precursor racémico (Gellad *et al*, 2014). Una conclusión que podría derivarse de este estudio es que la razón para la autorización de los enantiómeros por parte de la FDA, responde a intereses puramente económicos, mientras que para la industria es seguir explotando una patente que está a punto de vencerse.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Eszopiclona comparte la selectividad de zopiclona por los receptores GABA_A pero se diferencia de la molécula racémica original en que su eficacia es mayor sobre las sub-unidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (Möhler, 2006; Cimolai, 2007; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Gunja, 2013a; Jantos *et al*, 2013).

Eszopiclona, al igual que las benzodiazepinas, actúa sobre el receptor GABA-benzodiazepínico modulando el canal de cloro, y actuando a través de este para ejercer su efecto hipnótico; sin embargo, a diferencia de las benzodiazepinas, los hipnóticos no-benzodiazepínicos son $\alpha 1$ -GABA selectivos (Möhler, 2006; Drover, 2004). Tanto eszopiclona como el racemato original, zopiclona, son moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A (Fox *et al*, 2013; Uslaner *et al*, 2013).

Tabla 18.10.:
Características farmacocinéticas de eszopiclona (Sepracor, 2005; Brielmaier, 2006).

Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O ₃
Vía de administración	Oral
Categoría riesgo embarazo	C
Metabolismo	Oxidación hepática y desmetilación (CYP3A4 y CYP2E1)
Unión a proteínas	52-59%
Vida media	6 hrs.
Excreción	Renal

Estudios que han evaluado el tratamiento con eszopiclona durante todas las noches a lo largo de un período de 12 meses de seguimiento demostraron que no existe desarrollo de tolerancia, por lo que no es necesario incrementar la dosis del medicamento; asimismo se ha reportado que no da lugar a la presencia de efectos adversos, ni al desarrollo de dependencia (Wessell & Weart, 2005; Randall *et al*, 2012).

Eszopiclona se absorbe y se dispersa rápidamente por los tejidos luego de ser administrada por vía oral; su concentración máxima en el plasma se alcanza en 1 hora y es proporcional a la dosis ingerida, alcanza una concentración de entre 8.4 y 15.0 nG/mL, luego de una dosis de 2 mg y 3 mg respectivamente, lo que representa el 38% de la concentración en aproximadamente 1 hr (Möhler, 2005; McCrae *et al*, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012; Egawa & Fukuda, 2013).

La absorción de eszopiclona puede verse reducida si se administra con, o inmediatamente después de, una comida alta en grasa (Wessell & Weart, 2005).

Debido a que eszopiclona se une pobremente a las proteínas plasmáticas, su distribución no se verá mayormente afectada por otras drogas que compiten por la unión a las proteínas, esto favorece su perfil de interacciones farmacológicas con drogas que se distribuyen unidas a las proteínas plasmáticas (Laustsen, 2005).

La concentración de eszopiclona en el plasma alcanza el 38% una hora después de su ingesta, esta concentración máxima varía dependiendo de la dosis, cuando esta es de 3 mg el pico máximo se alcanza en 1 a 1.6 hrs, para esta misma dosis se estima que su vida media varía entre 5.5 y 7.2 horas, con un promedio de

6.1 horas cuando se trata de una dosis estándar (Brielmaier, 2006; Gellad *et al*, 2014), se metaboliza en el hígado por CYP3A4 y CYP2E1, su vida media en adultos jóvenes sanos es de 6 hrs, aunque esta puede prolongarse hasta 9 horas en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal, así como en personas que están siendo tratadas con algún inhibidor de CYP3A4 (Möhler, 2006; Greenblatt & Zammit, 2012; Gellad *et al*, 2014); además, en estos pacientes, la concentración en sangre puede incrementarse de 4 a 7 veces su valor normal (Möhler, 2006; Lankford, 2007).

Menos del 10% del fármaco se excreta en la orina sin cambios durante las primeras 6 hrs luego del consumo (Möhler, 2006; Gellad *et al*, 2014).

Krystal, en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de seis meses de seguimiento en 791 pacientes con insomnio crónico, reportan que durante la primer semana de tratamiento los pacientes con dificultad para conciliar el sueño que fueron tratados con eszopiclona lo consiguieron aproximadamente 37 minutos más rápido, con menores episodios de despertar nocturno y durmieron 50 minutos más que los pacientes controlados con placebo; a los 6 meses los mismos pacientes se dormían 16 minutos antes que los pacientes tratados con placebo, lo cual ilustra la eficacia del tratamiento con eszopiclona a largo plazo (Krystal *et al*, 2012).

En su mayoría, los estudios realizados coinciden en una disminución de la somnolencia diurna a la mañana siguiente de la dosis necesaria para inducir el sueño (Flint *et al*, 2010) así como mejoría evidente con dosis de 2 y 3 mg sobre los periodos de sueño, siendo estos más prolongados y de mejor calidad, en base a la cantidad de despertares nocturnos y el tiempo total de sueño (Huedo-Medina *et al*, 2012; Jantos *et al*, 2013; Gellad *et al*, 2014).

No se ha reportado insomnio de rebote tras su omisión y las personas de edad avanzada han tolerado el fármaco en dosis de 2 mg durante 12 semanas (Möhler, 2006). Tampoco se ha reportado tolerancia al fármaco tras doce meses de consumo diario (Laustsen, 2005).

Estudios clínicos post-marketing con eszopiclona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Eszopiclona se ha utilizado con éxito en el tratamiento del insomnio crónico o transitorio (Zammit *et al*, 2004; Dias *et al*, 2005; Laustsen, 2005; Melton *et al*, 2005; Rosenberg *et al*, 2005; Sharf *et al*, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Krystal *et al*, 2012; Egawa & Fukuda, 2013). La mayor parte de estudios realizados para evaluar la seguridad y eficacia del uso de eszopiclona en pacientes adultos mayores con insomnio crónico reportan buena tolerancia; sin embargo han sido estudios a corto plazo (2-4 semanas) (Erman *et al*, 2004; Rosenberg *et al*, 2005).

Eszopiclona se ha estudiado en pacientes con despertares nocturnos, en especial en pacientes que despiertan en una fase avanzada del sueño, así como en pacientes que se despiertan con sueño (Sharf *et al*, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Huedo-Medina *et al*, 2012).

En los pacientes con dificultad para conciliar el sueño la dosis recomendada es de 1-2 mg, y en los pacientes con dificultad para mantenerse dormidos la dosis usual utilizada es de 2 mg (Brielmaier, 2006).

De igual manera, eszopiclona ha mostrado propiedades hipnóticas en diferentes estudios, con buena tolerancia y percepción de mejoría en el mantenimiento del sueño, calidad de sueño y nivel de funcionamiento al día siguiente. Sin embargo, puede también producir sedación residual y alteración en las pruebas de conducción de vehículos en las primeras horas del día siguiente (Greenblatt & Zammit, 2012).

En pacientes con apnea obstructiva de sueño se ha observado que 3 mg de eszopiclona incrementan el umbral de excitación respiratoria, prolongando el periodo o ciclo de sueño no-REM y disminuyen el índice de apnea/hipopnea (Eckert, 2011). Un reciente estudio que comparó el efecto de eszopiclona contra desmetomidina sobre la ventilación, encontró que eszopiclona no disminuye la ventilación por minuto en ratas obesas con síndrome metabólico (Filbey *et al*, 2014).

Un estudio realizado en pacientes esquizofrénicos encontró que eszopiclona incrementa significativamente las espigas de sueño con mejoría de las tareas de secuencias motoras, estos hallazgos apoyan parcialmente la hipótesis de que el déficit en las espigas de sueño observado en pacientes esquizofrénicos altera la consolidación de memoria dependiente del sueño, función que podría resultar favorecida con el uso de eszopiclona (Wamsley *et al*, 2013). Además podría ser de utilidad tanto en el tratamiento del insomnio

primario como en el insomnio en pacientes con otras comorbilidades psiquiátricas como depresión y trastornos de ansiedad generalizada (Krystal *et al*, 2012).

Un ensayo clínico reciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo demostró la efectividad de la asociación de eszopiclona más naproxeno para el tratamiento del insomnio en pacientes con espalda baja dolorosa, el estudio incluyó 52 voluntarios adultos con espalda baja dolorosa de al menos 3 meses de duración e insomnio, mostrando mejoría en el sueño, el dolor y los síntomas depresivos (Goforth *et al*, 2014).

También ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de los trastornos del sueño de la enfermedad de Parkinson (Seppi *et al*, 2011; Diederich & McIntyre, 2012).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de eszopiclona.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Campanelli, 2012).

Efectos adversos.

Los efectos adversos reportados con más frecuencia incluyen sensación o sabor metálico en la boca (Wu *et al*, 2012), astenia, sequedad de boca, dolor de pecho, cefalea, vértigo, mareos, nerviosismo, ansiedad, lumbago, migraña, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sueños anormales y somnolencia (Briellmaier, 2006; Lankford, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012).

Otros efectos adversos reportados con frecuencia incluyen edema periférico, nerviosismo, confusión, depresión, mareos, alucinaciones y disminución de la libido (Zammit *et al*, 2004; Roth *et al*, 2005b; Sharf *et al*, 2005; Briellmaier, 2006; Lankford, 2007).

En lo referente al control del sueño y cansancio diurno, se observa una mejoría de 6.8% en seis meses en comparación con pacientes tratados con placebo ($p < 0.0001$), el insomnio de rebote o síndrome de abstinencia en general están ausentes en la mayoría de pacientes aunque en pocos casos puede presentarse ansiedad al omitir el medicamento tras 6 meses de tratamiento, en el caso de la tolerancia, esta se evalúa con el número de episodios de despertar que reportan los pacientes, sin embargo para este fármaco no se han reportado (Laustsen, 2005; Lankford, 2007).

Se han reportado alucinaciones y caídas aunque con muy poca frecuencia (Briellmaier, 2006; Lankford, 2007; Greenblatt & Zammit, 2012; Selvaraj *et al*, 2012).

En el 2012 se reportó un caso de psicosis en un paciente de 64 años de edad, con 14 años de historia de depresión e insomnio, tratado inicialmente con 1 mg de eszopiclona, la cual se incrementó gradualmente hasta 3 mg (Roth *et al*, 2005b).

En un estudio comparativo contra inhibidores duales de los receptores de orexina 1 y 2 se ha encontrado un potencial efecto negativo sobre la cognición tanto en los sujetos tratados con zopiclona como con eszopiclona (Uslaner *et al*, 2013), los autores compararon las respuestas obtenidas en tests cognitivos realizados en ratas (novel object recognition test) y monos rhesus (delayed match to simple and serial choice reaction time).

El riesgo de fractura de cadera en personas de edad evanzada es alto en todas las drogas Z, incluyendo eszopiclona, los nuevos usuarios pueden presentar además alteraciones cognitivas leves a moderadas (Berry *et al*, 2013).

Uno de los principales eventos adversos reportados con el uso de eszopiclona es el reflujo gastroesofágico (Roth *et al*, 2005b). Aunque es poco frecuente, este fármaco causa hipo en algunos casos, este efecto se ha reportado en pacientes que se someten a tratamiento de 6 a 12 meses sin importar la frecuencia de la ingesta, este síntoma debe investigarse con la familia del paciente pues suele pasar desapercibido por el paciente (Vorona *et al*, 2014). El hipo podría estar relacionado con el reflujo gastroesofágico mal controlado que se presenta en estos pacientes con la ingesta del medicamento de forma crónica.

Interacciones farmacológicas.

Debe evitarse el uso combinado con alcohol u otros medicamentos con propiedades o efectos sedativos sobre el SNC, debido a que tal combinación podría potencializar el efecto sedativo y resultar en sedación excesiva.

Debe evitarse el uso combinado con estimulantes de CYP3A4, como rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, etc; debido a que estos acortan la vida media de eszopiclona.

Eszopiclona tampoco debe utilizarse en pacientes tratados con ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, nefazodona, ritonavir o nelfinavir, u otros inhibidores de CYP3A4, ya que estos actúan prolongando la vida media de eszopiclona en sangre (Brielaier, 2006).

B. INDIPLÓN.

Indiplón es un novedoso sedante e hipnótico no benzodiazepínico, perteneciente a la familia de las pirazolopirimidinas, cuya fórmula empírica es $C_{20}H_{16}N_4O_2S$ que fue aprobado recientemente para el tratamiento del insomnio (Petroski *et al*, 2006). Su estructura química bidimensional se presenta en la figura 18.8.

Indiplón es un potenciador alostérico positivo de alta afinidad con selectividad por la subunidad $\alpha 1$ de los receptores GABAA (Foster *et al*, 2004; Petroski, *et al*, 2006), es un potenciador eficaz de la respuesta neuronal mediada por los receptores GABAA (Sullivan *et al*, 2004), actúa uniéndose a la subunidad $\alpha 1$ con la finalidad de inducir sedación (Laustsen, 2005; Lemon *et al*, 2009; Vorona *et al*, 2014) además presenta alguna selectividad por la subunidad $\alpha 6$ (Foster *et al*, 2004).

Se han desarrollado dos diferentes formulaciones con el propósito de dar tratamiento a dos distintos tipos de insomnio: indiplón-IR, de liberación inmediata, para la dificultad para conciliar el sueño; e indiplón-MR, de liberación moderada, para el mantenimiento del ciclo de sueño (Laustsen, 2005; Lydiard *et al*, 2006).

El uso de indiplón-IR fue aprobado en el año 2006 por la FDA (Laustsen, 2005), sin embargo la solicitud de aprobación de indiplón-MR fue rechazada en el 2006 por la FDA (Petroski *et al*, 2006; Pandi-Perumal *et al*, 2009) por lo que esta molécula no se comercializa en los EEUU.

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Tabla 18.11.: Características farmacocinéticas de indiplon.	
Fórmula molecular	$C_{20}H_{16}N_4O_2S$
Vía de administración	Oral
Categoría riesgo embarazo	C
Metabolismo	Acetilamida deacetilasa CYP1A1, CYP1A2 CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7
Concentración máxima	30 minutos
Vida media	1 hora
Excreción	renal

paciente de la tercera edad (Laustsen, 2005; Lankford, 2007). También ha mostrado efectividad en pacientes con insomnio crónico con despertares nocturnos (Roth *et al*, 2005b).

Se ha observado que tanto indiplón-IR de 5 mg y 10 mg, como indiplón-MR de 15 mg, presentan una mejoría significativa en el tiempo que tarda el paciente para conciliar el sueño (Sharf *et al*, 2007), el tiempo total de duración del sueño y disminución de episodios de despertar durante la noche (Laustsen, 2005). Indiplón-IR ha mostrado ser una molécula relativamente segura y efectiva para el tratamiento del insomnio tanto en la población de adultos jóvenes como en la población de ancianos (Petroski *et al*, 2006).

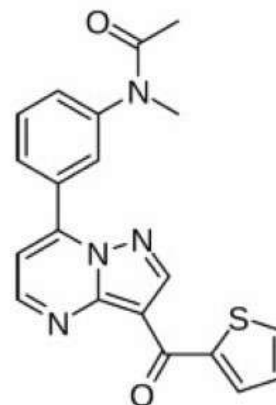


Figura 18.8.:
Estructura química bidimensional del Indiplon.

Tanto indiplón-IR como indiplón-MR han mostrado ser bien tolerado (Zammit *et al*, 2004; Wessell & Weart, 2005; Walsh *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008). El uso de indiplón-IR en dosis de 5 a 20 mg no desarrolla síntomas de abstinencia ni dependencia al abandonar el tratamiento (Laustsen, 2005).

El tratamiento con esta molécula ha demostrado ser efectivo en los parámetros de inducción del sueño, así como en el mantenimiento del mismo, tanto en el paciente adulto joven como en el pa-

Se ha demostrado la efectividad de indiplón en la inducción del sueño, con una latencia de inicio del sueño significativamente más corta comparada con placebo (Sharf *et al*, 2007), además de incremento de la duración del sueño y mejoría en la calidad de sueño, sin presencia de síntomas residuales al día siguiente del consumo de este fármaco (Rosenberg *et al*, 2007; Roth *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008). A través de un estudio con polisomnografía se demostró disminución en el tiempo para entrar en la etapa de sueño y el mantenimiento prolongado de éste con menos periodos de vigilia (Rosenberg *et al*, 2007).

Indiplón tiene afinidad selectiva por el receptor $\alpha 1$ -GABA hasta 9 a 10 veces mayor que por el receptor que presenta las subunidades $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$, lo cual explica el alto potencial sedativo de la molécula y su bajo potencial como ansiolítico ya que la subunidad $\alpha 2$ se encuentra altamente relacionada con el control de la ansiedad (Laustsen, 2005; Vorona *et al*, 2014).

Indiplón es metabolizado por isoenzimas del sistema microsomal y esterasas no microsomales dando lugar a la formación de dos metabolitos inactivos, N-desmetil-indiplon y N-disacetil-indiplon, razón por la cual se observan diferencias en el metabolismo del fármaco dependiendo del sexo y edad del paciente (Laustsen, 2005; Petroski *et al*, 2006). 30 a 40% del indiplón administrado es hidrolizado por la acetilamida deacetilasa que lo convierte en deacetilindiplon (Shimizu *et al*, 2014). En la N-demetilación de indiplón participan CYP3A4/5, otras isoenzimas que catalizan esta reacción incluyen: CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4 y CYP3A7 (Madan *et al*, 2007).

Indiplón en individuos sanos, alcanza su concentración máxima en aproximadamente 0.73 a 0.82 hrs posterior a la ingesta y su vida media de eliminación varía de aproximadamente 1.97 a 1.71 hrs, únicamente el 1% de fármaco se elimina de forma inalterada por la orina (Laustsen, 2005; Petroski *et al*, 2006).

En paciente ancianos, el pico de concentración máxima en plasma puede alcanzarse en hasta 20.3 hrs, y su vida media de eliminación varía desde 1.5 hrs en adultos jóvenes hasta 2.7 hrs en ancianos; en este último grupo de pacientes, así como en aquellos pacientes que padecen de insuficiencia hepática o renal, puede incrementarse 3 veces la concentración y 2 veces la vida media en relación a los pacientes sanos (Zammit *et al*, 2004).

No se ha reportado el desarrollo de tolerancia en el tratamiento a corto plazo, con pocos efectos secundarios, tampoco se han reportado complicaciones severas en los estudios realizados, no existe evidencia de síntomas al día siguiente del consumo del fármaco, ni síntomas de abstinencia por abandono del tratamiento (Zammit *et al*, 2004; Lankford, 2007, Farber & Burke, 2008). No induce síntomas de abandono del tratamiento independientemente de la dosis, sea esta de 10 o 20 mg, sin importar el tiempo de consumo del medicamento (Petroski *et al*, 2006).

Estudios clínicos post-marketing con indiplón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Indiplón ha mostrado efectividad en pacientes con insomnio transitorio (Rosenberg *et al*, 2007; Selvaraj *et al*, 2012), dificultad para conciliar el sueño, así como en pacientes que presentan episodios de alerta y vigilia durante la fase de sueño, pacientes que despiertan durante la noche, así como en pacientes que logran conciliar el sueño pero al día siguiente permanecen somnolientos (Zammit *et al*, 2004; Lankford, 2007).

Indiplón ha mostrado efectividad en el tratamiento a largo plazo del insomnio primario en adultos (Scharf *et al*, 2007; Walsh *et al*, 2007). En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en 358 pacientes de 65-80 años con insomnio primario, indiplón mostró eficacia para inducir y mantener el sueño y mejoró la calidad de sueño, además la dosis de 5 mg fue bien tolerada sin eventos adversos serios y sin cambios electrocardiográficos ni alteraciones en los laboratorios de rutina; la dosis de 10 mg fue más eficaz pero con mayor cantidad de eventos adversos (Walsh *et al*, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de Indiplón.

Debido a su metabolismo, este fármaco no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (Campbell, 2012). No se ha demostrado ninguna interacción en pacientes sanos que consumen más de 5 bebidas alcohólicas al día o más de 14 a la semana (Tanoue *et al*, 2013).

Eventos adversos

La mayor parte de eventos adversos reportados en diferentes estudios son de naturaleza leve, no se han reportado eventos adversos serios (Rosenberg *et al*, 2007; Roth *et al*, 2007; Scharf *et al*, 2007; Walsh *et al*, 2007; Farber & Burke, 2008).

En el estudio de scharf se reportaron los siguientes 5 eventos adversos que aparecieron con una frecuencia mayor del 5%: Infección de las vías respiratorias superiores, amnesia, mareos, cefalea y somnolencia (Scharf *et al*, 2007).

Los efectos adversos mas frecuentes reportado con una dosis de 10 mg de indiplón-IR incluyen cefalea, lumbago y somnolencia, en pacientes que consumen 20 mg pueden presentarse cefalea y nasofaringitis (Zammit *et al*, 2014). A pesar de la variación de las dosis del medicamento de 5 hasta 30 mg, no se han reportado síntomas graves de sedación ni de alteración funcional al día siguiente, sin embargo con la dosis de 10 mg se puede presentar discapacidad motora y cognitiva leves, en general el único síntoma que se presentó a lo largo del día después de la ingesta fue cefalea, aunque en pocos casos (Zammit *et al*, 2004; Petroski *et al*, 2006; McCrae *et al*, 2007).

El potencial de abuso y adicción de esta molécula es bajo y tiene riesgo de desarrollar insomnio de rebote transitorio al abandonar el tratamiento (Selvaraj *et al*, 2012).

Indiplón-ER se asocia a alteración funcional residual al día siguiente del consumo del fármaco, cuando la dosis ingerida alcanza los 35 mg (Zammit *et al*, 2004).

Interacciones farmacológicas

No se han reportado interacciones entre indiplón y el consumo de alcohol (Laustsen, 2005; Petriski *et al*, 2006).

Dentro de las interacciones medicamentosas de este fármaco se encuentran los inhibidores de la enzima CYP3A4, como ketoconazol, trolendomicina y eritromicina, medicamentos que han mostrado disminuir el metabolismo de indiplón aumentando las concentraciones séricas de la droga (Madan *et al*, 2007; Lemon *et al*, 2009; Shimizu *et al*, 2014). Los fármacos inductores de CYP3A4, como rifampicina, provocan disminución en la concentración de indiplón hasta el 70% (Madan *et al*, 2007; Shimizu *et al*, 2014).

El indiplón, por su parte, exhibe débil capacidad para inhibir la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 y la carboxilesterasa (Madan *et al*, 2007).

Se ha estudiado la administración conjunta con aminofilina, digoxina y warfarina, demostrando que indiplón no altera la farmacocinética de ninguno de estos fármacos (Abel *et al*, 2005; Roth *et al*, 2005b).

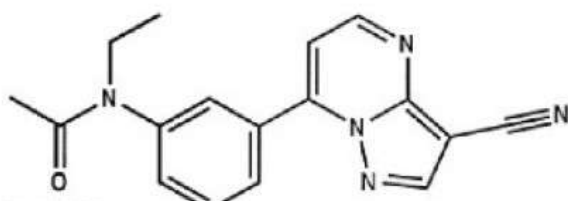


Figura 18.9.:
Estructura química bidimensional de Zaleplón.

C. ZALEPLÓN.

Descripción.

Zaleplón pertenece a la familia de las pirazolopirimidinas, actúa como ligando selectivo del receptor BZDZ1 a nivel del SNC, por medio de la subunidad $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ propiedad que le caracteriza; tiene muy baja afinidad por la subunidad $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Estas propiedades únicas en lo referente a su afinidad por el receptor y a su farmacocinética, son los dos mecanismos que incrementan potencialmente su utilidad en algunos trastornos del sueño (Monti & Pandi-Perumal, 2007; Avram *et al*, 2013; Filbey *et al*, 2014).

Este fármaco, posee una vida media sumamente corta, por lo tanto no es apropiado como terapia para el mantenimiento del sueño, más bien, resulta mucho más útil como tratamiento de rescate en aquellos pacientes que se despiertan a altas horas de la noche, o los que no logran conciliar el sueño sin ayuda del medicamento (Ancoli-Israel *et al*, 2005; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Mistri *et al*, 2008).

Su vida media es corta, por lo cual se utiliza para inducir el sueño, a pesar de no ser el mejor hipnótico en el mantenimiento del sueño sí incrementa el tiempo total de sueño del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012). En Europa se encuentra fuera del mercado desde hace algunos años (Ancoli-Israel *et al*, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Tabla 18.12.: Parámetros farmacocinéticos de Zaleplón (Sonata, 2014).	Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O
	Riesgo en embarazo	C
	Pico de conc. plasma	1 hr.
	Biodisponibilidad	30%
	Vol. de distribución	1.4 L/Kg
	Unión a proteínas	60%
	Metabolismo	Hepático: aldehído oxidasa y CYP3A4
	Vida media	1-1.5 hr.
	Excreción	Renal

No se ha reportado insomnio de rebote al omitir el medicamento (Greenblatt & Zammit, 2012), parece ser un fármaco relativamente seguro y, a diferencia de los hipnóticos benzodiazepínicos, no se ha reportado que produzca sintomatología el día después de su ingesta, característica sumamente importante en la calidad de vida del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012). Facilita la inducción del sueño, reduce la cantidad de episodios de despertar de despertar y alerta durante la noche, e incrementa el tiempo total de sueño del paciente (Greenblatt & Zammit, 2012; Sonata, 2014).

Zaleplón está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio (Greenblatt & Zammit, 2012). Este fármaco no presenta efectos de rebote al omitirlo después de 6 a 12 meses de tratamiento, sin importar si la dosis administrada es de 5 o 10 mg, no se ha reportado adicción al medicamento ni dependencia (Ebbens & Verster, 2010; Greenblatt & Zammit, 2012).

Algunos estudios han reportado sensación de somnolencia al día siguiente de haber consumido el fármaco, pero en pacientes con dosis de hasta 60 mg durante la noche (Sonata, 2014).

Luego de la administración oral, zaleplón se absorbe rápido y casi completamente, el pico de concentración en plasma se alcanza 1 hr después de la administración oral (Ebbens & Verster, 2010). Debido a su vida media corta, 4 horas después de su ingesta zaleplon no causa alteraciones cognitivas, de memoria, desarrollo psicomotor así como de la habilidad para manejar un vehículo (Greenblatt & Zammit, 2012; Verster *et al*, 2014). En pruebas de conducción de vehículo a la mañana siguiente de la administración no se ha demostrado que afecte el desempeño (Verster *et al*, 2014).

Zaleplón, al igual que los hipnóticos benzodiazepínicos y las otras drogas Z, actúa a través de los receptores GABAA en el sistema nervioso central, estos se organizan atravesando la membrana como unidades pentaméricas dando lugar a un canal central para el paso del Cl⁻ (ver figura 18.8), este fármaco tiene preferencia por el sitio de unión de la subunidad $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, la combinación más abundante en los receptores del cerebro, esta molécula también reconoce los receptores GABAA $\alpha 2$ y $\alpha 3$ (Greenblatt & Zammit, 2012).

Zaleplón es un fármaco de absorción rápida, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en el plasma y tiempo de eliminación es aproximadamente 1 hora, varía dependiendo de cada paciente, su biodisponibilidad es de aproximadamente 30% sin variación dependiendo del sexo (Greenblatt & von Moltke, 2008; Greenblatt & Zammit, 2012, Sonata, 2014).

Zaleplón sufre un extenso metabolismo de primer paso que resulta en una biodisponibilidad de sólo 30% (Hosny & Banjar, 2013). Este fármaco es metabolizado a nivel hepático en un 99%, principalmente a través de la enzima aldehído oxidasa que lo convierte en 5-oxo-zaleplón; y en menor grado por la isoenzima CYP3A4 a desetil-zaleplon, metabolitos inactivos del medicamento (Abel *et al*, 2005; Ancoli-Israel *et al*, 2005; Mistri *et al*, 2008; Greenblatt & Zammit, 2012; Tanoue *et al*, 2013; Kitamura & Sugihara, 2014). Se ha estimado que menos del 1% del fármaco se excreta por vía urinaria, en general son los metabolitos inactivos (Greenblatt & Zammit, 2012).

El zaleplón, es la droga-Z con vida media de menor duración, por lo que tiene una capacidad de acción rápida y sus efectos en el organismo humano desaparecen rápidamente, es decir que 4 horas después de la ingesta el paciente no presenta afección del sistema cognitivo, memoria ni desarrollo psicomotor (Ancoli-Israel, 2005; Greenblatt & Zammit, 2012; Sonata, 2014).

Estudios clínicos post-marketing con zaleplón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Esta indicado para inducir el sueño en pacientes con insomnio, así como luego de intentos prolongados de conciliar el sueño o bien luego de despertar durante la primera mitad de la noche sin lograr conciliar rápidamente el sueño (Dikeos & Soldatos, 2002; Greenblatt & Zammit, 2012).

Puede utilizarse en aquellos pacientes que duermen durante el día, para inducir sedación, obteniendo posteriormente un estado de alerta sin alteraciones del estado cognitivo del paciente al despertar y durante su actividad durante el resto del día (Greenblatt & Zammit, 2012).

Una interesante revisión de la literatura de estudios para evaluar la forma en que las drogas Z administradas a mitad de la noche afectan a conductores de vehículos en el tráfico normal al día siguiente, encontró que zaleplón (en dosis de 10 o 20 mg) no afecta la conducción de vehículos 4 horas después de la administración (Verster *et al*, 2014). Esta cualidad había sido reportada previamente (Gunja, 2013b).

Un estudio reciente comparo el impacto de zaleplón, zolpidem y placebo sobre la consolidación de memoria dependiente del sueño, encontrando que la administración de 10 mg de zaleplón a la mitad de la noche no modifica esta función, no se encontró diferencia entre zaleplón y placebo (Hall-Porter *et al*, 2014).

Si bien zaleplón no ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento con CPAP en pacientes diagnosticados recientemente con apnea obstructiva de sueño, parece ser seguro en este grupo de población (Park *et al*, 2013).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zaleplón

La combinación de zaleplón con otros medicamentos sedantes hipnóticos al igual que con alcohol, genera un efecto sedante adicional, por lo que el paciente debe conocer este riesgo (Greenblatt & Zammit, 2012).

El uso de Zaleplón puede producir alteración en la memoria a corto plazo, alucinaciones, alteración de la coordinación, mareos y ligereza de la cabeza (Kao *et al*, 2012).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con compromiso respiratorio, pues los sedantes e hipnóticos pueden deprimir el impulso respiratorio (Glass *et al*, 2005).

Se ha encontrado que el riesgo de fractura de cadera es elevado entre los residentes de hogares de ancianos tratados con un hipnótico no benzodiazepínico; los nuevos usuarios y residentes que tienen deterioro cognitivo leve a moderado o que requieran asistencia limitada para desplazarse pueden ser más vulnerables al uso de estos fármacos, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriba medicamentos de este tipo a los residentes de hogares de ancianos (Glass *et al*, 2005; Tanoue *et al*, 2013).

No se recomienda el uso de zaleplon para el tratamiento del insomnio a largo plazo en ancianos (Campbell, 2012) los cuales son más susceptibles a los efectos adversos.

El tratamiento con zaleplón debe ser suspendido si se presentan: agitación, agresividad o cambios en la conducta, alucinaciones o pensamientos autoagresivos (Ebbens & Verster, 2010).

Zaleplon está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus componentes.

Efectos adversos

Parece estar libre de efectos secundarios como insomnio de rebote luego de la omisión del fármaco, así como desarrollo de tolerancia al mismo (Wagner *et al*, 1998; Lader, 2001; Verster, 2014) y aparentemente ofrece menos riesgo de accidentes automovilísticos (Menzin *et al*, 2001; Vermeeren *et al*, 2002).

Este fármaco produce amnesia, desinhibición y extroversión, altera la capacidad de juicio de la persona, por lo anterior predispone al paciente a ser víctima de asaltos y/o violación, ya sea su consumo como monoterapia, combinado con otros fármacos o bien con alcohol (Greenblatt & von Moltke, 2008).

Interacciones farmacológicas

El flumazenil (0.5 mg) revierte los efectos y concentración de zaleplón, cuando esta alcanza niveles tóxicos (Greenblatt & Zammit, 2012; Hosny & Banjar, 2013).

Tabla 18.13.:
Efectos adversos poco frecuentes observados con Zaleplón (Ebbens & Verster, 2010)

Ansiedad, Cefalea, Cosquilleo, Depresión
Dolor de espalda, Dolor de estómago
Dolor muscular o articular
Entumecimiento, Estreñimiento
Incremento del dolor menstrual (calambres)
Mareos, Náuseas, Pérdida del apetito
Problemas de memoria o de concentración
Problemas visuales, Rash leve
Sensación de nerviosismo
Sequedad de boca, Somnolencia diurna

Se ha reportado interacción medicamentosa con eritromicina, por ser un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, debido a que por ser esta la principal vía de eliminación de zaleplón ocasiona un incremento en la concentración del fármaco de aproximadamente 34%, no está indicada la disminución de la dosis sin embargo se debe explicar al paciente sobre el efecto prolongado de sedación (Greenblatt & Zammit, 2012).

En el caso de la cimetidina, se reporta interacción medicamentosa, esta produce incremento en la concentración de zaleplón de 85%, ya que inhibe las dos vías metabólicas de la zaleplona la isoenzima CYP3A4 y enzima aldehído oxidasa (Wang & DeVane, 2003; Greenblatt & Zammit, 2012).

La nicotina y la cafeína parecen disminuir las concentraciones plasmáticas de zaleplon, disminuyendo su eficacia.

D. ZOLPIDEM.

Descripción.

Zolpidem es uno de los fármacos más comúnmente prescritos para el tratamiento del insomnio en la actualidad (FDA, 2007; Flint *et al*, 2010; Jehle *et al*, 2013).

Es un hipnótico no benzodiazepínico, perteneciente a la familia de las imidazopiridinas.

Es agonista del complejo molecular GABAA, con afinidad selectiva de unión al receptor BZD1 (Danjou *et al*, 1999; Swainston & Keating, 2005; Huedo-Medina *et al*, 2012; Pergolizzi *et al*, 2014). Zolpidem es un modelador alostérico positivo del GABA con mayor potencial de unión, así como afinidad y eficacia por la subunidad α -1 de los receptores GABAA (α -1-GABAARs) (Fitzgerald *et al*, 2014). Es agonista de los receptores de benzodiazepinas, utilizado para el tratamiento de los trastornos del sueño, principalmente para inducir el sueño en pacientes con insomnio (FDA, 2007).

Zolpidem no altera el patrón fisiológico del sueño, ni causa síntomas residuales al día siguiente de su ingesta, aunque suele ocasionar alteraciones marcadas de la función psicomotora en los pacientes durante el período de sueño (\pm 7 hrs), sin presentar efectos secundarios luego de 8 hrs (Pergolizzi *et al*, 2014). También se ha reportado un efecto moderado sobre la velocidad de procesamiento y la memoria de trabajo (Stranks & Crowe, 2014).

Zolpidem se une a las proteínas plasmáticas en un 92%. El perfil de tolerancia para una dosis de 10 mg/día utilizado únicamente por necesidad del paciente es similar a la tolerancia que produce el uso continuo de esta droga. Según dos estudios controlados con placebo, cuando este fármaco es utilizado únicamente por necesidad y no a diario, puede presentar insomnio de rebote como efecto secundario. La adicción y dependencia es muy poco frecuente en los pacientes que lo toman por necesidad y no diariamente cumpliendo las indicaciones del médico (Pergolizzi *et al*, 2014). Sin embargo, la exposición a largo plazo puede causar dependencia a la droga (Sibazaki *et al*, 2014). La dosis para inicio del tratamiento de trastornos del sueño descrita como efectiva y segura es de 10 mg/día (Drover, 2004).

Durante muchos años se mantuvo la teoría que las propiedades del zolpidem como un sedante hipnótico, giran en base a su acción selectiva sobre los receptores α 1-GABAA; sin embargo esta teoría es causa de controversia, por la diferencia en el mecanismo de acción con el alpidem, el cual también se encuentra dentro de la familia de las imidazopiridinas siendo al igual que el zolpidem α 1-GABAA selectivo, sin embargo esta droga actúa como ansiolítico. Según Crestani, luego de un estudio realizado en ratas, la explicación es la interacción combinada con los receptores α 1, α 2, y α 3-GABAA, así como la ausencia de afinidad por los receptores α 5-GABAA (Crestani *et al*, 2000).

Tabla 18.14.: Interacciones farmacológicas de Zaleplón (FDA, 2007).

10 mg de zaleplon potencian los efectos de 0.75 g/Kg de etanol en las pruebas de equilibrio y el tiempo de reacción hasta 1 hr después de la administración de etanol; y el test de sustitución de dígitos y símbolos, el test de copiar símbolos y el test de componentes de variabilidad de la atención dividida, hasta 2.5 hrs después de la administración de etanol.
La combinación con imipramina o tioridazina produce efectos aditivos en la disminución de la alerta y alteración del desempeño psicomotor por 2-4 hrs después de la administración.

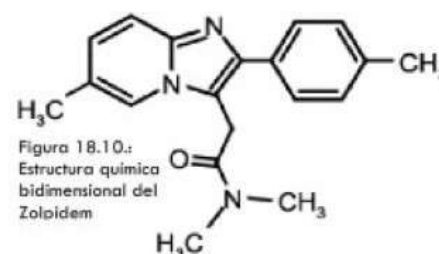


Figura 18.10.: Estructura química bidimensional del Zolpidem

Según Randall et al., el zolpidem, luego de un tratamiento de 8 meses de duración, presenta un incremento significativo en el tiempo total de sueño y en la eficiencia del sueño, así como la disminución evidente del sueño persistente durante el día y el despertar durante la noche (Randall et al, 2012).

Todos los fármacos conocidos como drogas-Z han demostrado una disminución en la persistencia del sueño durante el día y en polisomnografía, al ser comparados con placebo; en su mayoría estos datos son reportados en pacientes menores de 60 años, de sexo femenino y en su mayoría en estudios realizados con zolpidem (Drover, 2004; Glass et al, 2005).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Tabla 18.15.	Fórmula molecular	C19H21N3O
Principales aspectos farmacocinéticos del zolpidem.	Biodisponibilidad	70%
	Pico de concentración en plasma	0.5 a 3 hrs.
	Fijación a proteínas	92%
	Vol. de distribución	0.54 ± 0.02 L/Kg
	Metabolismo	Hepático (CYP3A4)
	Eliminación	Orina 60% Heces 40%

El zolpidem actúa modulando alostericamente los canales iónicos del cloro, dando como resultado un incremento en el flujo y concentración del mismo, reduciendo de esta manera el efecto excitatorio de las células que interrumpe el periodo de sueño del paciente (FDA, 2007). Es decir la unión de los neurotransmisores GABA o de un agonista exógeno (que en este caso sería el fármaco) al receptor GABAA incrementa

el gradiente de concentración intracelular del Cl⁻ de las neuronas, por lo que el aumento de Cl⁻ intracelular afecta el potencial transmembrana de reposo alterando las cargas negativas de este, causando así una hiperpolarización de la neurona, se incrementa el potencial transmembrana y se produce un potencial inhibitorio postsináptico. Por lo tanto cuando el fármaco se encuentra en el torrente sanguíneo la neurona pasa a un estado en que es menos sensible ante un impulso, que en otras condiciones causaría excitación y este se vería reflejado como una alteración en el ciclo del sueño (Nutt & Stahl, 2010; Fitzgerald et al, 2014).

Todos los fármacos sedantes hipnóticos comparten la característica de una absorción y distribución sanguínea rápida, dando como resultado un periodo breve entre la ingesta del medicamento y el pico máximo de su concentración en sangre, produciendo de esta forma una rápida sedación posterior a la ingesta (Verster et al, 2014).

Es conveniente recordar que la tasa de eliminación de los sedantes hipnóticos se encuentra clasificada en tres categorías, de esto dependerán los síntomas y efectos secundarios que el medicamento pueda provocar (Verster et al, 2014):

- Eliminación de vida media prolongada (40 – 200 horas)
- Eliminación de vida media intermedia (8 – 40 horas)
- Eliminación de vida media corta (1 – 8 horas)

En base a la clasificación anterior debemos recordar que tanto el Zolpidem, Zaleplon y Zopiclona cuentan con una vida media de eliminación corta, por lo cual a diferencia de los hipnóticos benzodiazepínicos de eliminación prolongada (Flurazepam, Quazepam, etc.) estos no ocasionan efectos secundarios en la mañana siguiente de la ingesta como lo son somnolencia, disfunción cognitiva, disminución de reflejos psicomotores, síntomas que se mencionan como sensación de "resaca" (Verster et al, 2014).

Las dosis de 1.75 y 3.5 mg alcanzan una concentración en plasma > 20 ng/ml en aproximadamente 20 minutos, momento en que se alcanza la sedación del paciente y se permanece por hasta 4 horas, la concentración máxima en sangre se alcanza en aproximadamente 35 – 75 minutos, con una vida media de 2.5 horas (Fitzgerald et al, 2014). A las 12 horas tras la ingesta del fármaco, este no es detectable en el plasma de paciente, por ello las dosis bajas de acción rápida del zolpidem presentan la ventaja que el paciente se recupera rápidamente de la sedación (Roth et al, 2008; Fitzgerald et al, 2014).

En cuanto a la farmacocinética del zolpidem sublingual, depende de múltiples factores como género, edad, algunas comorbilidades y factores genéticos; la diferencia de género se debe principalmente a la compensación de los sustratos de la isoenzima CYP3A4 también se reportado alguna relación con el CYP2C19 (Chetty et al, 2012; Shen et al, 2013; Fitzgerald et al, 2014).

El zolpidem de liberación prolongada en dosis de 12.5 mg, presenta una buena tolerancia y efectividad cuando se consume de 3 a 7 noches por semana, logrando así mejoría en la aparición y mantenimiento del sueño durante 6 meses (Krystal *et al*, 2008). Estos beneficios asociados a una mejoría en el funcionamiento psicomotor y cognitivo del paciente al día siguiente del consumo del fármaco, no se presenta un incremento en la necesidad de consumir el medicamento, por lo que no se presentan síntomas de dependencia o adicción y tampoco insomnio de rebote como efecto no deseado al omitir el consumo del mismo (Dimitris *et al*, 2002).

En lo que se refiere a la tolerancia del fármaco, el meta-análisis de Dimitris *et al.*, demuestra que tanto el zolpidem como el midazolam pueden ocasionar leve tolerancia luego del uso continuo (Dimitris *et al*, 2002). Sin embargo se ha reportado que no presenta signos de tolerancia tampoco insomnio de rebote o sensación de resaca al día siguiente de la ingesta del fármaco (Drover, 2004).

La eliminación de este fármaco es rápida, con una vida media promedio de eliminación de 2.1 horas para una dosis simple y recomendada de 10 mg (Nutt & Stahl, 2010). Zolpidem se une a las proteínas del plasma en un 92%.

Este medicamento se caracteriza por inducir amnesia en los pacientes con trastornos del sueño, por lo tanto se considera que brinda una mejor calidad de sueño al paciente sin los efectos adversos que se presentan las personas tratadas con otros sedantes hipnóticos (Shen *et al*, 2013).

Una de las principales ventajas del zolpidem, es que este se encuentra libre de sedación secundaria así como afección psicomotora al día siguiente de la ingesta. Se ha reportado que puede desarrollarse un leve nivel de tolerancia luego del consumo diario durante la primera semana, así mismo puede causar insomnio de rebote muy leve en algunos casos al ser omitido por el médico, se ha demostrado que disminuye de forma evidente el sueño persistente durante el día, mejora la concentración y el estado de alerta diurno en aquellas personas que padecen de insomnio (Drover, 2004; Verster *et al*, 2014). También se ha señalado dependencia a zolpidem de origen iatrogénico (Bhatia & Kohli, 2014).

Este fármaco muestra un patrón de mejoría y disminución en el sueño diurno al igual que se evidencia mejoría en la polisomnografía, con el uso de mayores dosis (12.5 mg/dl), debe tomarse en cuenta que este efecto es más evidente en pacientes jóvenes y mujeres (Huedo-Medina *et al*, 2012).

El zolpidem es el primer fármaco, selectivo de los receptores GABAA, dentro de la familia de las imidazopiridinas, que ha sido probado clínicamente; este ha demostrado una alta potencia y afinidad por los receptores GABAA subtipo $\alpha 1$, mediana potencia en los receptores $\alpha 2$ -GABAA y $\alpha 3$ -GABAA, se ha evidenciado un fallo en la interacción con la subunidad $\alpha 5$ del receptor, de allí su gran eficacia como inductor de sueño, debido a que el amino ácido GABA junto con otros neurotransmisores y neuromoduladores a través del receptor GABAA juegan un papel esencial en el ciclo de alerta y sueño (Roth *et al*, 2008; Nutt & Stahl, 2010; Fitzgerald *et al*, 2014). Los resultados del estudio de Crestani *et al*, muestran claramente que el efecto sedativo del zolpidem *in vivo* esta mediado a través del receptor $\alpha 1$ -GABAA (Nutt & Stahl, 2010).

Estudios clínicos post-marketing con zolpidem en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Una interesante revisión de literatura enfocada en estudios diseñados para evaluar la forma en que las drogas Z administradas a mitad de la noche afectan a conductores de vehículos en el tráfico normal al día siguiente, encontró que zolpidem (en dosis de 3.5 mg) no afecta la conducción de vehículos 4 horas después de la administración, sin embargo la administración de 10 ó 20 mg si se asociaron a importante alteración de la habilidad para conducir (Gunja, 2013b).

Zolpidem esta indicado en el tratamiento del Insomnio transitorio agudo y crónico en dosis de 10 mg/día o hasta 12.5 mg/día (Drover, 2004). La presentación sublingual, puede utilizarse en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y en los pacientes que despiertan durante la noche o madrugada, en dosis de 5 a 10 mg en el primer grupo y capsulas de acción rápida de 1.75 a 3.5 mg indicadas únicamente para tratamiento del segundo grupo, en ambos grupos se deberá advertir al paciente sobre el tipo de ingesta, ya que no debe masticar ni tragar la misma (Intermezzo, 2012; Fitzgerald *et al*, 2014). Las tabletas de liberación inmediata de 5 y 10 mg, así como las tabletas de liberación prolongada de 6.25 y 12.5 mg están indicadas en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y en aquellas personas que tienen ciclos de sueño interrumpidos (Ambien, 2012; Ambien CR, 2012; Fitzgerald *et al*, 2014). El zolpidem en aerosol o spray oral

se utiliza principalmente en pacientes con dificultad para conciliar el sueño y actualmente se encuentra en estudio su uso para despertar nocturno (Zolpimist, 2008).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zolpidem.

Tabla 18.16.:
Contraindicaciones generales para el uso de zolpidem.

Ansiedad asociada a depresión.
Enfermedades psicóticas.
Hipersensibilidad al zolpidem.
Insuficiencia hepática severa.
Insuficiencia respiratoria aguda o severa.
Uso concomitante de alcohol.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Melton *et al*, 2005; Lai *et al*, 2014).

Zolpidem no debe indicarse a pacientes que están bajo tratamiento con agentes serotoninérgicos y noradrenergicos como venlafaxina, y antidepresivos tricíclicos, pues debido a la interacción medicamentosa inducen alucinaciones (Monti & Pandi-Perumal, 2007; Hall-Porter *et al*, 2014).

El consumo de cualquier medicamento implica riesgos, los cuales deben tenerse en cuenta, teniendo un balance entre riesgo y beneficio previo a indicar un fármaco; para el zolpidem, en el caso de pacientes que no siguen indicaciones medicas o incrementan las dosis probadas, en Estados Unidos se han reportado casos de reacciones alérgicas como anafilaxia y angioedema, así mismo comportamientos complejos y anormales

Tabla 18.17. Efectos adversos reportados con zolpidem (Chen <i>et al</i> , 2013b).	SNC	Comunes	Somnolencia, cefalea, desvanecimiento, insomnio, vértigo y amnesia anterógrada	relacionados al sueño como lo son adormecerse o dormir durante alimentación, marcha, conduciendo un automóvil o incluso durante un acto sexual (Drover, 2004).
		No comunes	Disminución del estado de alerta	
		Comunes	Alucinaciones, agitación, pesadillas.	
No comunes	Confusión, irritabilidad.			
Comunes	Agitación, agresividad, desrealización, cólera, conducta anormal, sonambulismo, dependencia, alteraciones de la libido, depresión.	El zolpidem se asocia a un incremento del riesgo de caídas, con la consecuencia fatal de fractura de cadera y de los cuerpos vertebrales durante los primeros 30 días luego de iniciado al medicamento, esto se ha reportado principalmente en pacientes de la tercera edad, así mismo se ha reportado un riesgo incrementado de fractura de cadera y hospitalización en los pacientes ancianos que consumen benzodiazepinas y zolpidem; estos riesgos parecen estar asociados a los efectos cognitivos que presenta el paciente al despertar del sueño, por lo que su uso pone en riesgo la seguridad del paciente (FDA, 2007; Frey <i>et al</i> , 2011; Hines & Murphy, 2011; Salvaraj <i>et al</i> , 2012; Fitzgerald <i>et al</i> , 2014).		
No conocidos	Fatiga			
Comunes	Trast de la marcha, tolerancia al medicamento y caídas.			
Raros	Diplopía			
Comunes	Tos, resequedad e irritación faríngea.			
Raros	Diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal			
Raros	Elevación de enzimas hepáticas			
Raros	Debilidad muscular			
Comunes	Infección del tracto respiratorio superior e inferior			
Raros	Exantema, prurito, urticaria e hiperhidrosis			
No conocido	Angioneuroedema			

gación de la duración del potencial de acción, por ello debe prevenirse la prolongación de la repolarización

celular y la sobredosis del fármaco (Danjou *et al*, 1999). Se ha descubierto que la inhibición de los canales cardiacos de hERG induce apoptosis, por lo cual este se considera un mecanismo de cardiotoxicidad, por lo tanto se encuentra asociado a la pérdida de cardiomiositos y fallo cardiaco (Danjou *et al*, 1999).

Se han reportado casos de sobredosis de zolpidem secundarios a automedicación con intento suicida, para lo cual se han sido necesarias pruebas sanguíneas y en orina, para realizar diagnóstico tanto clínico como forense en algunas ocasiones (Strano Rossi *et al*, 2014).

Debido a que la depuración y metabolismo de zolpidem se encuentran reducidos en la insuficiencia hepática, la dosis en estos pacientes debería reducirse a 5 mg (Chen *et al*, 2013b).

La administración de zolpidem empeora los síntomas de miastenia gravis, por lo que su uso se recomienda sólo en casos excepcionales y bajo estricta supervisión médica (Chen *et al*, 2013b).

Efectos adversos

Zolpidem se ha asociado clínicamente con síndrome de QT largo adquirido y taquiarritmia de Torsades de Pointes (Danjou *et al*, 1999), este efecto se ha relacionado con el bloqueo agudo de los canales hERG K(+) (Danjou *et al*, 2013b).

Este fármaco ha sido considerado libre de efectos adversos durante años, sin embargo estudios recientes reportan algunos síntomas secundarios como pérdida de memoria a corto plazo y confusión en pacientes de todas las edades, principalmente en pacientes menores de 65 años (Krystal *et al*, 2003; Glass *et al*, 2005; FDA, 2007; Strano Rossi *et al*, 2014). Dentro de los efectos secundarios más comunes se encuentran náusea, vómito, reflujo gastroesofágico, amnesia, cefalea, alucinaciones, fatiga diurna algunos síntomas reportados con poca frecuencia, son deambulación nocturna y patrón de sueño anormal, así como sonambulismo y amnesia asociada al sueño (Krystal *et al*, 2003; Glass *et al*, 2005; Nilsson *et al*, 2010; Berry *et al*, 2013; Fitzgerald *et al*, 2014). Además, el uso de zolpidem a largo plazo se ha asociado a un riesgo significativamente mayor de lesiones de la cabeza o fracturas que requieren hospitalización, particularmente en pacientes jóvenes (18 a 54 años) (Frey *et al*, 2011).

Otro efecto importante, aunque no muy frecuente, es el complejo conductual relacionado con el sueño inducido por zolpidem, el cual se ha asociado con el sonambulismo e incluye caminar dormido, comer dormido, platicar dormido y conducir dormido (Bhatia & Kohli, 2014).

Amnesia y lenguaje incoherente, desorganización de la conducta, incapacidad para realizar la situación y cambios afectivos podrían indicar un estado similar al sonambulismo inducido por zolpidem, complejo conductual relacionado con el sueño (Holbrook *et al*, 2000b).

Un meta-análisis demuestra que al discontinuar este fármaco el insomnio de rebote se presenta en menor grado en los pacientes tratados con zolpidem que en aquellos tratados con zaleplon, por lo que estos pacientes al omitir el medicamento logran conciliar el sueño aproximadamente 13 minutos más tarde que al inicio del tratamiento (Selvaraj *et al*, 2012).

Chia-Hung Kao *et al*. demostraron, en una población de Taiwan, asociación estadísticamente significativa entre el uso de zolpidem y el incremento en el riesgo de desarrollo de cáncer oral, hepático, pulmonar, de mama, esofágico, de vesicular y riñón; se sospecha relación con otras presentaciones de esta enfermedad como el cáncer cérvix ya que este está asociado a infecciones virales, sin embargo consideran que en este estudio no se reflejan estos casos por los programas de prevención del gobierno (Glass *et al*, 2005). Este hallazgo parece estar relacionado con el incremento de infecciones virales por la supresión del sistema inmune inducida en los pacientes tratados con zolpidem (Jehle *et al*, 2013). Por lo tanto la asociación entre el riesgo de desarrollar cáncer y dicho medicamento se relaciona ya sea a la supresión del sistema inmune ocasionada por el fármaco o bien a las infecciones virales secundarias a dicho proceso.

En las mujeres el aclaramiento del zolpidem, es más lento que en los hombres, esto se ha demostrado principalmente en los niveles de concentración sanguínea del fármaco al día siguiente del consumo así como la dificultad para manejar por la mañana luego de la ingesta, incrementándose el riesgo de accidentes automovilísticos (Sweetman, 2009).

Se ha demostrado que el Flumazenil revierte los efectos sedativos de los fármacos comprendidos dentro del grupo "Z", por lo que se considera antagonista del zolpidem, para esta droga se ha demostrado que revierte la sedación en pocos minutos en los pacientes pediátricos, debe tenerse en cuenta que este fármaco es un antagonista competitivo de las benzodiazepinas (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

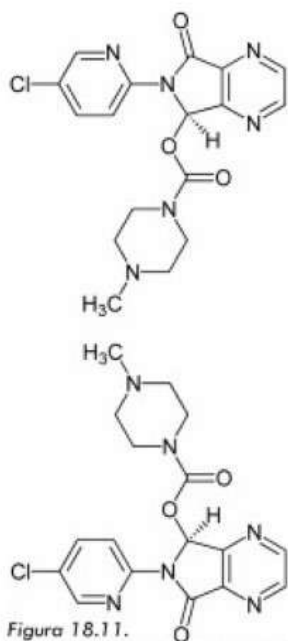


Figura 18.11. Estructura química bidimensional de Zopiclona

E. ZOPICLONA.

Descripción.

Zopiclona es un fármaco hipnótico no benzodiazepínico conocido como una benzodiazepina enmascarada, la primera droga de la familia de las ciclopironas de acción corta, presenta un perfil farmacológico de alta eficacia y baja toxicidad, similar al de las benzodiazepinas. Fue desarrollada en 1986 por Rhône-Poulenc SA, comenzó a utilizarse en Alemania en la década de 1990 y en Canadá en la década de 1980 para el tratamiento de insomnio (Krystal *et al*, 2003; Gunja, 2013b).

Este sedante hipnótico, cuenta con propiedades sedativas, ansiolíticas, relajante muscular, amnesia y anticonvulsivante (Sweetman, 2009; Gunja, 2013b). Presenta afinidad selectiva por los receptores benzodiazepínicos, a diferencia de los otros fármacos conocidos como drogas-Z que son selectivos por el receptor α 1-GABA-BZ, este se utiliza en el tratamiento del insomnio; y su uso, durante los últimos años se ha visto favorecido de tal manera que ha desplazado a las benzodiazepinas convirtiéndose en el sedante hipnótico más prescrito por los médicos de países de Europa, Canadá y Japón (Krystal *et al*, 2003; Sanger, 2004; EMA, 2009; Leufkens & Vermeeren, 2014; Leufkens *et al*, 2014), además es el hipnótico más prescrito por los psiquiatras, seguido por quetiapina y benzodiazepinas (Huthwaite *et al*, 2014).

Aunque inicialmente se lanzó al mercado como una molécula que superaba a las benzodiazepinas, Holbrook, en su meta análisis de 2672 pacientes, no encontró ninguna superioridad (Martin Lopez & Navarro, 2009).

Este fármaco es un hallazgo frecuente en los resultados de necropsia, de personas en quienes se realiza el procedimiento para identificar la causa de muerte, lo cual puede estar relacionado con los altos niveles de abuso y adicción que se han desarrollado (Gunja, 2013b; Leufkens & Vermeeren, 2014).

Este hipnótico actúa a nivel del complejo del receptor GABAA, sin embargo se ha reportado que el sitio de unión a dicho receptor no es el mismo que para las benzodiazepinas, la actividad hipnótica-sedativa y la amnesia producida por los fármacos como zopiclona, se debe principalmente a la actividad GABA mejorada en los receptores GABAA, en especial en los receptores subunidad α 1-GABAA (Krystal *et al*, 2003; Leufkens & Vermeeren, 2014).

En cuanto a su estructura química, no tiene relación con la estructura del zolpidem, benzodiazepinas y otros fármacos depresores del sistema nervioso central (Gunja, 2013b).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

La zopiclona actúa a través de la actividad agonista selectiva de la subunidad α 1 del receptor GABAA, su vida media es considerada como la más larga en comparación con otras drogas-Z y esta es comparable con las benzodiazepinas de acción corta.

Tabla 18.18:	Fórmula molecular	C17H17ClN6O3
Aspectos farmacocinéticos más relevantes de zopiclona	Categoría riesgo en embarazo	"C"
	Biodisponibilidad	52-59%
	Metabolismo	CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9
	Vida media	6 hrs, 9 hrs en > de 65 años
	Excreción	Orina

Se han reportado múltiples efectos adversos debido a su vida media. Aunque, de forma poco frecuente, puede presentarse insomnio de rebote, algunos autores sostienen que no se desarrolla insomnio de rebote al omitir el fármaco de forma abrupta (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

La ingesta de este fármaco puede detectarse a través de pruebas sanguíneas, en plasma, o en orina, contenido gástrico e incluso en el cabello, por medio de la cromatografía de líquidos y espectrometría de masa (LC-MS), dentro de estas técnicas existen dos: cromatografía líquida con espectrometría de masa de presión sumamente alta (UHPLC-MS/MS) y UPLC acompañado de la espectrometría de masa de excelente resolución y alta presión de excelente resolución (Gunja, 2013b; Victorri-Vigneau *et al*, 2013). Estas pruebas se consideran de gran importancia, debido a que los fármacos de este tipo están siendo utilizados en muchos casos de abuso sexual, también se han reportado altos niveles de abuso y adicción al mismo. En el primer caso, el examen de orina es fundamental por los xenobioticos acumulados en este fluido que son excretados y pueden detectarse durante un largo periodo de tiempo en comparación con los metabolitos acumulados en sangre, en el caso de las personas en quienes se sospecha que manejan bajo efectos del fármaco se recomienda la prueba de sangre (Gunja 2013b; Strano Rossi *et al*, 2014). Sin embargo debe tenerse en cuenta la gran dificultad del análisis que se realiza para detectar la presencia y concentración del fármaco debido a su inestabilidad en los fluidos biológicos, así como que la degradación del mismo se incrementa al aumentar el pH (Gunja, 2013b).

Según Mistri *et al*, los principales metabolitos encontrados en el plasma son N-óxido zopiclona y N-dimetil zopiclona, también se detecta pero en menor concentración la molécula de zopiclona sin cambios, a diferencia del metabolito descarboxilado que no se ha detectado en plasma, estos metabolitos se excretan como moléculas libres (Ancoli-Israel *et al*, 2005; Olsen & Sieghart, 2009; Victorri-Vigneau *et al*, 2013). Los principales metabolitos del fármaco en orina fueron estudiados por Sabina Strano Rossi en casos forenses por medio de UHPLC-MS/MS, demostrando que este método es idóneo para identificar a través de estos complejos si existe uso o abuso del medicamento (Strano Rossi *et al*, 2014).

Victorri-Vigneau hace referencia a 3 categorías para los usuarios de zopiclona, en base a los criterios informativos de Bayesia (BIC), categoría I con mayor prevalencia "60% de la población del estudio" de los cuales el 85% ha sido medicado por un médico general, y en general presentan una tasa baja de abuso o dependencia del fármaco; categoría II 36% se asocian a un trastorno psiquiátrico; categoría III la minoría de pacientes 4%, de ellos el 88% tiene seguimiento por un especialista, estas personas son quienes presentan una mayor tasa de abuso (Victorri-Vigneau *et al*, 2013).

Zopiclona induce un inicio más rápido de la fase de sueño, prolonga los periodos de sueño, y reduce el número de episodios de despertar durante la noche (EMA, 2009).

Las ciclopironas, son fármacos compuestos por estructuras inestables, se ha identificado a través de varios mecanismos que la zopiclona se degrada en 2-amino-5-cloropiridina (ACP), esta variación ocurre por la ruptura del anillo de pirlidona dando lugar a la estructura ACP a través de hidrólisis (El-Shaheny *et al*, 2012). Esta droga del grupo de las ciclopironas es considerada un agonista del receptor GABAA, por lo que se encuentra asociada a la inhibición neuronal a través de los receptores GABA, de la misma manera que las benzodiazepinas (EMA, 2009).

La zopiclona, es el fármaco con mayor vida media dentro de las drogas-Z (Leufkens *et al*, 2014). Su vida media de eliminación oscila entre las 5-6 horas, sin embargo los efectos secundarios pueden persistir las primeras 11 horas después de la ingesta del fármaco, esta droga no presenta un efecto acumulativo sobre las dosis repetidas (Krystal *et al*, 2003; Sweetman, 2009). El metabolismo de este medicamento incluye oxidación, metilación y descarboxilación con metabolitos activos, que posteriormente son excretados por la vía renal; por lo anterior es el único fármaco de las drogas-Z en que se recomienda adecuar la dosis de acuerdo a la función renal en los pacientes con insuficiencia renal (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

En cuanto al aclaramiento y eliminación del fármaco este será levemente más rápido en las mujeres en comparación al tiempo que tarda en los hombres, por ser metabolizado por el sistema de la enzima citocromo P-450 3A4 y su eliminación por medio de la vía renal (Canadian Pharmacists Association, 2006; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Sweetman, 2009; Hosny & Banjar, 2013).

Luego de algunas semanas de uso de zopiclona, principalmente ante el consumo prolongado o de altas dosis, puede desarrollarse tolerancia a los efectos secundarios del fármaco; de igual manera los pacientes que se medican recientemente con zolpidem pero han sido tratados con otros hipnóticos anteriormente están propensos a desarrollar tolerancia cruzada (Krystal *et al*, 2003; Huthwaite *et al*, 2014).

El antídoto de este fármaco para disminuir las complicaciones que se presentan por altas dosis es el flumazenil, fármaco que revierte los efectos sedativos de la misma por su mecanismo de acción como antagonista de las benzodiazepinas (Monti & Pandi-Perumal, 2007).

Estudios clínicos post-marketing con zopiclona en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Debido al riesgo de delirium, fracturas y caídas; así como a su pobre impacto sobre la latencia y duración del sueño, no se recomienda su uso crónico en ancianos (más de 90 días) (Melton *et al*, 2005).

Este fármaco se utiliza comúnmente en dosis de entre 5 y 7.5 mg día, para los ancianos o pacientes de la tercera edad se recomienda una dosis de 3.75 mg al día, este presenta alta efectividad como tratamiento para trastornos del sueño, principalmente para tratamiento corto de insomnio (Giercksky & Wickstrom, 1980; Monchesky *et al*, 1986; EMA, 2009; Sweetman, 2009).

Un meta-análisis realizado con estudios que incluyen únicamente a pacientes mayores de 60 años reporto buena calidad de sueño en los pacientes tratados con zopiclona en comparación con placebo, se considera que por ello es común encontrar pacientes en especial ancianos que consumen el fármaco a lo largo de varios meses y no a corto plazo como debería utilizarse (Glass *et al*, 2005; Monti & Pandi-Perumal, 2007).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de zopiclona

Debe evitarse la ingesta de este medicamento en pacientes en quienes es inevitable manejar en la mañana luego de la ingesta del medicamento, así como advertirle al paciente que no debe someterse a estrés o a grandes cargas de trabajo durante las primeras horas debido a que el efecto del medicamento desaparece en su totalidad 11 horas después de la ingesta (Leufkens & Vermeeren, 2014). Usualmente los pacientes adictos a drogas, fármacos o alcohol sustituyen el consumo de estos con zopiclona (Wamsley *et al*, 2013).

Se han descrito interacciones medicamentosas con algunos fármacos, la rifampicina por ejemplo reduce su potencial de acción, ketoconazol, eritromicina y cimetidina inhiben el metabolismo del fármaco por lo tanto incrementa su efecto sedativo, el alcohol potencializa las propiedades adictivas de la zaleplona e incrementa sus efectos sedativos (Hesse *et al*, 2003).

La zopiclona al igual que el zolpidem presenta cierta asociación con las caídas y fracturas de cadera, principalmente en pacientes mayores de 60 años, posterior a la ingesta del fármaco (Leufkens & Vermeeren, 2014).

Debe valorarse en todo momento el riesgo – beneficio de la ingesta de este fármaco, principalmente en pacientes que consumen bebidas alcohólicas ya que se ha demostrado periodos de euforia al combinar estas bebidas con la zopiclona; así mismo se ha demostrado que este medicamento es conocido entre las personas adictas a drogas o benzodiazepinas por lo que en muchos casos es utilizada para reemplazar las mismas (EMA, 2009).

“The Compendium of Pharmaceuticals and Specialties” advierte el alto potencial de adicción de este fármaco, por lo que a pesar de causar controversia actualmente, recomiendan que este sea de uso limitado, el periodo de ingesta sea de aproximadamente 7 a 10 días y su uso debe ser con precaución tanto en ancianos como adictos a drogas, pues los médicos deben tener tanto cuidado como si estuviesen indicando una benzodiazepina y el paciente deberá estar bajo monitoreo estricto (Wiercksky & Wickstrom, 1980; EMA, 2009).

La molécula zopiclona tiene propiedades toxicológicas que no están investigadas en su totalidad, sin embargo se ha descrito que es altamente tóxica al ser deglutida, inhalada o absorbida a través de la piel; esta puede causar irritación del tracto respiratorio, piel y ojos (Canadian Pharmacists Association, 2006). Resulta interesante considerar que la zopiclona racémica se ha utilizado como hipnótico en varios países, sin embargo su venta nunca fue aprobada en Estados Unidos (Brielmaier, 2006).

Un reciente estudio de cohorte realizado en el Reino Unido en niños expuestos al consumo de hipnóticos durante el primer trimestre de gestación (entre 1990 y 2010) no encontró evidencia de incremento del riesgo de anomalías congénitas mayores, sin embargo hacen falta estudios adicionales para confirmar la seguridad del uso de estas moléculas durante el embarazo (Ban *et al*, 2014). Un reciente estudio retrospectivo de cohorte realizado en el Reino Unido en 34,727 pacientes mayores de 16 años, seguidos por 7.6 años,

encontró que los pacientes que consumen hipnóticos presentan un incremento del riesgo de mortalidad (Weich *et al*, 2014).

Efectos adversos

Dentro de los efectos secundarios de este fármaco se encuentran convulsiones y delirio, los más frecuentes son el sabor amargo y boca seca (Barnard *et al*, 1998).

En algunos casos puede presentarse alteración de las destrezas psicomotoras y habilidad mental luego de la dosis indicada al momento de dormir (Krystal *et al*, 2003). Además se ha reportado un efecto moderado sobre algunos dominios cognitivos (Sibazaki *et al*, 2014).

Existe evidencia que la dosis de 7.5 mg de zopiclona presenta alteraciones sobre el sistema psicomotor de las personas que ingieren el medicamento durante la noche, por lo tanto al manejar sus vehículos en la mañana siguiente presentan dificultades y en algunos casos discapacidad de hacerlo, estos efectos se presentan durante las primeras 11 horas después de la ingesta del mismo; dichos efectos secundarios de este medicamento son similares a los síntomas de un paciente con una concentración de 0.5 a 0.8 mg/ml de alcohol en sangre, incrementando así el riesgo de un accidente automovilístico de 2 a 3 veces más que una persona que no ha consumido ni el fármaco ni alcohol (Breton & Vandell, 1998; Gustavsen *et al*, 2009; Sweetman, 2009; Gunja, 2013b). Según Leufkens, la dosis recomendada de 7.5 mg afecta significativamente la habilidad de los pacientes para conducir, sin embargo la magnitud de este efecto presenta una disminución significativa en los pacientes que han utilizado el medicamento de forma crónica en comparación con pacientes de inicio reciente (Leufkens *et al*, 2014).

En cuanto al caso específico de la amnesia parece estar relacionada con la inhibición de la consolidación de memoria de corto a largo plazo, lo que sugiere que este riesgo tiene relación con los efectos no GABAérgicos (Nicholson & Stone, 1982; Krystal *et al*, 2003; Sweetman, 2009).

Al suspender la ingesta de este fármaco se presenta insomnio de rebote, así mismo presenta un alto riesgo de dependencia o adicción en aquellos pacientes que lo utilizan de forma crónica por lo que la industria farmacéutica recomienda que la ingesta de estos fármacos sea controlada y por periodos de tiempo no mayores a 10 días, debido a lo anterior el paciente debe conocer (Giercksky & Wickstrom, 1980; Monti & Pandi-Perumal, 2007; Verster *et al*, 2014).

Tabla 18.19. Otros efectos adversos reportados con zopiclona (Channer <i>et al</i> , 1984; Subhan & Hindmarch, 1984; Monchesky <i>et al</i> , 1986; Warot <i>et al</i> , 1987; Fava, 1996; Breton & Vandell, 1998; Bocca & Denisse, 2000; Ratrema <i>et al</i> , 2001; Hesse <i>et al</i> , 2003; Hussain <i>et al</i> , 2003; Silva <i>et al</i> , 2003; Moloney <i>et al</i> , 2007; Ferentinos & Pappargopoulos, 2009).	Más frecuentes	Alteración del sueño MOR Alteración de la memoria Alteración visuoespacial Cambios anímicos Cefalea Fatiga Mareos Sabor metálico Somnolencia Visión doble
	Menos frecuentes	Agitación Agresividad Alteración de la conducta Alucinaciones Amnesia retrógrada y/o anterógrada Anorgasmia Ansiedad Astenia Cambios en el apetito Confusión Debilidad Delirium Depresión Deshidratación Diarrea Disforia Dispepsia Elevación de fosfatasa alcalina Elevación de transaminasas Enuresis nocturna Epigastralgia Estreñimiento Euforia Hipomanía Hipotonía Impotencia Incoordinación Insomnio de rebote Mareos Náusea Nefritis intersticial (rara) Palpitaciones (en ancianos) Pesadillas Reflujo Retraso de la eyaculación Sensación de embriaguez Somnolencia Sonambulismo Trastorno del lenguaje Tremor Urticaria Visión borrosa Vómitos

Se han descrito en la literatura seis casos de metahemoglobinemia, un caso de metahemoglobinemia con anemia hemolítica concomitante, y un caso de anemia hemolítica, relacionados con la ingesta de dosis elevadas de zoplicona, lo cual se ha relacionado con stress oxidativo en los eritrocitos (Chan, 2014).

Interacciones farmacológicas

Se han descrito interacciones con imipramina y cafeína (Caille *et al*, 1984; Mattila *et al*, 1992), nefazodona (Alderman *et al*, 2001), así como con ketoconazol (inhibidor de CYP3A) y sulfafenazol (Inhibidor de CYP2C) (Becquemont *et al*, 1999).

Cuando se combina zoplicona con alcohol se potencia el efecto sedativo (Kuitunen *et al*, 1990; Koski *et al*, 2003).

Eritromicina e Itraconazole incrementan la tasa de absorción de zoplicona y prolongan la vida media de eliminación, lo cual conduce a incremento de los niveles séricos y potenciación de los efectos (Jalava *et al*, 1986; Aranko *et al*, 1994).

Carbamacepina, fenitoína y rifampicina disminuyen la vida media y los niveles séricos; y por lo tanto el efecto de zoplicona (Villikka *et al*, 1997).

3. Melatoninérgicos

Figura 18.12: Síntesis de Melatonina.



La melatonina (5-metoxi-N-acetil-triptamina) es una indolamina, esta hormona es sintetizada primordialmente en la glándula pineal y la retina, aunque también se sintetiza en varios tejidos periféricos y órganos; fue descubierta por Aaron Lerner en 1958 (Rivara *et al*, 2008; De Bodinat *et al*, 2010; Dubocovich *et al*, 2010).

En los mamíferos, la melatonina es secretada principalmente por la glándula pineal durante la noche (Mclsaac & Page, 1959; Cardinali, 1981; Schallreuter *et al*, 1994). La secreción de melatonina du-

rante el día, como ocurre en diferentes patologías o en ciertas condiciones ocupacionales, se asocia con somnolencia diurna (Lovenberg *et al*, 1967; Schallreuter *et al*, 1994; Lockley *et al*, 1997; Arendt, 2000).

La síntesis de melatonina (ver figura 18.12) inicia con la hidroxilación del L-triptófano (L-TP), que es convertido a 5-hidroxitriptófano (5HTP), por la enzima Triptófano hidroxilasa (TPH) que utiliza 6-tetrahydropterina (6-BH4) como cofactor (Lovenberg *et al*, 1967; Acuna-Castroviejo *et al*, 2007), el 5HTP a su vez es descarboxilado para convertirse en Serotonina (5HT) por medio de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos (AAD) (Sagrillo-Fagundes *et al*, 2014); 5HT a su vez es convertida a N-acetilserotonina en un proceso de N-acetilación catalizado por la enzima Arilalkilamina N-acetiltransferasa (AANAT) (Bazil *et al*, 2000), finalmente N-acetilserotonina es convertida a melatonina por la Serotonina N-acetiltransferasa (ASMT).

La melatonina es una de las principales fuentes de protección mitocondrial y su efecto protector es igual o superior cuando se le compara con varios antioxidantes reconocidos, además la activación de receptores melatoninérgicos específicos activa varias vías celulares que mejoran la oxidoreducción y el estado celular inflamatorio (Reiter, 1991; Bylesjö *et al*, 2000). De hecho, debido a que se ha observado disminución en los niveles de melatonina endógena en los estadios preclínicos de la enfermedad de Alzheimer, recientemente se ha sugerido la existencia de un vínculo entre la mala calidad de sueño y la enfermedad de Alzheimer; esta hipótesis fue probada recientemente por Wade y cols en un grupo de 80 pacientes que participaron en un estudio multicéntrico aleatorizado de 6 meses de seguimiento, controlado con placebo, cuya

conclusión fue que la administración de melatonina tiene efectos positivos en el funcionamiento cognitivo y mantenimiento del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer (Wade *et al*, 2014).

Durante el embarazo, la melatonina presente en las células placentarias es esencial para el control de la función trofoblástica y su desarrollo (Shiu *et al*, 2000), además se ha sugerido que este podría ser un marcador biológico de pre-eclampsia (Wade *et al*, 2014).

A pesar de que se ha sostenido la existencia de un efecto anticonvulsivante de la melatonina (Petkova *et al*, 2014), se han encontrado niveles de melatonina significativamente elevados en la saliva de pacientes con convulsiones diurnas, lo que ha llevado a proponer un efecto proconvulsivo de la misma (Motta *et al*, 2014), en pacientes con epilepsia intratable se han encontrado bajos niveles basales de melatonina lo cual incrementa dramáticamente la continuación de las convulsiones (Man *et al*, 2011), además la excreción urinaria de melatonina se ha encontrado disminuida en pacientes con pofiría intermitente aguda y convulsiones epilépticas (Yu *et al*, 1993). Por otro lado, se trató infructuosamente de establecer una relación entre los niveles séricos de melatonina y convulsiones febriles simples y complejas (Mahyar *et al*, 2014). Todos estos resultados son ambiguos y no permiten llegar a conclusiones válidas sobre esta relación.

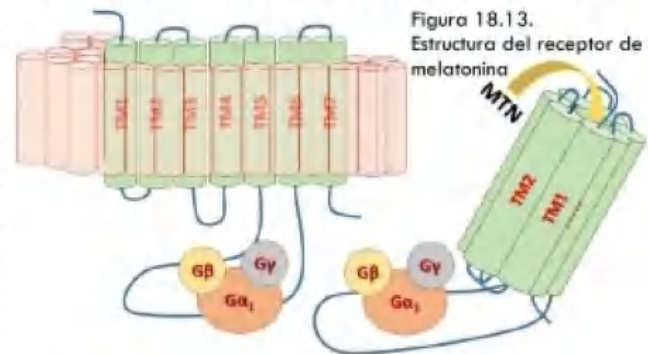


Figura 18.13. Estructura del receptor de melatonina

La melatonina tiene múltiples funciones, actúa como hormona, neuromodulador, modifica la respuesta biológica a las citocinas (Cos & Sanchez-Barcelo, 2000a, 2000b; Kato *et al*, 2005; Kao *et al*, 2012), tiene acciones sobre el cerebro; sistema inmune, gastrointestinal, cardiovascular, renal, óseo y endocrino, además actúa como oncostático (Sigurdardottir *et al*, 2014) y como molécula anti-envejecimiento (Reppert, 1997; Sanchez-Barcelo *et al*, 2003, 2005; Slominski *et al*, 2008; Leja-Szpak *et al*, 2010; Cielinski *et al*, 2011; Anderson & Maes, 2014; Cos *et al*, 2014; Rybka *et al*, 2014; Sadowska-Bartosz & Bartosz, 2014; Tosini *et al*, 2014; Wang *et al*, 2014b), también, localmente, regula la resolución de la inflamación (Trivedi & Kumar, 2014) pero quizá la más estudiada es su función en la regulación de los ciclos circadianos (Arendt, 2000).

Tabla 18.20.: Estructuras donde se expresan los receptores de melatonina.

Tejidos periféricos	Glándulas mamarias Hígado Ovarios Piel Próstata Riñones Sistema inmune Tracto gastrointestinal Vasos sanguíneos Vejiga
SNC	Área tegmental ventral Células ganglionares y amácrinas Corteza cerebelosa Corteza prefrontal Ganglios basales Hipocampo Núcleo accumbens Núcleos horizontales de la retina Núcleo supraquiasmático Substancia nigra

Fuente: Lai *et al*, 2014

El sistema circadiano, en los mamíferos, se halla integrado por 3 componentes: (1) los ojos, (2) el sistema hipotalámico –núcleo supraquiasmático-, y (3) la glándula pineal. El SNC alberga el oscilador endógeno a las condiciones ambientales de iluminación a través de los impulsos que le llegan de la retina. Estos impulsos viajan a través del SNC hacia la glándula pineal que codifica la síntesis de melatonina, el mensajero hormonal de la oscuridad.

El ritmo circadiano de la secreción de melatonina es generado por el "reloj" en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y sincronizado en un período de 24 hrs (Arendt, 2000).

La mayoría de las acciones de la melatonina se hallan mediadas por dos tipos de receptores, los receptores de melatonina son receptores acoplados a proteína G cuyo ligando es la melatonina (Reppert *et al*, 1996;

Slominski *et al*, 2013; Anderson & Maes, 2014; Sugden *et al*, 2014). A la fecha en mamíferos se han identificado dos tipos principales de receptor de melatonina MT1 (también conocido como Mel1a) es codificado por el gen *MTNR1A* y MT2 (también conocido como Mel1b) codificado por el gen *MTNR1B* (Romijn, 1978; Drugbank, 2014); en anfibios y aves se ha identificado un receptor adicional MT3 (también conocido como Mel1c) (Armstrong & Redman, 1991).

Los receptores MT1 se localizan predominantemente en la pars tuberalis de la glándula pituitaria y en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo; mientras los receptores MT2 se localizan predominantemente en la retina.

A. MELATONINA

La melatonina es una hormona que se produce en el cerebro, en la glándula pineal, de forma natural, la que se usa como medicamento es sintetizada en laboratorios.

Esta hormona ayuda a regular el ciclo de sueño-despertar. Se une a los receptores MT1 y MT2 y desencadena una cascada de señales con varios efectos en todo el cuerpo (Siok *et al*, 2009).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

La absorción y biodisponibilidad de la melatonina administrada por vía oral varía con la edad. No circula unida a las proteínas plasmáticas. La hormona normalmente es producida en la glándula pineal y liberada a la circulación. Es metabolizada en el hígado a al menos 14 metabolitos (identificados en la orina murina).

Tabla 18.21.

Metabolismo y metabolitos de la melatonina (Orestes & Todorovic, 2010).

Melatonina	CYP1A2 CYP1A1 CYP2C19	→	6-hidroximelatonina N-acetilserotonina
		→	5-Metoxitriptamina
6-hidroximelatonina		→	6-hidroximelatonin sulfato
	UDP-glucuronosiltransferasa	→	6-hidroximelatonin glucorónido
N-acetilserotonina		→	N-acetilserotonina sulfato
	UDP-glucuronosiltransferasa	→	N-acetilserotonina glucorónido
5-Metoxitriptamina		→	Pinolina Bufotenina
Bufotenina		→	N,N-dimetiltriptamina

Metabolitos identificados en orina de rata:

- 1A) 6-hidroximelatonina
- 2-oxamelatonina
- 3-hidroximelatonina
- 5-hidroxilindol-3-acetaldehído
- 6-hidroximelatonina cíclica
- 6-hidroximelatonina glucorónido (65-88% de los metabolitos urinarios)
- 6-hidroximelatonina sulfato
- Di-hidroximelatonina
- Melatonina cíclica
- Melatonina glucorónido
- N-acetilserotonina glucorónido cíclico
- N-acetilserotonina glucorónido
- N-acetilserotonina sulfato

temperatura corporal en el envejecimiento, síndrome de fatiga crónica, síndrome de piernas inquietas, trastornos cardiovasculares, trastornos convulsivos, trastornos de la conducta durante el sueño REM, trastornos del sueño del ritmo circadiano en personas con o sin problemas visuales, tratamiento del cáncer (Drugbank, 2014).



Estudios clínicos post-marketing con melatonina en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Aunque en la literatura se encuentran múltiples indicaciones para el uso de melatonina en realidad, en la mayor parte de indicaciones la evidencia es débil o marginal, cuando no contradictoria.

Las indicaciones que cuentan con una evidencia científica más fuerte incluyen: Aumentar el sueño en personas saludables, insomnio en niños, insomnio en el anciano, jet lag, síndrome de fase retrasada de sueño, fase de sueño de no 24 hrs, trastornos del sueño en personas con trastornos mentales, de la conducta o del desarrollo (Cutando *et al*, 2014).

Las indicaciones cuya evidencia científica que apoya su uso no es muy clara incluyen: anti-inflamatorio, cefaleas, declinamiento cognitivo, degeneración macular relacionada con la edad, delirium, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibromialgia, glaucoma, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, regulación de la

Aunque varios estudios sugieren que la melatonina podría tener una aplicación útil en el tratamiento de las convulsiones (Beck-Friis *et al*, 1984, 1985; Maurizi, 1984; Yamamoto & Tang, 1996; Lapin *et al*, 1998; Peled *et al*, 2001; Srivastava *et al*, 2002; Cos & Sanchez-Barcelo, 2010), un estudio publicado recientemente encontró elevación significativa de los niveles de melatonina en la saliva (medidos a las 6 am) de pacientes con convulsiones diurnas, lo cual podría sugerir un efecto pro-convulsivo de esta hormona (Lagneux *et al*, 2000).

Se ha sugerido que la melatonina podría utilizarse como profiláctico y parte del tratamiento del cáncer de mama (Sandyk *et al*, 1992; Bartsch *et al*, 1993, 2002; Maestroni & Conti, 1993; Kiefer *et al*, 2002; Nowfar *et al*, 2002; Ansimov *et al*, 2003; Slominski *et al*, 2008), incluso se ha establecido que la melatonina inhibe la proliferación del receptor alfa de estrógenos (alfa ER)-positivo línea celular MCF-7 de cáncer de mama, además la combinación de melatonina con ácido retinoico, no sólo inhibe la proliferación sino que además induce la apoptosis de las células MCF-7 cuando se usan en un régimen secuencial de melatonina seguida 24 hrs después por ácido trans-retinoico (Kaneko *et al*, 2000; Herxheimer & Petrie, 2001). Si bien estos resultados son alentadores, hace falta estudios que proporcionen evidencia adicional que apoye este uso.

También se ha estudiado con buenos resultados en el tratamiento de la reperfusión de una lesión cardíaca postisquémica (Chang & Lu, 2009; Alstadhaug *et al*, 2010).

Se ha señalado que el tratamiento con melatonina podría ser de utilidad en el tratamiento de niños institucionalizados y niños con severos trastornos del aprendizaje (Lee *et al*, 2014).

En diferentes estudios, la melatonina ha demostrado ser efectiva en la prevención y tratamiento del Jet Lag (Cardinali *et al*, 2002; Fallah *et al*, 2014).

La Melatonina se ha utilizado como tratamiento coadyuvante del síndrome de intestino irritable (Kunz & Mahlberg, 2010) aunque la existencia de datos al respecto es bastante limitada.

Un estudio en 48 sujetos de 18 a 65 años de edad trató de evaluar el uso de melatonina de acción prolongada como preventivo de la migraña, pero no encontró ninguna diferencia en la reducción de la frecuencia de los ataques al compararlo con placebo (Al-Aama *et al*, 2011). Sin embargo un estudio reciente en niños, diseñado con el propósito de evaluar la seguridad y eficacia de la administración de melatonina en la profilaxis de la migraña en niños, concluyó que la melatonina podría considerarse como un efectivo —y sin efectos colaterales que amenacen la vida— recurso terapéutico en la profilaxis de la migraña en niños (Hussain *et al*, 2011).

Un estudio de revisión para evaluar la seguridad y eficacia de uso de melatonina en el tratamiento del insomnio en pacientes pediátricos con trastorno por déficit de atención e hiperactividad, reporta que la melatonina es bien tolerada y una opción terapéutica eficaz en pacientes pediátricos con insomnio crónico y déficit de atención e hiperactividad (Eck-Enriquez *et al*, 2000).

Estudios recientes sugieren que la melatonina podría ser una herramienta útil en el tratamiento de los trastornos de la conducta del sueño (Sommansson *et al*, 2014).

Tabla 18.23.

Otras indicaciones de la melatonina.

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TRASTORNOS AFECTIVOS. (Brown *et al*, 1985; Regelson & Pierpaoli, 1987; McIntyre *et al*, 1989; Souètre *et al*, 1989; Wehr & Rosenthal, 1989; Karasek & Frasschini, 1991; Ansimov *et al*, 2003; Mayo Clinic Drugs, 2014).

CÁNCER. (Bartsch *et al*, 1981; Kerenyl *et al*, 1990; Blask *et al*, 1991; Coleman & Reiter, 1992; Yi *et al*, 2014; Zhou *et al*, 2014).

CÁNCER DE MAMA. (Maestroni & Conti, 1993; Bartsch *et al*, 1993, 2002; Kaneko *et al*, 2000; Kiefer *et al*, 2002; Nowfar *et al*, 2002; Ansimov *et al*, 2003; Pandi-Perumal *et al*, 2008).

CÁNCER DE PROSTATA Y COLORRECTAL. (Vaughan *et al*, 1972; Sorenson, 1981; Wetterberg, 1983; Bartsch *et al*, 1993, 2002; Kaneko *et al*, 2000; Karasek *et al*, 2002; Kos-Kudla *et al*, 2002; Nowfar *et al*, 2002; Pawlikowsky *et al*, 2002; Rimler *et al*, 2002; Papantoniou *et al*, 2014).

FUNCIÓN ENDOCRINA E INMUNIDAD. (Wehr & Rosenthal, 1989; Cos & Sanchez Barcelo, 2000b; Pawlikowsky *et al*, 2002; Mori *et al*, 1984; Lieberman, 1986; Maestroni *et al*, 1986; Maestroni & Conti, 1989; Petrie *et al*, 1989, 1993; Lissoni *et al*, 1995; Chen & Wei, 2002; Herxheimer & Petrie, 2002; Meyer *et al*, 2002; Moore & Siopes, 2002; Paparrigopoulos, 2002; Skwarlo-Sonta, 2002; Sutherland *et al*, 2002; Juszczak & Stempniak, 2003; Olcese & Beesley, 2014).

TRASTORNOS DEL SUEÑO. (Dahlitz *et al*, 1991; Alvarez *et al*, 1992; Moore & Siopes, 2002; Fallah *et al*, 2014).

INSOMNIO. (Pavel *et al*, 1980; Vollrath *et al*, 1981; Riemann *et al*, 2002; Parry, 2002).

JET LAG. (Lieberman *et al*, 1985; Moore & Siopes, 2002; Sorenson, 1981; Sutherland *et al*, 2002).

NARCOLEPSIA. (Jan *et al*, 1994; Gordon, 2000; Bendz & Scates, 2010).

TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS. (Cardinali *et al*, 2002; Alstadhaug *et al*, 2010; Motta *et al*, 2014).

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 145 pacientes de edad avanzada encontró que la administración de dosis bajas de melatonina durante la noche podría representar un potencial agente protector contra el delirium (Ha *et al*, 2014).

La melatonina se ha usado como coadyuvante del tratamiento de la fibromialgia (Deng *et al*, 2015).

Datos preliminares sugieren que la administración de melatonina mejora marcadamente las funciones de la barrera duodenal, que resulta alterada tras la exposición a etanol (Drugs.com).

Se ha sugerido que la melatonina podría desempeñar un rol como mediador del dolor nocturno del desgarro del manguito rotatorio o en el hombro congelado (Lusardi *et al*, 2000).

El tratamiento con melatonina alivió significativamente la disfunción motora y la pérdida neuronal inducida por el exceso de manganeso (MedLine Plus, 2014).

Contraindicaciones y precauciones para el uso de melatonina.

No se debe conducir u operar maquinaria al menos 5 horas después de haber tomado melatonina.

La melatonina puede incrementar los niveles de azúcar en pacientes diabéticos, por lo que en los pacientes diabéticos tratados con melatonina debe monitorizarse los niveles de azúcar en sangre.

Debe evitarse el uso de melatonina en personas bajo tratamiento por hipertensión arterial porque puede elevar la presión arterial.

La melatonina puede interferir con la ovulación, dificultando la posibilidad de un embarazo.

No se ha establecido la seguridad de melatonina en el embarazo, por lo tanto su uso en la gestación debe evitarse. Tampoco existe información que garantice la seguir de su uso durante la lactancia, por lo que también debe evitarse.

Melatonina no debe utilizarse en niños debido a sus efectos sobre otras hormonas lo que podría interferir con el desarrollo en la adolescencia.

Aunque existe alguna evidencia de que la melatonina administrada antes de acostarse podría reducir el número y duración de las convulsiones, sobre todo en niños con epilepsia, debe utilizarse con precaución dado que en algunos pacientes la melatonina puede empeorar los síntomas depresivos, además puede incrementar el riesgo de convulsiones.

Efectos adversos

Por diversas razones, muchos de los efectos adversos no son reportados (Altun & Ugur-Altun, 2007).

Se han reportado varios efectos adversos entre las personas tratadas con melatonina: cefalea, sensación de depresión, somnolencia diurna, calambres estomacales e irritabilidad, cambios en los patrones de sueño y reacciones alérgicas severas, confusión, depresión, taquicardia e hipotermia (Reiter *et al*, 2014).

La melatonina puede interferir con la ovulación, dificultando la posibilidad de un embarazo.

Las dosis elevadas de melatonina pueden elevar la presión intraocular y el riesgo de glaucoma (Maurizi, 1984).

Si bien existen varios estudios que documentan un efecto benéfico de la melatonina en la depresión, debe utilizarse con precaución pues en algunos pacientes, la melatonina puede empeorar los síntomas depresivos.

La melatonina puede incrementar la presión arterial, por lo que debe evitarse su uso en hipertensos.

La melatonina puede elevar los niveles de azúcar en sangre. Existe desacuerdo sobre el efecto de melatonina sobre la glucemia, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes diabéticos (Reiter *et al*, 2014).

Interacciones farmacológicas

La melatonina estimula el sistema inmune, lo cual podría ser un inconveniente en personas tratadas con inmunosupresores (Kohsaka *et al*, 2011).

Melatonina interactúa con nifedipina y puede incrementar la presión arterial en pacientes controlados con este fármaco (Kohsaka *et al*, 2011).

La cafeína podría disminuir los niveles de melatonina en el cuerpo, disminuyendo la efectividad de los suplementos de melatonina (Kohsaka *et al*, 2011).

La melatonina no debe utilizarse en combinación con barbitúricos, hipnóticos benzodiazepínicos o no benzodiazepínicos pues se potencia el efecto sedativo (Pandi-Perumal *et al*, 2011).

La melatonina disminuye la velocidad de retracción del coágulo, el uso combinado con antiplaquetarios o anticoagulantes podría generar problemas de sangrado (Kohsaka *et al*, 2011).

La fluvoxamina incrementa la tasa de absorción de melatonina, lo que podría incrementar los efectos adversos (Kohsaka *et al*, 2011).

El cuerpo sintetiza melatonina y los medicamentos anticoncepcionales podrían incrementar la síntesis endógena de melatonina, la ingesta de melatonina exógena podría elevar los niveles séricos de melatonina y conducir a eventos adversos (Kohsaka *et al*, 2011).

También se han descrito interacciones farmacológicas con verapamil, nifedipina (Kohsaka *et al*, 2011).

B. RAMELTEON

El ramelteón —(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahidro-2H-indeno[5,4-b]furano-8-yl)etilo]propionamida— es una molécula tricíclica sintética, análogo de la melatonina que actúa como agonista de la misma sobre sus receptores. Es hipnótico y cronobiótico; es una alternativa completamente diferente para el tratamiento del insomnio ya que se basa únicamente en la vía del metabolismo de la melatonina y no interfiere en la vía del GABA (Buysse *et al*, 2005; Laustsen, 2005; Miyamoto, 2009).

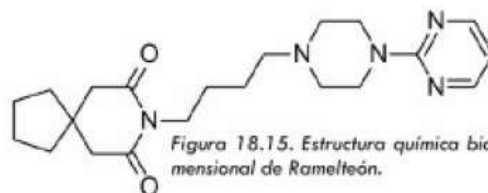


Figura 18.15. Estructura química bidimensional de Ramelteón.

Ramelteón actúa específicamente en los receptores de melatonina MT1 y MT2, no se ha descubierto ninguna afinidad de relevancia clínica por otro receptor (Pavel *et al*, 1980; Foster *et al*, 2004; Roth *et al*, 2005a, 2006; Wurtman, 2006; Rozarem, 2014). Presenta baja afinidad por los receptores de serotonina 5-HT1A, lo cual parece ser clínicamente irrelevante (Roth *et al*, 2005a). Ambos receptores de melatonina MT1 y MT2 contribuyen al mantenimiento del ciclo circadiano, en base al ciclo normal de sueño-vigilia (Foster *et al*, 2004).

Este fármaco es el primer agonista de los receptores de melatonina que fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en el año 2005 para el tratamiento del insomnio que es caracterizado por la dificultad para conciliar el sueño, en Europa se retiró del mercado en el año 2008 (Roth *et al*, 2005a). La principal diferencia entre esta molécula y las benzodiazepinas así como los hipnóticos no benzodiazepínicos es que no ha sido asignada como un fármaco programado por la "U.S Drug Enforcement Agency" por el bajo potencial de abuso que presenta el fármaco (Laustsen, 2005).

Descripción.

Es el primer agonista de melatonina que fue aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del insomnio en adultos con dificultad para conciliar el sueño en el 2005 (Karim *et al*, 2006).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Este medicamento parece promover la mejoría en el patrón de sueño a través de la regulación del ciclo sueño – vigilia más que por un efecto depresor generalizado sobre el sistema nervioso central (Roth *et al*, 2005a). Los cambios que induce en la arquitectura del sueño son leves, incrementa levemente el estadio 1 e induce una disminución mínima en los estadios 3/4 (Miyamoto, 2009).

El ramelteon se metaboliza en 4 metabolitos M-I, M-II, M-III y M-IV, de los cuales el segundo se elimina lentamente, de allí que la vida media del fármaco sea aproximadamente de 5 horas (Roth *et al*, 2006).

Insomnio transitorio e insomnio crónico, esquemas de tratamiento de pequeños, jóvenes y adultos: se estudio una gran variedad de dosis desde 4 hasta 64 mg/día, luego de lo cual se llego a la conclusión que la dosis más recomendable es de 8mg/día, esta descrito que una dosis mayor a 8 mg/día no induce mejoras ni incrementa el efecto del medicamento sobre el patrón de sueño (Roth *et al*, 2005a). Se ha demostrado su eficacia y seguridad en adultos japoneses con dosis de 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg, sin embargo se demostró que la dosis de 8 mg/día es eficaz para la inducción del sueño en equilibrio con la tolerancia del fármaco (Miyamoto, 2009).

Este fármaco no desarrolla tolerancia luego del tratamiento, así mismo no se han reportado síntomas de abstinencia ni insomnio de rebote tras el abandono de tratamiento (Wessell & Weart, 2005; Erman *et al*, 2006; Nishiyama *et al*, 2014). Existe poca información sobre síntomas de resaca, abstinencia e insomnio de rebote al omitir el fármaco o abandonar tratamiento repentinamente, sin embargo estos datos indican que dichos síntomas se presentan en pocos pacientes (Drugs.com; Lusardi *et al*, 2000). Se ha reportado en múltiples estudios que no presenta potencial de abuso y si este existe es sumamente bajo, así mismo por sus propiedades y mecanismo de acción no tiene riesgos de adicción (Rozerem, 2014).

El ramelteon es un fármaco de absorción rápida, por lo que alcanza su concentración sérica máxima en 0.5 a 1.5 horas, el 82% del fármaco se une a proteínas del plasma y 70% del mismo se una a la albumina del plasma, su vida media en la circulación varía entre 1 a 2 horas (Roth *et al*, 2005a; Mets *et al*, 2010).

La absorción del ramelteon es de aproximadamente 84% cuando se consume por vía oral, sin embargo debido a su metabolismo y la captación de los tejidos su biodisponibilidad es únicamente de 1.8%, este fármaco es rápidamente absorbido por los tejidos al ingresar al organismo por su alta lipofilidad (Roth *et al*, 2005a).

El ramelteon acelera la inducción del sueño, actuando sobre el interruptor del sueño del hipotálamo, en el núcleo supraquiasmático hipocampal (SCN) (Roth *et al*, 2005a). Se cree que el uso prolongado de ramelteon, puede desensibilizar los receptores de melatonina del SCN (Roth *et al*, 2005a).

Es metabolizado por la enzima monooxigenasa P450, principalmente a través de las isoenzimas CYP1A2, y en menor grado CYP2C y CYP3A4 (Roth *et al*, 2005a). El Ramelteón es primariamente metabolizado a su metabolito activo M-II, el cual contribuye significativamente al efecto hipnótico del Rameolteón, ya que posee una vida media más larga y mayor exposición sistémica que el Ramelteón (Ricardson *et al*, 2008).

El ramelton se elimina lentamente, pero a una velocidad en que logra evitar la acumulación en la (Roth *et al*, 2005a). Menos del 0.1% del fármaco se excreta sin ser metabolizado, 84% se excreta en orina y 4% en heces, alcanzando una eliminación completa en aproximadamente 96 horas (Deng *et al*, 2015).

Estudios clínicos post-marketing con ramelteón en trastornos del sueño y otras alteraciones.

Dentro de sus indicaciones se encuentran algunas alteraciones del ritmo circadiano como jet lag, turnos de trabajo nocturnos, insomnio; sin embargo este medicamento debe utilizarse únicamente para tratamientos cortos (Roth *et al*, 2005a).

Se considera una buena opción terapéutica para inducir el sueño en aquellos pacientes que tienen dificultad para conciliar el sueño, así como en aquellos pacientes que padecen insomnio crónico primario (Foster *et al*, 2004; Asano *et al*, 2014; Kewabe *et al*, 2014).

El síndrome de la fase retrasada del sueño, trastorno del ciclo circadiano, que se caracteriza por la dificultad crónica para conciliar el sueño, en el cual la fase de sueño puede retrasarse desde 2 hasta 4 horas, secundario a un cambio del patrón de la melatonina endógena (Roth *et al*, 2005a). Sin embargo se ha reportado que en estos casos la administración de 1, 2, 4 u 8 mg/día puede producir un buen resultado, siempre debe individualizarse cada caso, dependiendo la circunstancia en algunos casos es más recomendable utilizar 5 mg de melatonina (Nomura *et al*, 2013).

En pacientes japoneses se ha reportado que el ramelteon en dosis de 8 mg y 32 mg reduce significativamente el tiempo para lograr conciliar el sueño en pacientes para quienes este es su problema, se indica una relación directa entre dosis respuesta (Sigurdardottir *et al*, 2014).

Evidencia reciente sugiere que ramelteón podría ser un tratamiento efectivo para el insomnio y los síntomas conductuales en niños autistas (Furuya *et al*, 2012; Kuriyama *et al*, 2014). También existen reportes aislados de pacientes con trastorno de conducta durante el sueño REM tratados con ramelteón (Ohta *et al*, 2013).

Un reciente meta-análisis y revisión sistemática, conducido por Kuriyama y cols., para explorar el uso de ramelteón en el tratamiento del insomnio en adultos, encontró que el uso a corto plazo de ramelteón se asoció con mejoría en algunos parámetros del sueño (latencia de la persistencia de sueño, eficiencia del sueño y tiempo total de sueño), pero el impacto clínico de los mismos fue pequeño (Chakraborti *et al*, 2014).

Se ha encontrado que ramelteón es efectivo para prevenir el delirium en pacientes ancianos medicados, cuando se le compara con placebo, además ramelteón es bien tolerado (Kasanuki *et al*, 2013; Tsuda *et al*, 2013; Hatta *et al*, 2014; Howland, 2014; Moradey-Romero & Fass, 2014). Incluso se ha reportado un caso de tratamiento exitoso del delirium en un paciente anciano en el que se cambió de risperidona a ramelteón (Asano *et al*, 2013).

Recientemente se ha ensayado el ramelteón con buenos resultados en el dolor torácico funcional, una vez se ha descartado el reflujo gastroesofágico y las causas cardíacas del mismo (Shimizu *et al*, 2013).

Aunque algunos autores han reportado la efectividad del uso de ramelteón en el tratamiento de las alucinaciones visuales en la demencia con cuerpos de Lewy (Miyamoto *et al*, 2013), y en los síntomas psicológicos y conductuales refractarios de la demencia de la enfermedad de Alzheimer (Norris *et al*, 2013), un interesante meta-análisis conducido por McCleery *et al* y publicado recientemente, exploró las posibilidades terapéuticas para los trastornos del sueño en pacientes con enfermedad de Alzheimer, y no encontró ninguna evidencia del efecto de ramelteón en el sueño de pacientes con demencia leve a moderada debida a enfermedad de Alzheimer (Calandre *et al*, 2011).

Se ha sugerido que ramelteón posee un efecto anti-inflamatorio sistémico, mejora los trastornos del sueño y los síntomas del tracto urinario (Obach & Ryder, 2010).

Estudios preliminares muestran la eficacia y seguridad de ramelteón para el tratamiento de los trastornos del sueño en niños y adultos jóvenes severamente discapacitados (Fourman & Robert Meyer, 2013).

Un interesante estudio doble ciego controlado con placebo en 83 pacientes bipolares eutímicos mostró la eficacia de ramelteón en el tratamiento del insomnio y un efecto estabilizado del estado de ánimo (Sakurai *et al*, 1998), vale la pena aclarar que la duración del estudio (1 semana) no es suficiente para evaluar el efecto estabilizador en este tipo de pacientes, sin embargo las alteraciones del sueño en pacientes bipolares es una de las manifestaciones más frecuentes por lo que su efecto sobre el insomnio sí es algo que merece ser considerado.

Contraindicaciones y precauciones para el uso de Ramelteón

Se han reportado interacciones medicamentosas, por lo tanto los fármacos que se mencionan a continuación no son recomendables cuando el paciente se encuentra en tratamiento con ramelteon (Karim *et al*, 2006):

- Fluvoxamina
- Ciprofloxacina
- Mexiletina
- Norfloxacina
- Tacrina
- Zileutona

En el caso de la fluvoxamina, se ha demostrado que incrementa 100 veces la concentración del ramelteon en plasma [570]. Cuando se combina con un inhibidor de la CYP2C9 como el fluconazol y de la isoenzima CYP3A4 como el ketoconazol también se han observado incrementos en la concentración de este fármaco, sin embargo llama la atención que otros medicamento metabolizados por la enzima citocromo P450 no provocan ningún cambio (Roth *et al*, 2005a). Por otro lado los inductores de la CYP como la rifampicina disminuyen considerablemente los niveles del ramelteon y su metabolito M-II en sangre, por lo tanto deben evitarse para alcanzar una eficacia máxima del fármaco (Roth *et al*, 2005a, Karim *et al*, 2006).

De igual manera se ha advertido el riesgo de combinar este medicamento con alcohol y alimentación alta en grasas o grasas saturadas, de igual manera en pacientes con insuficiencia renal y hepática, pacientes embarazadas (Roth *et al*, 2005a, Karim *et al*, 2006).

Efectos adversos

Dentro de los pocos efectos adversos que se mencionan a continuación, el más frecuente es la somnolencia, esta se presenta para una dosis de 8 mg/día con una incidencia similar a la inducida por el placebo y puede incrementarse dependiendo de la dosis (Miyamoto, 2009). La mayoría de estudios, indican que la frecuencia de efectos secundarios inducidos por el ramelteon es similar a los inducidos por algún placebo, sin embargo los más frecuentes son cefalea, somnolencia, vértigo, odinofagia (Roth *et al*, 2006).

Se ha reportado hepatitis autoinmune asociada al uso de Ramelteón (Fourman & Robert Meyer, 2013).

C. AGOMELATINA

Agomelatina es un antidepresivo melatoninérgico que estructuralmente se encuentra estrechamente relacionado con la melatonina. Es un potente agonista de los receptores de melatonina y agonista de los receptores 5-HT2C (Arendt & Rajaratnam, 2008; De Berardis *et al*, 2013).

Agomelatina N-[2-(7-metoxinaftalen-1-il)etil]acetamida fue desarrollado por Les Laboratoires Servier para el tratamiento de la depresión. Su estructura fue descrita por primera vez en 1992, entre una serie de análogos sintéticos de la melatonina (De Berardis *et al*, 2013).

En el 2005 Servier sometió el producto a la aprobación de la EMEA; pero el 27 de julio de 2006, el Comité de productos Médicos para Uso Humano (CHMP) de la EMEA recomendó rechazar la autorización de marketing de agomelatina de 25 mg, porque los estudios a largo plazo no mostraban que fuera efectiva no haber suficiente evidencia de su eficacia y los estudios a corto plazo, aunque mostraban efecto no permitían llegar a conclusiones (Drugbank, 2014; EMA, 2006), ese mismo año Servier vendió los derechos de agomelatina a la estadounidense Novartis (EMA, 2014a). En el 2009, se obtuvo la aprobación de la EMA para la comercialización de la droga (EMA, 2014b).

Propiedades farmacológicas, farmacocinética y farmacodinámica.

Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de síndrome de fase retrasada del sueño y en otras alteraciones del ritmo circadiano (De Berardis *et al*, 2013; EMA, 2014a). Se ha descrito que el efecto sincronizador de los ritmos circadianos de este fármaco se relaciona con su acción a nivel de la melatonina, hormona encargada de controlar el ritmo circadiano así como el reloj biológico del sueño y despertar de cada persona, proceso que se lleva a cabo en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, de

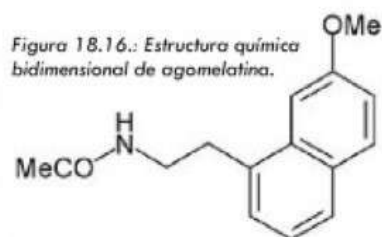


Figura 18.16.: Estructura química bidimensional de agomelatina.

Tabla 18.23.	Fórmula molecular	C15H17NO2
Propiedades farmacocinéticas de agomelatina (Le Ystrat & Gorwood, 2008; Dridi <i>et al</i> , 2014).	Biodisponibilidad	80%
	Unión a proteínas	95%
	Biotransformación	CYP1A2 (90%), CYP2CP, CYP2C19
	Vida media	1 – 2 hrs
	Aclaramiento	1,100 mL/min
	Excreción	80% renal
	Categoría de riesgo en el embarazo	B1

igual manera acelera la sincronización del ritmo circadiano facilitando las actividades del sistema locomotor (Arendt, 2005; Drugbank, 2014; EMA, 2014a). Agomelatina también ha demostrado efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (Dridi *et al*, 2014).

Agomelatina es agonista de los receptores MT1 y MT2, y antagonista del receptor 5HT2C (Audinot *et al*, 2003; Dridi *et al*, 2014). Aunque agomelatina incrementa la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza cerebral frontal, no ha mostrado tener efecto significativo sobre la recaptura de monoaminas, ni muestra afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , receptores histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos o benzodiazepínicos (Millan *et al*, 2003; Dridi *et al*, 2014; EMA, 2014a).

La afinidad y capacidad de unión de la molécula de la agomelatina por los receptores MT1 y MT2, es muy similar a la melatonina; la eficacia de los medicamentos antidepresivos está estrechamente relacionada con la secreción de melatonina por los mecanismos monoaminérgicos (Mitchell & Weinschenker, 2009).

Dentro de sus principales características está la combinación entre la acción como un cronobiotico (como el ramelton) y un fármaco antidepresivo (como la mirtazapina) (Quera Salva & Hartley, 2012). Este actúa en la regulación de los ciclos circadianos, los cuales se encuentran característicamente alterados en el trastorno de depresión mayor (Lemoine *et al*, 2007).

Se ha sugerido que el mecanismo de acción de este fármaco no tiene relación con cambios adrenocorticales a nivel del eje hipotálamo/hipofisario, ya que existe evidencia que indica que agomelatina no altera de forma significativa la concentración de hormonas suprarrenales como la hormona adrenocorticotrópica, vasopresina o la hormona liberadora de corticotropina (EMA, 2014a).

La eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión fueron estudiadas en un programa clínico que incluyó 7,900 pacientes tratados con agomelatina (Dridi *et al*, 2014).

Agomelatina se absorbe rápidamente (> 80% de la dosis administrada) (Dridi *et al*, 2014). Su biodisponibilidad absoluta es baja (<5%) y esta se incrementa con la ingesta de anticonceptivos orales, se ve afectada en aquellos pacientes que consumen tabaco y no se altera por la ingesta de ningún alimento.

La agomelatina alcanza su concentración máxima entre 1 y 2 horas posterior a su administración. Se une a las proteínas plasmáticas en un 95%.

Este fármaco es metabolizado a nivel hepático, a través de la enzima citocromo P450 principalmente por la isoenzima CYP1A1 y 1A2, en aproximadamente un 90%, y se estima que el 10% restante del metabolismo del fármaco está a cargo de las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 (Dolder *et al*, 2008; EMA, 2008). La principal vía de eliminación de este medicamento es renal, en un 80%, el tiempo de vida media es de 1 a 2 horas.

Efectos adversos

La agomelatina es un fármaco relativamente libre de efectos secundarios, incluyendo dentro de ellos la somnolencia posterior al despertar así como la impotencia sexual y ganancia de peso que se presenta con otros fármacos sedantes y antidepresivos (Spinazzi *et al*, 2006; Lemoine *et al*, 2007).

No es un fármaco adictivo, ni se han reportado efectos de rebote al suspender el consumo del mismo (Spinazzi *et al* 2006).

Dentro de los pocos efectos secundarios que suelen asociarse a la agomelatina se encuentran cefalea, náusea, diarrea, boca seca, estreñimiento y faringitis (Lemoine *et al*, 2007).

En algunos pacientes puede ocasionar incremento de transaminasas, en dosis de 50 mg/día, por lo que está indicado realizar pruebas de función hepática cada 6 semanas (Spinazzi *et al* 2006).

Contraindicaciones

Insuficiencia hepática (Spinazzi *et al*, 2006). Uso combinado con inhibidores del CYP1A2, ya que puede incrementar las concentraciones del fármaco (por ejemplo ciprofloxacino y fluvoxamina) (Lemoine *et al*, 2007).

Intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o mal absorción de glucosa o galactosa.

4. Antagonistas del receptor de Orexina

Sakurai *et al* [569, 587] y de Lecea *et al* [583] identificaron el sistema orexina/hipocretina en 1998, a partir de entonces el conocimiento de dicho sistema ha crecido abarcando diferentes procesos sueño/despertar, adicciones, alimentación, dolor y ansiedad (Sakurai *et al*, 1998; Spinazzi *et al*, 2006; Lemoine *et al*, 2007; Dugovic *et al*, 2009; Gatfield *et al*, 2010; Scammell & Winrow, 2011; De Berardis *et al*, 2013).

Los péptidos orexínicos pertenecen a una familia de neuropéptidos que son producidos por un grupo de neuronas en el hipotálamo que rodean el fornix y se extienden a lo largo del hipotálamo lateral (Bourgin *et al*, 2000; Liu *et al*, 2002).

La orexina y sus receptores se expresan en el núcleo paraventricular del hipotálamo y la eminencia mediana y los receptores de orexina en los corticotropes de la pituitaria, corteza adrenal y médula (Hagan *et al*, 1999).

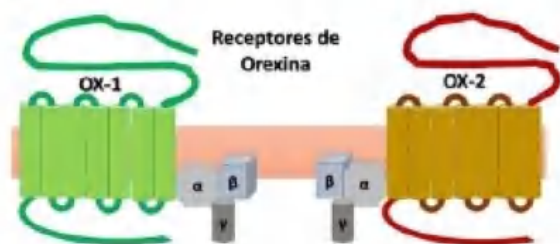


Figura 18.17. Receptores de orexina/hipocretina.

Los receptores de orexina son conocidos también como receptores de hipocretina, son receptores acoplados a proteína G que se unen a la orexina, una hormona neuropéptica.

Existen dos tipos de receptor de orexina OX1 (codificado por el gen *HCRTR1*) y OX2 (codificado por el gen *HCRTR2*) (Bourgin *et al*, 2000).

Las orexinas despolarizan a la neurona e incrementan la excitabilidad y la tasa de disparo por varios minutos [594-597]. El cerebro humano contiene entre 50,000 y 80,000 neuronas productoras de orexina con proyecciones que llegan a muchas regiones cerebrales (Brisbare-Roch *et al*, 2007; Roecker & Coleman, 2008; Wolfson, 2009).

Las orexinas despolarizan a la neurona e incrementan la excitabilidad y la tasa de disparo por varios minutos

En el ciclo sueño/vigilia de los mamíferos, las orexinas juegan un rol muy importante en el mantenimiento de la vigilia (Hagan *et al*, 1999; Malherbe *et al*, 2009). El déficit permanente de la función orexinérgica se ha asociado con la narcolepsia en humanos (Spinazzi *et al*, 2006). El estado de vigilia inducido por orexina es ampliamente mediado por el sistema histaminérgico a través de los receptores OX2 y OX1 (Bourgin *et al*, 2000).

El conocimiento de las funciones fisiológicas de la orexina ha llevado al desarrollo de moléculas antagonistas de los receptores de orexina como inductores del sueño (Hagan *et al*, 1999).

A. ALMOREXANT

Almorexant — (2R)-2-[[[1S]-6,7-dimetoxi-1-{2-[4-(trifluorometil)fenil]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-N-metil-2-feniletanamida— es un antagonista dual de los receptores de orexina OX1 y OX2.

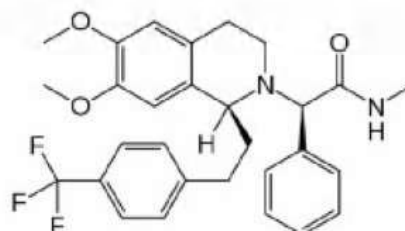


Figura 18.18. Estructura química bidimensional del almorexant.

Esta molécula fue desarrollada por las compañías farmacéuticas Actelion y GlaxoSmithKline para el tratamiento del insomnio en 2007 (Cox *et al*, 2010; Neubauer, 2010).

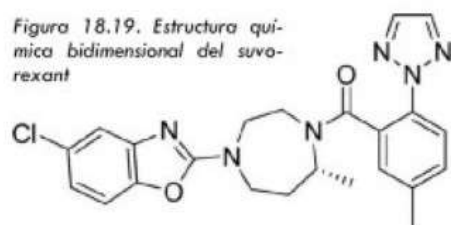
Estudios clínicos y preclínicos han demostrado que almorexant es un eficaz promotor del sueño en humanos que no modifica la arquitectura del mismo.

Almorexant se une a un único sitio saturable en los receptores OX1 y OX2 con alta afinidad (Hagan *et al*, 1999).

De acuerdo a Neubauer, almorexant es el primero de los compuestos que promueven y estabilizan el despertar cuyo mecanismo de acción se enfoca en el sistema de las orexinas, además de desempeñar otras funciones regulatorias (Winrow *et al*, 2011).

La información disponible sobre esta molécula aún es muy limitada.

Figura 18.19. Estructura química bidimensional del suvorexant



Suvorexant

Suvorexant — [(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona— es un potente antagonista dual de los receptores de orexina desarrollado para el tratamiento del insomnio primario (Cox *et al*, 2010; Strotman *et al*, 2011; Mangion *et al*, 2012; Willyard, 2012), desarrollado por Merck.

El suvorexant es una molécula más reciente que el almorexant, por lo cual literatura referente a la misma es aún muy limitada. Hay varios estudios publicados durante el desarrollo de la misma (Herring *et al*, 2012; Mieda & Sakurai, 2013; Sun *et al*, 2013) pero pocos ensayos clínicos controlados (Scammell & Winrow, 2011; EMA, 2014b).

Capítulo 19

Higiene del sueño y Otras opciones terapéuticas

Profa. Dra.
Luz Eleonora Vega Zeissig¹

¹. HUMANA. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional
Jefe. Depto. Neurofisiología
7°. C "A" 1-62, Z10
Guatemala



eleoshyrah@yahoo.com

INTRODUCCION:

La higiene del sueño se refiere a las prácticas y factores ambientales que pueden beneficiar al paciente para mantener una buena calidad y cantidad de sueño, y los efectos que ciertos hábitos y sustancias que se ingieren antes de dormir, tienen sobre la conducción homeostática del sueño y el ciclo circadiano (Ramos Platón; Saeedi *et al*, 2014).

El sueño de una persona puede verse beneficiado al seguir ciertas recomendaciones sobre hábitos y estilos de vida en los que se toma en cuenta el ambiente en que se duerme, el manejo adecuado del stress, la regularidad del horario, la organización de las actividades diarias, la dieta, el uso de fármacos y otras sustancias (Ramos Platón).

Es necesario, sin embargo, tomar en cuenta que la prevención de los trastornos de sueño debe dirigirse a evitar los factores etiológicos, por lo que un diagnóstico preciso del tipo de trastorno de sueño que el paciente presenta y/o las causas o factores que potencialmente pueden provocarlos, se hacen imprescindibles (Ramos Platón).

La posibilidad de prevenir los trastornos del sueño varía según el tipo de trastorno de que se trate. Algunos trastornos como las hipersomnias idiopáticas y otros trastornos genéticos no son modificables, sin embargo otros como las apneas obstructivas del sueño pueden verse beneficiadas de algunas recomendaciones en el estilo de vida y la higiene del sueño (Ramos Platón).

Las medidas de higiene del sueño se basan en el conocimiento que se tiene acerca de la fisiología y farmacología del sueño. Muchos estudios han demostrado que la educación en programas de entrenamiento de higiene del sueño promueven el buen dormir, aportando herramientas que ayudan a tener una buena calidad de sueño y a reducir los despertares nocturnos (Saeedi *et al*, 2014).

Estas medidas son efectivas incluso en pacientes que presentan comorbilidades médicas y psiquiátricas y en muchos casos su efectividad es comparable con los efectos obtenidos de la farmacoterapia (Luca *et al*, 2013).

La farmacoterapia, por otro lado, si bien puede ser beneficiosa y aceptada por muchas personas, a largo plazo puede producir tolerancia, dependencia e insomnio de rebote al discontinuarla, y aún más, el uso de medicamentos para insomnio se ha asociado fuertemente con un incremento en el riesgo de necesitar una pensión por discapacidad y pueden no ser una opción adecuada debido a interacciones con otros medicamentos o en aquellas personas con antecedentes de abuso de sustancias (Morin *et al*, 1994; Tu *et al*, 2012; Jansson *et al*, 2013).

Algunos pacientes utilizan medicamentos que pueden empeorar sus trastornos de sueño, ya que algunos fármacos modifican los niveles de neurotransmisores en el sistema nervioso central, tales como los anti-depresivos, narcóticos o barbitúricos. La supresión de algunos medicamentos también puede causar problemas tales como pesadillas intensas al discontinuar los barbitúricos, etanol y benzodiazepinas. Estos, además pueden asociarse a mayor riesgo de tener accidentes (Tu *et al*, 2012).

El costo de los medicamentos utilizados para el sueño debe tomarse en consideración, así como los riesgos de discontinuar el tratamiento por razones económicas (Smith *et al*, 2002; Jansson *et al*, 2013).

Por estas razones las opciones no farmacológicas son necesarias y bien aceptadas por muchos pacientes, evitando costos directos de la terapia farmacológica y costos indirectos relacionados con pérdida de la productividad en el trabajo, abstencionismo y efectos relacionados con morbilidad psiquiátrica (Smith *et al*, 2002; Jansson *et al*, 2013).

La efectividad de las medidas de higiene del sueño queda demostrada en múltiples estudios de pacientes con diferentes tipos de patología. Saeedi, realizó un estudio en 82 pacientes que se encontraban bajo

tratamiento de hemodiálisis por insuficiencia renal crónica, a quienes se les implementó un programa de entrenamiento en higiene del sueño. Al final, el estudio demostró una mejoría en la calidad del sueño de los pacientes hemodializados con mejoría de todos los componentes del sueño, del funcionamiento diurno, la somnolencia y la fatiga durante el día. Se utilizó el cuestionario de Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg y aun cuando no se consiguió llegar a puntuaciones normales, el punteo global de la calidad de sueño de los pacientes mejoró significativamente (Saeedi *et al*, 2014).

Un estudio realizado en estudiantes de secundaria a quienes se les instruyó acerca de la higiene y los problemas del sueño, demostró que incrementar los conocimientos acerca de la higiene del sueño es una medida efectiva para mejorar la calidad de sueño en los adolescentes (Tan *et al*, 2012).

En 2012 se realizó otro estudio en 33 adolescentes de 10-18 años de edad que presentaban problemas para dormirse y/o mantener el sueño, a estos se les implementó un programa que incluía diferentes aspectos de la higiene del sueño. El programa se llamó F. E. R. E. T por sus siglas en inglés, (Food, Emotions, Routine, Restrict, Environment and Timing), este consistió en implementar reglas sencillas para mejorar la calidad de sueño. Los participantes del estudio fueron evaluados antes y después de la intervención con los cuestionarios de Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg y la Escala pediátrica de somnolencia diurna, utilizando además actígrafos durante las semanas que duró el estudio. Los punteos de los cuestionarios utilizados mejoraron significativamente, aun cuando la duración del tiempo total de sueño no cambió. También encontraron mejoría en el punteo del índice de masa corporal 20 semanas después de la intervención, por lo que concluyen que las intervenciones en favor de la calidad de sueño pueden ser beneficiosas como estrategias para mantener un peso saludable (Tan *et al*, 2012).

Estudios en pacientes con apnea obstructiva del sueño demuestran que una alta proporción de estos pacientes tiene mala higiene del sueño y que el riesgo de las consecuencias que sufren estos pacientes se magnifica al tener mala higiene del sueño (Ramos Platón).

Muchos pacientes con insomnio tienen mala higiene del sueño. En un estudio poblacional realizado en Detroit por en 258 individuos de 18-65 años, se demostró que los pacientes con insomnio realizan prácticas inadecuadas tales como el consumo de alcohol y cigarrillos, más cantidad de siestas por semana y duermen durante el día en los días que no trabajan, por lo que estos factores exacerbaban y perpetúan el insomnio (Hauri & Esther, 1990).

Los pacientes post- trauma cráneo-encefálico también suelen presentar trastornos de sueño. Estos también se han beneficiado de la implementación de medidas de higiene del sueño, las cuales mejoran el pronóstico funcional de estos pacientes, por lo que deben incluirse guías basadas en evidencia clínica que ayuden a la mejoría de la calidad de sueño de estos pacientes (De la Rue-Evans *et al*, 2013).

A continuación se dan algunas recomendaciones para mejorar la higiene del sueño:

1- El ambiente en que se duerme:

Este factor depende muchas veces de preferencias culturales e individuales, a las cuales el individuo puede estar bien adaptado. Lo más importante es que el paciente se encuentre cómodo tanto en relación a un ambiente confortable como en cuanto a la ropa que utilice para dormir (Ramos Platón).

Como medida general se recomienda limitar el uso del dormitorio y la cama a dormir y tener sexo, evitando la exposición del mismo a luces brillantes, ya que la luz ambiental puede perturbar el sueño (Gillin & Byerley, 1990). Se sabe que la exposición a la luz afecta la secreción de la melatonina y que esta no se secreta durante el día sino que durante la fase oscura del ciclo circadiano. La secreción de melatonina se incrementa 2 horas antes de que se inicie el sueño y declina en las primeras horas de la mañana al incrementar la luz. Por lo que las luces deben permanecer apagadas durante el sueño e incrementar la cantidad de luz al despertar (Luca *et al*, 2013; Morgenthaler *et al*, 2007b).

Es importante evitar el ruido, ya que este hace que el sueño sea más superficial y aumenta el número de despertares nocturnos incluso en personas que duermen durante largo tiempo en ambientes ruidosos. La adaptación al ruido depende más de factores como la edad (a mayor edad menor capacidad de adaptación), del género (el ruido afecta más a mujeres que a hombres), de sus características (intensidad, tono y duración) y del significado mismo del ruido (Ramos Platón).

Debe evitarse tener un reloj dentro del dormitorio, pues estos suelen incrementar el alerta y la preocupación por no poder dormir.

El tipo de cama depende también de factores culturales, sin que haya una recomendación específica del tipo de cama, excepto el recordar que las superficies muy duras incrementan el número de movimientos corporales. La cama en muchas ocasiones debe adaptarse a problemas de salud física de los pacientes tales como problemas ortopédicos, cardio-respiratorios etc (Ramos Platón, Grandner *et al*, 2013).

2- El Horario y el tiempo que se duerme:

Se debe tratar de dormir y despertar todos los días a la misma hora y dormir un tiempo mínimo de siesta durante el día (no más de 1 hora). Esto debe hacerse según un horario establecido independientemente de que sea fin de semana, para no alterar el horario durmiendo horas extra durante el fin de semana (Tan *et al*, 2012).

Algunos investigadores han sugerido que los seres humanos duermen habitualmente más que la cantidad necesaria de sueño básico o sueño nuclear, el cual consiste principalmente en sueño de ondas lentas y el sueño REM de los primeros 3 ciclos de sueño.

La cantidad de sueño que las personas necesitan es variable según la edad, la genética, la cantidad de actividad física y mental durante el día y otros factores extrínsecos como el manejo del stress, estado de ánimo y el grado de adaptación que se tiene a estas circunstancias (Ramos Pineda; Grandner *et al*, 2013).

Los recién nacidos tienen una distribución polifásica del sueño, con varios periodos de alerta y sueño durante el día. Los niños y adolescentes requieren por lo menos un promedio de nueve horas de sueño nocturno, el cual generalmente es monofásico. Los pre-escolares generalmente necesitan realizar siesta después del mediodía. Los niños mayores y los adultos pueden no necesitar hacer siesta (Ramos Platón; Luca *et al*, 2013). Los adultos mayores suelen tener una distribución polifásica del sueño por lo que la expectativa de continuar con un sueño monofásico es irreal. Estos pacientes pueden beneficiarse de siestas cortas durante el día, las cuales compensan una menor cantidad de sueño nocturno (Alessi *et al*, 2005; Yamauchi *et al*, 2014).

Se recomienda evitar permanecer despierto en la cama. Si la persona no tiene sueño o no logra conciliar el sueño debe levantarse y realizar alguna tarea relajante fuera del dormitorio, aun cuando sea de noche ya que esta práctica inhibe la ansiedad por no poder dormir y desenfoca a la persona del stress o de tipo afectivo que pudieran estar perturbando el sueño (Ramos Platón; Tan *et al*, 2012).

Los pacientes que viajan pueden presentar síntomas de jet lag. Cuando el tiempo que va a permanecer en determinado destino es de 2 días o menos, se recomienda mantener el horario de alerta-sueño, lo más parecido posible al del lugar donde vive en vez de intentar adaptarse al nuevo horario. Esta recomendación se derivó de un estudio que comparó ambas conductas, tratar de adaptarse al nuevo horario vrs. continuar con el horario habitual en personas que volaron a través de 9 husos horarios durante 2 días, encontrando que aquellos que mantuvieron sus horas habituales de dormir experimentaron menos síntomas de jet lag y somnolencia, sin embargo un tercio de los pacientes expresó la preferencia de adoptar el horario de sueño del destino, en vez de continuar con el horario de casa (Beaumont *et al*, 2004; Morgenthaler *et al*, 2007b).

Como recomendación standard se dice que algunas personas que tienen cambios en el horario de trabajo, con horarios de trabajo durante la noche deben planificar sus siestas el día que tengan trabajo nocturno. Las siestas que anteceden al cambio de horario incrementan el estado de alerta, vigilancia, el tiempo de reacción y disminuyen la cantidad de accidentes durante el trabajo nocturno, sin afectar el sueño del siguiente día (Morgenthaler *et al*, 2007b).

Los pacientes que tienen trastorno de fase avanzada de sueño deben organizar su horario de dormir y sujetarse al mismo, reduciendo el tiempo que permanecen en la cama después de haber despertado. De la misma forma es razonable tratar a los pacientes con fase retrasada del sueño con horarios establecidos de alerta y sueño. Por otro lado el apego al horario podría ser un problema significativo, requiere una gran motivación por parte del paciente. Un horario muy rígido puede generar ansiedad y dificultar el inicio del sueño (McCurry *et al*, 2005; Morgenthaler *et al*, 2007b; Luca *et al*, 2013).

Otros pacientes que se benefician de la prescripción de esquemas de horarios establecidos de alerta y sueño son los pacientes que tienen free running disorder. Esta medida mejora la estructura del ciclo de vigilia y sueño y ayuda a los familiares y amigos de quienes lo padecen (Morgenthaler *et al*, 2007b).

Se necesita realizar estudios que evalúen la prescripción de horarios rígidos y estructurados de vigilia/sueño per se ya que la mayoría de estudios implementan varias estrategias de tratamiento en donde los esquemas de horarios establecidos son sólo una parte de los protocolos de tratamiento, además del tratamiento con melatonina, combinado con exposición a la luz, intervenciones conductuales e incremento de la actividad física durante el día (Morgenthaler *et al*, 2007b).

3- Ejercicio:

Los efectos del ejercicio físico sobre el sueño son variables, dependen de su intensidad, el horario en que se practican y el grado de entrenamiento de la persona (Ramos Platón). El ejercicio matutino afecta poco el sueño nocturno ya que el cuerpo es capaz de recuperarse durante el día. Si se practica por la tarde puede aumentar el sueño de ondas lentas en la primera mitad de la noche. Cuando se practica en un horario muy cercano a la hora de dormir puede provocar una activación del cuerpo que afecta el inicio y el mantenimiento del sueño (Millar, 1991; Morgenthaler *et al*, 2007b).

Si el ejercicio se practica esporádicamente en personas no entrenadas, no suele aumentar el sueño de ondas lentas, sino por el contrario puede afectar el sueño, dando lugar a una activación corporal, especialmente si el ejercicio es intenso (Ramos Platón).

El ejercicio debe aumentarse gradualmente e incorporarse a la rutina diaria si se busca mejorar la calidad de sueño. Este no debe realizarse poco tiempo antes de dormir. En el estudio de Tan *et al*, con adolescentes se recomendó no hacer ejercicio 3 horas antes de ir a la cama (Tan *et al*, 2012).

Un estudio pequeño, aleatorizado y controlado demostró que el ejercicio de intensidad moderada mejora la calidad, latencia y duración del sueño en pacientes mayores. Este estudio fue consistente con otros que han reportado beneficios del ejercicio en pacientes con artritis y otras afecciones crónicas (Millar, 1991).

4- Comida y Bebidas:

Se debe evitar comer abundantemente 3 horas antes de ir a la cama, no obstante el apetito también puede afectar el sueño, por lo que se recomienda comer algo ligero antes de dormir.

La composición de los alimentos también puede afectar la organización del sueño por lo que es conveniente mantener una dieta equilibrada y un horario regular de las comidas (Ramos Platón; Gillin & Byerley, 1990).

Los cambios en el peso corporal debidos a una alta ingesta calórica afectan el sueño. Existe una relación directa entre el sobrepeso y la obesidad con las apneas del sueño y los ronquidos. El aumento de peso también se relaciona con aumento en la duración del sueño. Por el contrario cuando el peso disminuye considerablemente también se reduce la duración del tiempo que se duerme (Gillin & Bearley, 1990; Hauri & Esther, 1990).

No es recomendable beber abundantes líquidos en las últimas horas de la tarde o poco tiempo antes de dormirse, especialmente aquellas personas que tienen dificultad para mantener el sueño (Tan *et al*, 2012).

La cafeína es una sustancia estimulante del sistema nervioso central y produce disminución del tiempo total de sueño, con prolongación de la latencia y aumento de la vigilia nocturna por lo que su consumo debe evitarse por lo menos 3 horas antes de ir a la cama (Schweitzer *et al*, 2006). Sin embargo la cafeína es una opción que ayuda a mantener el alerta en las personas que tienen cambios en el horario de trabajo con horario de trabajo nocturno. La cafeína es un estimulante que no se considera una droga, por lo tanto es una alternativa fácilmente disponible. La cafeína, tanto como el modafinil a dosis médicas indicadas han demostrado tener perfiles de seguridad adecuados y son efectivos en promover el alerta. Sus beneficios superan los riesgos de estas medidas, aunque debe tomarse en cuenta que los estimulantes no son sustitutos de un sueño adecuado (Schweitzer *et al*, 2006).

La cafeína también puede ayudar a contrarrestar la somnolencia diurna de los pacientes con jet lag. Un estudio de nivel 2 de evidencia encontró que una dosis de 300 mg diarios de cafeína de liberación lenta por 5 días o 5 mg de melatonina iniciando el día del viaje y durante los siguientes 3 días después del vuelo cuando las personas viajan hacia el este a través de 7 zonas horarias, se asocia a un entrenamiento más rápido de los ritmos circadianos. Esto fue demostrado a través de la medición de los niveles de cortisol en saliva. Otro estudio de nivel 2 de evidencia utilizó el mismo protocolo y evidenció que la cafeína de liberación prolongada disminuye la somnolencia diurna comparada con placebo y con melatonina, según medidas objetivas, aunque no se evaluó a través de medidas subjetivas. Sin embargo este estudio también reportó

latencia prolongada del sueño y mayor cantidad de despertares nocturnos. No se obtuvo información acerca de otros efectos de la cafeína sobre el resto de síntomas del jet lag, por lo que se recomienda que a cada paciente se le individualice y se le haga un seguimiento clínico adecuado (Pierard *et al*, 2001; Schweitzer *et al*, 2006).

El consumo de alcohol afecta tanto la vigilia como el sueño. Al consumirse de día provoca somnolencia diurna y su consumo nocturno acorta la latencia del sueño pero aumenta la dificultad para mantener el sueño, sobre todo durante la segunda parte de la noche. El consumo de alcohol se asocia a pesadillas intensas con manifestaciones vegetativas, además afecta la respiración durante el sueño, por lo que no se recomienda su ingesta antes de dormir, especialmente en personas con sospecha de apneas de sueño o ronquidos fuertes. Los pacientes que tienen parasomnias como pesadillas, sonambulismo y terrores nocturnos también deben evitar el consumo de alcohol antes de dormir porque provoca aumento del sueño de ondas lentas y supresión, con rebote posterior, del sueño REM. El programa de higiene del sueño F.E.R.R.E.T. diseñado para adolescentes recomienda evitar el consumo de alcohol por lo menos 3 horas antes de dormir (Ramos Platón; Tan *et al*, 2012).

5- Consumo de cigarrillos y drogas con fines recreativos:

Se ha demostrado que las personas que fuman tienen peor calidad de sueño que los no fumadores, debido al efecto estimulante de la nicotina. Fumar es un factor de riesgo adicional en las personas con apneas de sueño y en las personas que roncan (Ramos Platón).

Como medida general se aconseja no fumar ni utilizar drogas estimulantes por lo menos 3 horas antes de dormir.

Otras sustancias recreativas como las anfetaminas y la cocaína provocan insomnio persistente y al discontinuarlas pueden producir hipersomnia diurna o insomnio.

Las drogas opiáceas provocan hipersomnia en algunos individuos e insomnio en otros dependiendo de si la persona es o no adicta a las mismas. La abstinencia también provoca alteraciones de sueño (Tan *et al*, 2012).

Entre los alucinógenos, algunos provocan insomnio y otros somnolencia diurna dependiendo del tipo de droga que se utilice (Ramos Platón).

6- El manejo del stress y las emociones:

Con frecuencia se observa que al inicio de muchos trastornos de sueño, tanto en pacientes con trastornos psiquiátricos como aquellos que no los tienen, se encuentra asociado el stress y otras emociones negativas en forma directa o indirecta (Hauri & Esther, 1990).

El uso de mecanismos no adaptativos para enfrentar las emociones puede provocar el apareamiento de conductas y hábitos erróneos que aumentan el riesgo de tener trastornos de sueño, como el consumo de alcohol, cigarrillos, el abuso de ciertas sustancias, etc (Hauri & Esther, 1990; Beaumont *et al*, 2004).

El manejo adecuado de las emociones debe tomarse en cuenta tanto para la prevención como para el tratamiento de los trastornos de sueño. Se utilizan técnicas de relajación y terapias de tipo conductual. En general, las personas deben estar conscientes de su vulnerabilidad, aprender a cambiar los mecanismos no adaptativos del manejo de sus emociones, como la negación de la situación, la expresión de las emociones a través de acciones inadecuadas, las respuestas impulsivas, el uso de alcohol o drogas, etc. Muchos pacientes no reconocen la importancia del papel que juega el stress en su calidad de sueño, y por tanto pierden la oportunidad de modificar ciertas conductas autodestructivas. Estos mecanismos no adaptativos pueden ser sustituidos por otros más adaptativos, tales como el reconocer la importancia de la situación, la búsqueda de alternativas para solucionar los problemas, la expresión verbal de los sentimientos, evitar el consumo de sustancias adictivas y el desarrollo de hábitos adecuados de vida (Murtagh & Greenwood, 1995; Beaumont *et al*, 2004).

Antes de dormir es necesario tomar un tiempo para relajarse y desconectarse de las actividades del día. Se recomienda disminuir toda la actividad mental o física por lo menos 30 minutos antes de ir a la cama.

Por otro lado es importante establecer un tiempo durante el día para planificar y pensar en las situaciones pendientes o conflictivas fuera del dormitorio.

Si la preocupación es inevitable antes de dormir se recomienda levantarse de la cama y escribir sobre el tema que esté provocando el conflicto, tratando de escribir frases o ideas positivas de posibles soluciones. También es recomendable realizar tareas del hogar que sean relajantes y sustituyan los pensamientos estresantes. Existen diferencias individuales en cuanto a las actividades que una persona puede realizar como rutinas que favorezcan el sueño, por lo que es necesario individualizar las recomendaciones que se dan en cada caso. Sin embargo no se debe tratar de dormir cuando no se tiene sueño, por el contrario, se debe salir de la habitación ya que tratar de forzar el sueño provoca que la persona esté aún más alerta (Spielman *et al*, 1987).

7- Exposición a la luz:

Como medida general se recomienda evitar la exposición a luz brillante durante la noche, incluyendo la luz que emana del televisor. Los efectos de la luz dependen del tiempo de administración (Beaumont *et al*, 2004).

La luz también se ha utilizado como parte del tratamiento de algunos trastornos de sueño, a continuación citaremos algunos ejemplos:

La terapia con luz puede ser una estrategia que sincronice los ritmos circadianos y tiene efecto sobre los síntomas depresivos en pacientes que padecen esta condición (Chesson *et al*, 1999b; Beaumont *et al*, 2004; Morgenthaler *et al*, 2007b).

La exposición a luz brillante también puede utilizarse en personas que viajan, combinando la luz con la programación del horario de dormir una hora antes cada día durante 3 días antes del viaje hacia el este para disminuir los síntomas de jet lag. Un estudio de nivel 2 realizó este cambio de horario en un laboratorio, anticipando el cambio de horario de personas que viajaban hacia el este, ajustando el mismo una hora más temprano por día durante 3 días, además de exponer a luz brillante durante 3.5 horas al día, en forma continua o intermitente, resultando en menos síntomas de jet lag en el grupo de luz brillante continua. Se requieren estudios en poblaciones de pacientes en los que se utilice esta estrategia con intención de tratamiento (Pierard *et al*, 2001; Morgenthaler *et al*, 2007b).

En pacientes con trastorno de fase avanzada de sueño se han realizado varios estudios en los que se utiliza luz brillante como parte del tratamiento. Un estudio de nivel 3 no encontró diferencias en la efectividad de la exposición a la luz brillante durante las primeras horas de la noche al compararla con placebo. Un estudio de nivel 2 reportó éxito en disminuir el tiempo que permanecen los pacientes en la cama después de haber despertado en la mañana, pero al intentar replicar este estudio no se obtuvo los mismos resultados. Otros 2 estudios de nivel 4 y nivel 2 mejoraron la calidad del sueño en pacientes con insomnio terminal, sin embargo se requieren más estudios de investigación debido a resultados conflictivos excepto por los reportes subjetivos de mejoría (Ancoli-Israel *et al*, 2002; Morgenthaler *et al*, 2007b; Yamauchi *et al*, 2014).

En pacientes con trastorno de fase retrasada del sueño la exposición a la luz es una recomendación que se considera una guía. La luz brillante por las mañanas puede ser beneficiosa en los pacientes que tienen un reloj biológico retrasado, con dificultad para levantarse por las mañanas. La luz brillante puede anticipar la hora de despertar por la mañana. Un estudio de nivel 1 y otro de nivel 2 demostró que en los pacientes con fase retrasada del sueño se observa un avance en el ciclo circadiano y en el inicio del sueño, e incrementa objetivamente el estado de alerta durante el día. Estos tratamientos generalmente son bien tolerados y tienen efectos beneficiosos, pero aún se requieren estudios que permitan un seguimiento más fácil (Rosenthal *et al*, 1990; Cole *et al*, 2002).

En los pacientes no videntes con free running disorder un estudio de nivel 4 de evidencia demostró tener éxito en entrenar los ritmos circadianos de los individuos, por lo que se considera una opción terapéutica en estos pacientes (Morgenthaler *et al*, 2007b).

La exposición a luz brillante también ha sido evaluada en pacientes que viven en asilos de ancianos en varios estudios, la mayoría de estos pacientes eran pacientes con diagnóstico de demencia. Todos estos estudios, excepto uno, han reportado efectos positivos en los ritmos circadianos con la exposición a luz brillante. Los protocolos han sido variados, algunos han utilizado luz brillante por la mañana, otros en horas tempranas de la noche, otros utilizaron tanto luz por la mañana, como luz temprano de la noche y uno de ellos utilizó luz brillante durante todo el día. Únicamente un estudio que utilizó luz por la mañana no obtuvo

resultados positivos significativos en el ritmo circadiano (Ancoli-Israel *et al*, 2003; Alessi *et al*, 2005; Morgenthaler *et al*, 2007b).

Los esquemas de tratamiento que realizan un abordaje de los trastornos de sueño con varias medidas terapéuticas combinadas en pacientes adultos mayores con demencia incluyen exposición a luz brillante, actividad física y otros elementos conductuales. Estos se consideran guías para el tratamiento de adultos mayores con diagnóstico de demencia, incluyendo a aquellos que viven en asilos y son una opción para el tratamiento de niños con irregularidad en el ciclo de vigilia-sueño y retraso mental moderado a severo según un reporte de la Academia Americana de Medicina del Sueño (Ancoli-Israel *et al*, 2002; Alessi *et al*, 2005; McCurry *et al*, 2005; Yamauchi *et al*, 2014).

Un estudio de nivel 2 realizó una intervención corta de 5 días en pacientes adultos mayores residentes de un asilo, la mayoría con diagnóstico de demencia. En ellos se combinaron varias medidas, entre ellas incremento de la exposición a la luz solar, durante el día, incremento de la actividad física, y disminución del ruido y luz durante la noche. Estas medidas lograron disminuir el tiempo de sueño durante el día. Otro estudio de nivel 1 combinó exposición a la luz, ejercicio, un esquema establecido del horario de dormir e higiene del sueño. Otras estrategias mixtas incluyen, además de las anteriores, tratamiento con melatonina. Se necesita realizar más estudios de investigación para determinar si tales abordajes mixtos son más eficaces que el uso exclusivo de terapia con luz (Ancoli-Israel *et al*, 2002; Alessi *et al*, 2005).

8- La televisión:

Ver televisión durante varias horas del tiempo que permanecemos alerta es un hábito bastante común en las sociedades occidentales. Este hábito se inicia desde edades muy tempranas. Varios estudios indican que los niños ven un promedio de 2 horas diarias de televisión en países como Canadá, Estados Unidos y países de Europa. Se han señalado varios efectos negativos relacionados con el hábito de ver televisión, entre los cuales se mencionan síntomas psiquiátricos, trastornos atencionales, de hiperactividad, sedentarismo, obesidad, problemas sociales y de interacción familiar (Dennison *et al*, 2002; Cespedes *et al*, 2014).

Pocos estudios se han enfocado en los efectos que tiene la televisión sobre la calidad del sueño. Algunos investigadores del tema han encontrado que muchos de los hábitos de ver la televisión afectan la calidad del sueño en los niños, con retraso del horario de dormir, retraso en la latencia del sueño y disminución del tiempo en que duermen. Se realizó un estudio en España, encontrando que los adolescentes que duermen menos, tienden a ver más tiempo la televisión, tienen somnolencia por las mañanas y se involucran menos en actividades físicas. Este estudio no explica la dirección de la causalidad de esta conducta, pero los autores infieren que la relación es recíproca, esto es, los adolescentes que ven más televisión tienden a dormirse más tarde, por lo tanto duermen menos tiempo y al día siguiente se encuentran cansados, por lo que la probabilidad de realizar actividades físicas disminuye, pero aumenta la probabilidad de perpetuar el círculo, pues se ha visto que quienes se involucran menos en actividades físicas durante el día ven más tiempo la televisión. Otros estudios de investigación han concluido que los adolescentes que ven tres o más horas por día la televisión tienen un riesgo elevado de tener trastornos de sueño en la edad adulta (Dennison *et al*, 2002; Cespedes *et al*, 2014; Mukherjee *et al*, 2014).

En un estudio realizado en Finlandia con 321 niños de 5-6 años se determinó que el hábito de ver televisión se relaciona con trastornos de sueño, especialmente las dificultades en la transición entre el estado de alerta y sueño, principalmente en los niños que miran programas de televisión dirigidos a un público adulto y en aquellos cuyas familias tienden a ver televisión por más tiempo (22 horas por semana en promedio). Otros factores que afectaron la calidad de sueño son prácticas nocivas para los niños al ver la televisión, tales como ver televisión solos, verla en forma pasiva y a la hora de dormir (De Jong *et al*, 2013).

Otra dificultad que se expone en el estudio anterior es que las familias que ven televisión por más tiempo, tienden a pasar menos tiempo con sus hijos, lo cual podría resultar en carencias emocionales que se pueden traducir en trastornos de sueño. Además los niños que ve más televisión tienden a jugar o leer menos. Este factor también influye en la calidad de sueño.

Algunos contenidos de los programas de la televisión pueden ocasionar trastorno de stress post-traumático en los niños, este trastorno se caracteriza por estar asociado a trastornos de sueño. De hecho, el contenido del programa, no apropiado para la edad, es el factor predictivo más importante para las dificultades al dormir y además trae como consecuencia problemas atencionales y de conducta (De Jong *et al*, 2013).

En España se realizó un estudio en 1772 adultos, en los cuales se determinó una relación inversa entre el tiempo que pasaban viendo televisión y la duración del tiempo total de sueño, y una relación directa entre el tiempo frente al televisor, la poca actividad física y la obesidad, encontrando que las personas que pasan más tiempo viendo televisión, tienden a tener mayor índice de masa corporal, menos actividad física y menor tiempo total de sueño. En este estudio se evidenció mayor riesgo en aquellos que duermen menos de 6 horas, con una disminución del riesgo de obesidad del 24% por cada hora extra que se duerme por día (Jones *et al*, 2010).

Otras Opciones Terapéuticas:

Terapia Cognitivo-Conductual:

Las intervenciones psicoeducacionales son estrategias seguras de tratamiento para los pacientes con trastornos de sueño. Un meta-análisis encontró que en la terapia cognitivo-conductual, la relajación y en la terapia conductual exclusiva se observa mejoría en la latencia, calidad de sueño y despertares nocturnos en adultos mayores (Morin *et al*, 1994; Murtagh & Greenwood, 1995; Smith *et al*, 2002).

Se llevó a cabo un programa de terapia conductual que incorporó medidas de higiene del sueño e instrucciones en el control de estímulos en estudiantes universitarios y otro estudio en el que se realizó una intervención cognitivo-conductual combinando medidas de higiene, terapia cognitiva y técnicas para reducir el stress en adolescentes, con el fin de disminuir el riesgo de recaída del uso de sustancias adictivas. Estos estudios reportaron mejorías en varios aspectos de la calidad de sueño (Murtagh & Greenwood, 1995; Tan *et al*, 2012).

En un estudio realizado por Hamoen *et al* se concluye que la terapia cognitivo-conductual es un tratamiento efectivo para el insomnio primario, mejorando las siguientes variables en forma subjetiva: el tiempo total de sueño, la latencia del sueño y los despertares nocturnos. Estas experiencias subjetivas influyen positivamente en los pacientes con síntomas depresivos leves a moderados (Hamoen *et al*, 2014).

En pacientes con trastorno bipolar en los cuales generalmente existe trastornos en el ciclo circadiano con síndrome de fase retrasada de sueño, así como conductas maladaptativas se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual es un tratamiento efectivo para el insomnio primario, que puede ser superior que el tratamiento farmacológico tanto a corto como a largo plazo (Steinan *et al*, 2014).

Algunos estudios realizados con pacientes en estadios tardíos de enfermedad renal crónica también encontraron que el uso de terapia cognitivo-conductual mejora la calidad y cantidad de sueño en aquellos que presentan insomnio primario. También se ha observado mejoría de la disfunción, la fatiga y la somnolencia diurna. La mayoría de estas terapias incluyen control de estímulos, restricción e higiene del sueño en combinación con la intervención psicológica. Se ha obtenido mejoría en el punteo global de la calidad de sueño y sus componentes en pacientes que reciben hemodiálisis. Estas terapias también han sido efectivas en pacientes con dolor crónico, con cáncer y otras patologías crónicas (Saeedi *et al*, 2014).

La terapia cognitivo-conductual mejoró el sueño de pacientes con insomnio por trastorno de stress post-traumático. Estos efectos perduraron más allá de 6 meses de tratamiento, y adicionalmente se obtuvo mejoría en el funcionamiento psico-social y en relación a las pesadillas, sin embargo se necesita realizar más estudios en relación a este último tópico (Talbot *et al*, 2014).

En un meta-análisis comparativo entre farmacoterapia y terapia cognitivo-conductual para insomnio primario persistente se encontró que la eficacia de ambas es similar en el tratamiento a corto plazo. Otros meta-análisis han encontrado hallazgos parecidos al proveer esta terapia durante 4-8 semanas, con sesiones semanales que modifican algunas conductas mediante el control y restricción de sueño, instrucciones sobre higiene del sueño y terapia cognitiva. Entre las ventajas de este tipo de terapia se encuentran mínimos efectos secundarios y una mejoría sostenida (Murtagh & Greenwood, 1995).

Dos estudios experimentales compararon tratamientos farmacológicos y conductuales, obteniendo resultados similares en cuanto a efectividad terapéutica, mejoría más rápida con hipnóticos sedativos y mejoría sostenida por más tiempo con el tratamiento conductual (Smith *et al*, 2002; Talbot *et al*, 2014).

La terapia conductual tuvo un efecto mayor sobre la latencia del sueño. En cuanto al tiempo total de sueño, la efectividad de la terapia conductual fue moderada, pero similar a la de la farmacoterapia. La terapia conductual parece ser más efectiva que la farmacoterapia en los trastornos que se relacionan con el inicio

del sueño, aunque la mayoría de estudios que se han realizado con farmacoterapia tienden a dar el fármaco en el momento de ir a la cama, por lo que su efecto máximo sedativo tiene mayor influencia en el mantenimiento del sueño, que en el inicio del mismo.

Al principio, durante la terapia conductual se indica restricción de sueño, con la finalidad de incrementar la conducción homeostática del mismo. Esta medida limita la cantidad de sueño que la persona duerme, sin embargo la oportunidad de dormir se incrementa cuando el sueño se ve consolidado. De allí que las intervenciones conductuales pueden no ser particularmente eficaces en incrementar el tiempo total de sueño a corto plazo (Smith *et al*, 2002; Talbot *et al*, 2014).

Sin embargo lo más importante es... ¿qué sucede a largo plazo?

Un meta-análisis indicó que el tiempo total de sueño se continúa incrementando aún más allá del tratamiento a corto plazo con terapia cognitiva (Morin *et al*, 1994).

Un factor que hace diferencia entre la terapia farmacológica y la conductual reside en el número de contactos que el paciente tiene con su terapeuta, por lo que se podría argumentar que la eficacia comparable entre ambas se debe a que el terapeuta conductual tiene más oportunidad de brindar apoyo al paciente con este tipo de terapia.

La conclusión más adecuada a la que se puede llegar es que bajo condiciones óptimas en las cuales el paciente elige el método de tratamiento que desea llevar, tanto la terapia farmacológica como la conductual son capaces de proveer pronósticos equivalentes (Morin *et al*, 1994; Murtagh & Greenwood, 1995).

La cuestión es ¿qué terapia debería utilizar el paciente?

Las farmacoterapias podrían seleccionarse cuando la reducción inmediata de los síntomas son la consideración más importante.

La terapia conductual podría estar indicada cuando la farmacoterapia esté contraindicada debido a diversas causas tales como interacciones medicamentosas no deseadas, historia de abuso de sustancias, etc. La diferencia en el costo del tratamiento podría ser otro factor a considerar ya que aún los hipnóticos más caros no se comparan con los costos de una terapia conductual (Smith *et al*, 2002).

Sin embargo dentro de los costos a considerar se debe tomar en cuenta las consecuencias de discontinuar el tratamiento farmacológico y la posibilidad de los beneficios a largo plazo que ofrecen las terapias conductuales, reduciendo los costos indirectos tales como la pérdida de productividad en el trabajo, el riesgo potencial de accidentes, abstencionismo y comorbilidad psiquiátrica. Además la mayoría de pacientes y médicos no desean utilizar hipnóticos a largo plazo para tratar el insomnio persistente, por lo que en estos casos se debe considerar referir a los pacientes a terapia cognitivo-conductual (Hamoen *et al*, 2014).

Uso de Plantas Medicinales:

Valeriana:

El uso del extracto de raíz de Valeriana (*Valeriana officinalis*) se ha difundido para ayudar a iniciar el sueño y mejorar su calidad. La valeriana es la hierba más estudiada de la medicina natural, utilizada para promover y mejorar el sueño. Se ha utilizado tradicionalmente para el control de la histeria, cefalea, depresión e inquietud en general, debido a sus componentes activos, ácido iso/valeriánico, valeranal y ácido valerénico (Bent *et al*, 2006; Taibi *et al*, 2007).

En 2006, Bent y cols, realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de los estudios randomizados y controlados por placebo, que han estudiado la efectividad de la valeriana para mejorar la calidad de sueño. Desafortunadamente la mayoría de estudios publicados presentan problemas metodológicos y mucha variabilidad en cuanto a las preparaciones, la dosis y la duración del tratamiento. Ellos analizaron 16 estudios elegibles, concluyendo que la evidencia encontrada sugiere que el uso de valeriana podría mejorar la calidad del sueño sin producir efectos secundarios, sin embargo enfatizan en la necesidad de establecer las dosis y formas de preparación de la valeriana con medidas estándares de seguridad y calidad (Bent *et al*, 2006).

Otra revisión sistemática realizada en 2007 por Taibi evaluó 36 artículos que llenaron los criterios de la revisión. De estos 29 artículos evaluaron la eficacia y seguridad de la valeriana y 8 artículos evaluaron

solamente la seguridad. La mayoría de estudios no encontró diferencias significativas entre el uso de valeriana y el placebo, especialmente los más recientes, los cuales, a su vez son los más rigurosos en cuanto a la metodología, de estos últimos ninguno encontró efectos significativos de la valeriana en el sueño aunque se reconoce que tiene un excelente perfil de seguridad (Taibi *et al*, 2007).

Pasiflora:

La planta conocida comúnmente como pasiflora (*pasiflora incarnata linnaeus*) comprende aproximadamente 520 especies que pertenecen a la familia de las *passifloraceae*, las cuales se encuentran principalmente en Centro y Sudamérica y raras veces en Norte América, el sudeste de Asia y Australia. Esta planta se ha utilizado para diversos tratamientos entre ellos la ansiedad, el insomnio, como sedativo, anti-espasmódico, anti-asmático, para tratar el dolor, la dismenorrea, epilepsia, neuralgias, etc. en diferentes partes del mundo (Miroddi *et al*, 2013).

Miroddi y su grupo realizaron en el 2013 una revisión de la etnofarmacología, aplicaciones clínicas seguridad y evaluación de las investigaciones clínicas realizadas respecto a esta planta, encontrando que la eficacia de la misma no ha sido corroborada por la literatura científica. Los estudios clínicos que se han realizado evidencian que no se ha detallado adecuadamente el radio de extracción de la droga, el número de pacientes incluidos en las muestras es muy limitado, no se han realizado estudios ciegos randomizados, algunos tienen definiciones incorrectas del placebo, etc. Por lo que se concluyó que se necesita realizar nuevos estudios que posean una metodología rigurosa para poder dar conclusiones científicas en relación a la eficacia de la *Passiflora incarnata* (Miroddi *et al*, 2013).

Camomila (Manzanilla):

Las flores de Camomila son utilizadas con frecuencia en todo el mundo, se consumen como té, en tabletas, se aplican en aceites, con la finalidad de promover la relajación y el sueño. Estudios pre-clínicos sugieren que su constituyente flavonoide apigenina produce efectos sedativos a través de la modulación de los receptores de GABA. Es una planta bien tolerada, que presenta pocas reacciones alérgicas.

No existen estudios en relación a la farmacocinética y farmacodinámica de la camomila, por lo que no se puede indicar la dosis o la frecuencia con la que esta debería ser administrada para obtener los efectos deseados.

Zick y cols. realizaron un estudio de la eficacia y seguridad de la camomila para el tratamiento del insomnio crónico. Este es un estudio aleatorizado y controlado por placebo, en el cual se evidenció que la camomila aporta beneficios modestos en el funcionamiento diurno y en cuanto al sueño, los resultados obtenidos evidenciaron beneficios mixtos en pacientes con insomnio crónico. No se encontró beneficios en la eficiencia subjetiva del sueño, ni en el tiempo total de sueño. Sin embargo si se encontró un beneficio modesto en la latencia del sueño y los despertares nocturnos. Estos últimos hallazgos no alcanzaron una significancia estadística. Los autores opinan que es posible que la mejoría en el grupo que recibió la camomila no esté relacionada con el tratamiento, sino más bien con la evolución natural de la enfermedad. Otro punto importante es que probablemente los resultados mixtos obtenidos sean ocasionados por una formulación o dosis incorrecta, ya que las mismas se dieron en base a las dosis que produjeron efectos sedativos en modelos animales (Zick *et al*, 2011).

Otros dos estudios clínicos realizados en voluntarios sanos y en mujeres con síntomas de menopausia demostraron posibles efectos positivos en las medidas subjetivas del sueño. En estos estudios todos los parámetros del sueño tuvieron resultados positivos, sin embargo es posible que los mecanismos que causan los bochornos en las mujeres con menopausia sean totalmente diferentes a los mecanismos del insomnio primario.

Se necesita realizar más estudios que utilicen medidas objetivas de sueño como la polisomnografía, que describan las características de los trastornos de sueño de los participantes y sus características personales (McKay, 2006; Zick *et al*, 2011).

Tilo:

Varias especies de Tilo han sido utilizadas como ansiolíticos y sedantes desde hace muchos años. Se ha observado un incremento en la demanda de productos herbales y plantas de uso medicinal, siendo esta una tendencia moderna que ha ido incrementándose en los últimos años (Aguirre-Hernandez *et al*, 2007b; Perez-Ortega *et al*, 2008).

La especie más utilizada y estudiada es la tilia americana var. Mexicana. Varios estudios han concluido que esta especie de tilo tiene propiedades sedativas y ansiolíticas debido a que actúa como depresor del sistema nervioso central, tanto en su forma de presentación fresca como en aquellas almacenadas para la venta en mercados de venta popular. Este es un producto natural con un excelente perfil de seguridad ya que no se ha observado toxicidad aún a dosis de 5,000mg/kg, por lo que se sugiere que esta planta es un ansiolítico y sedativo seguro para ser utilizado en la medicina tradicional (Aguirre-Hernandez *et al*, 2007a; Pérez-Ortega *et al*, 2008).

Combinaciones de varias plantas:

Las combinaciones de varias plantas utilizadas para promover el sueño son bastante comunes. Se encuentran diferentes preparaciones, muchas de estas de venta libre, en varios países (Wheatley, 2005).

Se ha reportado la eficacia de estas formulaciones en estudios con animales. Estudios clínicos también han sido publicados, la mayoría de estos comparados con placebo.

Maroo y cols. realizaron una combinación de tres plantas, valeriana officinalis, passiflora incarnata y humulus lupulus y lo compararon con zolpidem, un hipnótico sedativo efectivo para el tratamiento del insomnio. La investigación es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado realizado en 2011, en el cual se reclutó a 91 pacientes, de los cuales 39 terminaron el estudio. Se encontró mejoría significativa en el tiempo total de sueño, latencia del sueño, número de despertares e índices de severidad del insomnio en ambos grupos, no encontrando diferencia significativa entre ellos. Se reportó 12 efectos adversos para la combinación de plantas y 16 efectos adversos en el grupo que tomó zolpidem. La mayoría de estos efectos consistió en somnolencia diurna para ambos grupos y no hubo efectos adversos serios en ninguno de los dos grupos (Maroo *et al*, 2013).

Se concluyó que dicha formulación es una opción terapéutica a corto plazo al uso de zolpidem para insomnio primario. Se deben realizar estudios que determinen la eficacia y seguridad de la formulación a largo plazo (Maroo *et al*, 2013).

Acupuntura y Acupresura:

La acupuntura tiene una larga historia en la medicina China y se ha utilizado con frecuencia en el tratamiento del insomnio. El mecanismo fisiológico de la terapia con acupuntura radica en la liberación de las reservas endógenas de los agentes neurotransmisores. La acupresura se refiere al uso de los dedos o instrumentos sin punta en puntos específicos. Estudios recientes reportaron que la introducción de una aguja de acupuntura o técnica utilizada en acupresura son capaces de influir el sistema nervioso autónomo, reducir la actividad simpática, incrementar la secreción de melatonina y también afecta la transmisión GABAérgica y dopaminérgica en el striatum. Estos efectos son la clave del rol que juegan la acupuntura y la acupresura en el tratamiento del insomnio primario (Tu *et al*, 2012; Simoncini *et al*, 2015).

Se han realizado muchos estudios acerca del uso de la acupuntura en el tratamiento del insomnio, sin embargo pocos de estos han sido estudios controlados y randomizados, muchos han carecido de una adecuada metodología y son muy heterogéneos, por lo que el valor de sus hallazgos es limitado (Tu *et al*, 2012; Simoncini *et al*, 2015).

Jung-Hung Tu *et al* realizaron un estudio en el que compararon la efectividad de la terapia de la acupuntura con el zolpidem para el tratamiento del insomnio primario. Ellos utilizaron el índice de calidad de sueño de Pittsburg para evaluar los efectos de dicha intervención en 33 pacientes con insomnio primario a los cuales no se les había dado previamente ningún tratamiento. Estos pacientes fueron seleccionados en forma aleatoria para recibir tratamiento con zolpidem o terapia semanal con acupuntura. La terapia con acupuntura la realizó un médico graduado de la escuela de medicina de Taiwan, con experiencia en la práctica de la acupuntura, la cual realizó según procedimientos estándares reportados previamente (Tu *et al*, 2012).

Este estudio reportó que la acupuntura mejora la puntuación en el índice de calidad de sueño de Pittsburg en un rango similar al zolpidem. El tratamiento resultó ser más efectivo en personas mayores, en mujeres y en pacientes con más alto nivel de educación. Estos hallazgos sugieren que la acupuntura es una opción terapéutica efectiva para el tratamiento del insomnio primario (Tu *et al*, 2012).

Es necesario aclarar la relación causa-efecto entre los resultados obtenidos y la intervención. Se necesitan estudios de cohortes con muestras mayores en los cuales se clasifique los grupos de pacientes según diferentes factores psicosociales para tratar de encontrar la relación directa entre las intervenciones y el resultado obtenido con el tratamiento.

En 2011 se publicó una revisión sistemática de los principales tratamientos utilizados en la medicina complementaria y alternativa para el tratamiento del insomnio realizada por Jerome Sarris y Gerard J. Byrne. Ellos revisaron la evidencia científica disponible en relación a la acupuntura y acupresura encontrando soporte científico que evidencia la eficacia de la acupresura en dos estudios localizados y evidencia mixta en cuanto a la acupuntura ya que 2 estudios resultaron ser negativos para el tratamiento del insomnio y otros dos resultaron positivos, con igual o mayor efectividad que clonazepam y estazolam (Sarris & Byrne, 2011).

Yoga:

El yoga es una práctica que en los últimos años ha tenido una creciente popularidad. Se ha observado, cada vez, mayor aceptación del uso terapéutico de este tipo de prácticas en la medicina tradicional del mundo occidental (Mustian *et al*, 2013).

El yoga se ha utilizado como tratamiento de diferentes trastornos que tienen componentes psicosomáticos y la investigación básica sugiere que las técnicas de yoga influyen en los sistemas neuro-endócrinos y autonómicos. Es una técnica fácil de aprender y tolerable para el paciente.

No existen muchos estudios de investigación que aporten evidencia científica de que el yoga puede mejorar el sueño. Algunos estudios se han realizado en componentes aislados de la técnica, tales como la meditación y técnicas de respiración, otros cuantos han estudiado varios componentes a la vez. Un par de estudios no controlados han investigado la efectividad del yoga para el tratamiento del insomnio. Estos estudios han requerido la asistencia de los pacientes a varias sesiones como parte de la intervención. Se ha reportado que las técnicas de yoga son capaces de disminuir los despertares y mejorar varios aspectos del sueño, por lo que pueden ser efectivos en el tratamiento del insomnio (Mustian *et al*, 2013).

Existen varios tipos de yoga, cuya descripción detallada va más allá de los objetivos del presente capítulo. Entre los estilos de yoga se encuentra el Yoga Kundalini, Gentle Hatha, Iyengar Anusara, el yoga restaurativo, etc. El Gentle Hatha se enfoca en aspectos físicos, mientras que el estilo Iyengar y el restaurativo se enfocan en la relajación completa. Si se combinan estos estilos, se obtiene un tipo de terapia que es capaz de mejorar la calidad del sueño gracias a una secuencia de ejercicios de meditación, respiración y de alineación del cuerpo, los cuales requieren el uso pasivo y activo de los músculos esqueléticos. El Yoga Kundalini enfatiza en técnicas de meditación, respiración y posturas (Khalsa, 2004).

Como ejemplo de estos estudios se encuentra el realizado por Sat Bir Khalsa de la División de Medicina del Sueño del Hospital Brigham and Women's Hospital de la escuela de Medicina de Harvard. Él realizó una intervención en la cual se le dio tratamiento a través de sesiones diarias de Yoga durante 8 semanas a 20 pacientes con insomnio crónico. Estos pacientes llevaron diarios de sueño 2 semanas previas a la intervención. Luego se les instruyó acerca de ejercicios de yoga que debían realizar diariamente. A estos pacientes no se les dio instrucciones adicionales sobre higiene del sueño. El estilo de yoga que se utilizó fue el Yoga Kundalini, Los ejercicios seleccionados son específicos para mejorar la calidad de sueño. Los participantes continuaron llevando diarios de sueño durante las semanas que duró la intervención. Los resultados del estudio evidenciaron una mejoría significativa en los principales parámetros subjetivos del sueño. La interpretación de los resultados de este estudio tiene sus limitaciones debido a que no es un estudio controlado y randomizado, la muestra es pequeña y existen factores que pueden influir en los resultados tales como las actitudes y expectativas del tratamiento con el yoga (Khalsa, 2004).

Otro estudio realizado en el Centro Médico de la Universidad de Rochester evaluó la efectividad del yoga en cuatrocientos diez pacientes sobrevivientes de cáncer con alteraciones de sueño. Este estudio realizó una intervención combinando el estilo Gentle Hatha con el yoga restaurativo (Mustian *et al*, 2013).

El estudio demostró mejoría significativa en la calidad global del sueño después de la intervención, al compararla con el grupo control, También se encontró mejoría significativa de la disfunción diurna, calidad subjetiva del sueño, uso de medicamentos para dormir, despertares nocturnos, latencia de sueño, duración del sueño eficiencia del sueño. En conclusión, el estudio sugiere que el yoga que combina el estilo Gentle

Hatha con el restaurativo es capaz de mejorar la calidad del sueño en pacientes sobrevivientes de cáncer (Mustian *et al*, 2013).

Sarris y Byrne evaluaron un único estudio que llenó los criterios de inclusión para su revisión sistemática. El estudio de Manjunath y Telles, el cual encontró un efecto positivo para el manejo del insomnio, con mejoría significativa de la latencia, duración y calidad del sueño (Manjunath, 2005).

Capítulo 20

Algoritmo diagnóstico de los Trastornos del sueño.

Consenso diagnóstico GETSH (en orden alfabético):

Alvaro Antonio Jerez Magaña.
Elena Maricela Majano de Carías.
Gustavo Enrique Cosenza.
Henry Hugo Gálvez Quiñónez.
Javier Contreras Rojas.
Jorge Alberto Martínez Cerrato.
Jorge Alfredo León Aldana.
José Manuel Pérez Córdova.
Juan Carlos Lara Girón.
Juan José Del Cid García.
Luz Eleonora Vega Zeissig.
Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.
Reyna M Durón.



alvaro.jerez@humanagt.org

Abreviaturas.

ACPS: Apnea central primaria del sueño | ACRS: Apnea central relacionada con el sueño | ACS: Apnea central del sueño | ACSET: Apnea central del sueño emergente con el tratamiento | ACSRPGA: Apnea central del sueño debida a respiración periódica a gran altitud | AOS: Apnea obstructiva del sueño | DEPR: Depresión | DM2: Diabetes mellitus tipo II | DRER: Despertares relacionados con el esfuerzo respiratorio | EAC: Enfermedad arterial coronaria | ECV: Enfermedad cerebrovascular | ENF: Enfermedad | ERG: Enfermedad por reflujo gastroesofágico | HACI: Hipoventilación alveolar central idiopática | HC: Hormona del crecimiento | HCITDH: Hipoventilación central de inicio tardío con disfunción hipotalámica | HORS: Hipoxemia relacionada con el sueño | HR: Hora | HRS: Horas | HTA: Hipertensión arterial | HX: Historia | HVRS: Hipoventilación relacionada con el sueño | ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva | ICSD-3: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, Tercera Edición | IAHC: Índice de apnea/hipopnea centrales | IER: Índice de eventos respiratorios | LCR: Líquido cefalorraquídeo | MIN: Minuto/Minutos | MOR: Sueño de movimientos oculares rápidos | NMOR: Sueño sin movimiento oculares rápidos | OCST: Test ambulatorio del sueño | PaCO₂: Presión arterial parcial de dióxido de carbono | MPED: Movimientos periódicos de las extremidades durante el despertar | MPES: Movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño | PSMORIS: Período de sueño MOR al inicio del sueño | PSG: Polisomnografía | RCS: Respiración de Cheynes-Stokes | SEG: Segundo | SDX: Síndrome | SHACC: Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita | SHACI: Síndrome de hipoventilación alveolar central idiopática | SHO: Síndrome de hipoventilación por obesidad | SpO₂: Saturación arterial de oxígeno | SPI: Síndrome de piernas inquietas | SSI: Síndrome de sueño insuficiente | TAS: Test ambulatorio de sueño | TBP: Trastorno bipolar | THRS: Trastorno de hipoventilación relacionada con el sueño | TLMS: Test de latencias múltiples del sueño | TRAST: Trastorno | TRCSV: Trastorno del ritmo circadiano sueño-vigilia | VPP: Ventilación a presión positiva | vPSG: video polisomnografía

INTRODUCCIÓN.

El estudio de los trastornos del sueño debería ser materia obligada en los pensum de pregrado de nuestros centros de estudio debido a varias razones:

1. La alta incidencia de los mismos, que los convierte en un verdadero problema sanitario.
2. El impacto de los mismos sobre la salud global de la persona afectada.
3. El impacto sobre el funcionamiento (laboral, familiar, académico y social) de la persona afectada.
4. La predisposición a cometer errores y sufrir accidentes de todo tipo, en las personas afectadas.
5. Los errores terapéuticos que muchas veces perpetúan el problema sin darle una solución adecuada al mismo, o agregan un nuevo problema el cual es la dependencia farmacológica.

El conocimiento actual de las herramientas útiles para el diagnóstico de los trastornos del sueño es de suma importancia, pues nos permite optimizar las pruebas que actualmente tenemos disponibles e indicar los tratamientos óptimos de manera adecuada y oportuna, así como referir a otras especializadas para el mayor beneficio de nuestros pacientes (Secretaría de Salud, 2010)

En comparación con la ICSD-3 (AASM, 2014), este capítulo no aporta nada nuevo, la conclusión del Grupo de Estudio de los Trastornos del Sueño de HUMANA (GETSH), fue que no había nada que agregar a la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, por lo que lo que haremos acá es únicamente colocar y ordenar los diferentes criterios para el diagnóstico de cada una de las diferentes entidades nosográficas de una forma lógica que facilite la comprensión del médico

no familiarizado con los trastornos del sueño o no especializado en el estudio y tratamiento de los trastornos del sueño.

En no pocas oportunidades nos hemos tomado la libertad de citar literalmente lo enunciado en la ICSD-3, especialmente en las notas, esto se ha hecho con el propósito de clarificar los algoritmos.

CLAVES:

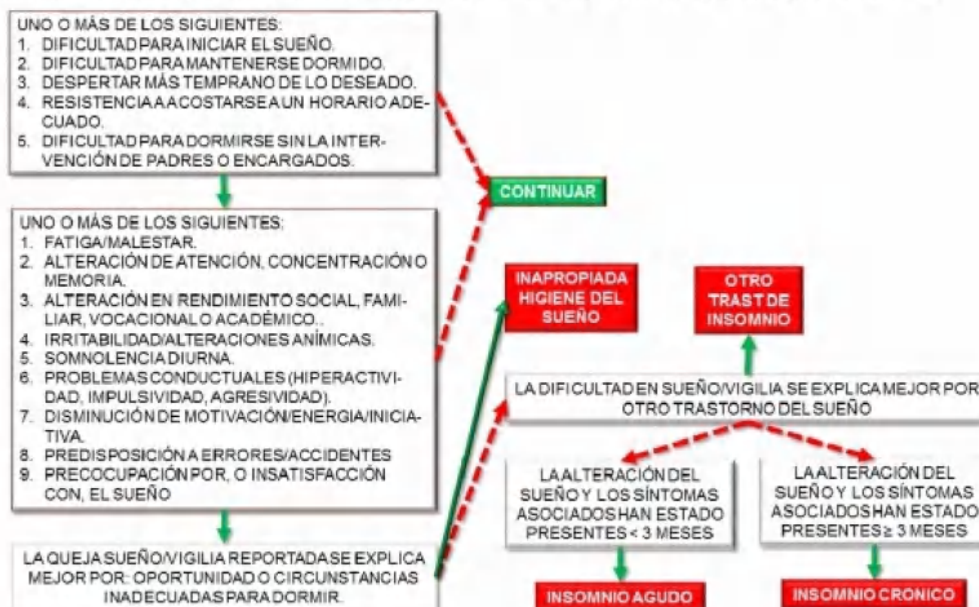
- Si la respuesta es afirmativa continua a:
- Si la respuesta es negativa continuar a:

INSOMNIO

La ICSD-3 (AASM, 2014) define el insomnio como "la dificultad persistente con el inicio del sueño, su duración, consolidación o calidad del mismo, que ocurre a pesar de que existen la oportunidad y circunstancias adecuadas para dormir y resulta en alguna forma de alteración diurna"; además, clasifica el insomnio y sus subtipos en los siguientes grupos:



En esta sección se incluyen los trast cuya característica principal es la queja de insomnio. Los aspectos específicos del insomnio se encuentran descritos con profundidad en el capítulo 6 de esta obra, aquí nos limitaremos a reproducir los criterios necesarios para el diagnóstico propuestos por la ICSD-3.



NOTAS DE LA ICSD-3:

La dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido, así como el despertar más temprano de lo deseado son síntomas que pueden verse en todos los grupos de edad, pero la resistencia a acostarse a un horario adecuado y la dificultad para dormirse sin la intervención de los padres o encargados se

Algoritmo diagnóstico de los trastornos del sueño.

observa más frecuentemente en niños y adultos mayores que requieren la supervisión de un cuidador debido a la alteración significativa en su nivel de funcionamiento.

Los pacientes con insomnio agudo pueden quejarse de dificultad en el sueño/vigilia menos de 3 veces por semana en promedio, aún así tienen preocupaciones clínicamente significativas sobre sus síntomas y merecen atención clínica.

Muchas condiciones como el duelo, el dolor agudo u otros estresores agudos se hallan muchas veces asociados a pobre calidad de sueño; cuando tales condiciones son la única causa de dificultad para dormir, el diagnóstico de insomnio por separado podría no ser aplicable.

Algunos pacientes con insomnio crónico pueden mostrar episodios recurrentes de dificultad en el sueño/vigilia las cuales pueden durar varias semanas a lo largo de varios años, sin cumplir los criterios de duración de por lo menos 3 meses para cualquiera de estos episodios de forma aislada, sin embargo estos pacientes deberían ser diagnosticados como insomnio crónico debido a la persistencia de su dificultad intermitente sobre el sueño a lo largo del tiempo.

Algunos pacientes que utilizan hipnóticos de forma regular pueden dormir bien y no cumplir los criterios de insomnio mientras toman dichos medicamentos; sin embargo cuando dejan de tomarlos estos pacientes cumplen los criterios diagnósticos; en estos casos el diagnóstico podría aplicarse a estos pacientes particularmente si manifiestan preocupación por su dificultad para dormir en ausencia de tales medicamentos.

Muchas condiciones comórbidas como los dolores crónicos o el reflujo gastroesofágico pueden dar origen a las quejas de insomnio enumeradas en el diagrama anterior. Cuando estas condiciones son la única causa de la dificultad para dormir, el diagnóstico separado de insomnio podría no aplicarse a ellos; sin embargo, en muchos pacientes, tales condiciones son crónicas y no son la única causa de la dificultad para dormir. Los factores clave que deberían determinar la decisión de aplicar un diagnóstico separado de insomnio incluyen:

- ¿Hace cuánto tiempo la dificultad para dormir surgió como resultado de factores directamente atribuibles a la condición comórbida?
- ¿Existen oportunidades en las cuales las quejas para dormir se presentan en ausencia de estos factores?
- ¿Existen factores cognitivos que perpetúan esta condición (Ej.: expectativas negativas, despertares condicionados, hábitos disruptivos del sueño?, sugiriendo un aspecto autónomo que desencadene el insomnio?

Si existe evidencia de que las quejas del paciente con el sueño/vigilia ameritan un tratamiento por separado entonces el diagnóstico de insomnio crónico debería aplicarse.

SUBTIPOS CLINICOS Y PATOFISIOLOGICOS DEL INSOMNIO CRÓNICO:

Insomnio psicofisiológico: se caracteriza por despertares mayores y asociaciones aprendidas que evitan el sueño y desencadenan insomnio. Estos pacientes muchas veces experimentan dificultad para dormir cuando tratar de hacerlo en su ambiente normal en casa, pero concilian el sueño con facilidad en un ambiente diferente o cuando no están tratando de dormir. Estos pacientes también muestran preocupación excesiva referente al sueño y sufren de niveles elevados de excitación cognitiva y somática, particularmente a la hora de dormir.

Insomnio idiopático: se caracteriza por la queja sostenida de dificultad para dormir con inicio insidioso en la infancia o niñez temprana. Se presume que inicia en esa edad sin una causa discernible y persiste a lo largo del tiempo sin períodos de remisión sostenida. Debido a su inicio temprano, su estabilidad a lo largo del tiempo y el curso a lo largo de la vida, se cree que el trastorno se halla genéticamente determinado o se debe a una aberración congénita en los sistemas que inducen el sueño o el despertar en el cerebro, aunque aún no se han encontrado marcadores genéticos o una patología neural que explique este trastorno.

Insomnio paradójico: se describe como una queja de severa alteración del sueño sin evidencia objetiva que la corrobore. Se presume que estas personas muestran una marcada predisposición a subestimar la cantidad de sueño que obtienen. Aunque muchos de estos pacientes logran cantidades normales de sueño, demostrado por PSG, la queja de dificultad para dormir se mantiene. Algunos estudios de neuroimágenes o técnicas de análisis espectral de EEG de sueño han sugerido que una alteración en el

sistema de excitación del sueño/vigilia podría explicar la desincronización entre las medidas objetivas y convencionales de sueño y los reportes subjetivos.

Higiene del sueño inadecuada: se presume que resulta de la o puede ser sostenido por las actividades cotidianas de la vida que son inconsistentes con el deseo de mantener una buena calidad de sueño y una alerta diurna normal. En el capítulo 19 de esta obra se hace un abordaje más completo de los aspectos que deben ser considerados para evaluar la higiene del sueño.

Insomnio conductual de la niñez: se presumen que resulta de un inadecuado entrenamiento para dormir o falta de imposición de límites por parte de los padres o encargados. Existen varios subtipos:

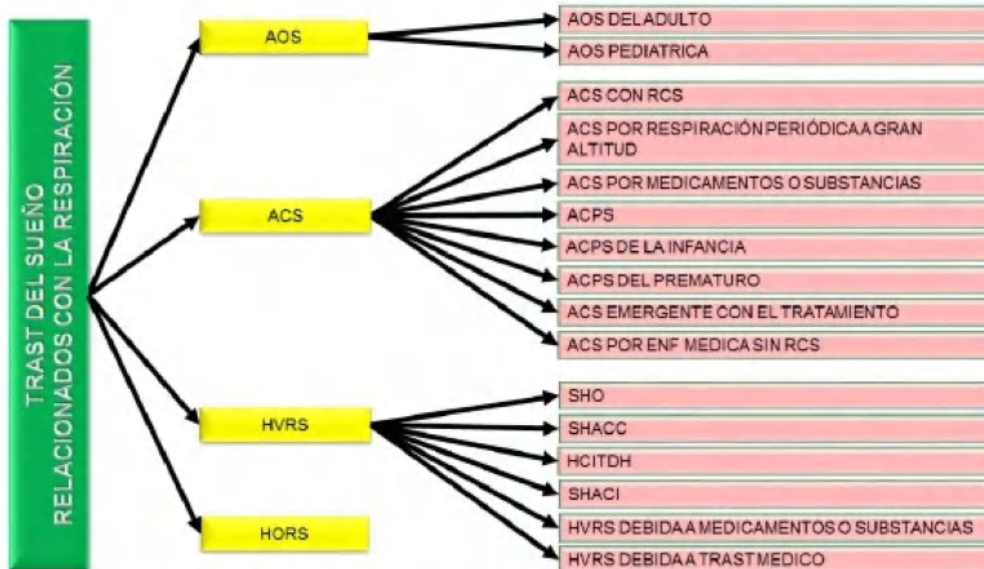
- **Tipo asociación al inicio del sueño:** se caracteriza por la dependencia del niño a estimulaciones específicas, objetos o ambientes para poder iniciar el sueño o volverse a dormir luego de haberse despertado; en ausencia de estas condiciones el inicio del sueño se retrasa significativamente.
- **Tipo límites al ambiente:** se caracteriza por resistencia o estancamiento a la hora de acostarse resultado de una mala imposición de límites de parte del encargado.
- **Tipo mixto:** caracterizado tanto por aspectos de dificultades con el tipo de asociaciones como por resistencia a irse a la cama.

Insomnio debido a otro trastorno mental: Se considera causado por, o secundario a, un trastorno psiquiátrico coexistente. El insomnio es un problema frecuente en pacientes con trastornos de ansiedad y trastornos afectivos, así como en pacientes psicóticos y algunos trastornos de la personalidad. Entre estos pacientes se presume que el trastorno es debido al trastorno mental.

Insomnio debido a condición médica: se considera causado por, o secundario a, una condición médica coexistente. Existen muchas condiciones médicas que causan insomnio, en particular aquellas que cursan con dolor o malestar, limitación de los movimientos, dificultades en la respiración, etc. En estos casos se presume que el insomnio es debido a la condición médica.

Insomnio debido a drogas o sustancias: se considera causado por o secundario a, el uso o abstinencia de drogas o sustancias. En estos casos el insomnio debe presentarse cuando se consume o se está en abstinencia a estas.

TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON LA RESPIRACION



Estos trastornos se caracterizan por diversas anomalías de la respiración que se presentan durante el sueño. La descripción detallada de los mismos fue realizada en el capítulo 7 de esta obra, aquí nos limitaremos a reproducir los criterios necesarios para el diagnóstico propuestos por la ICSD-3.

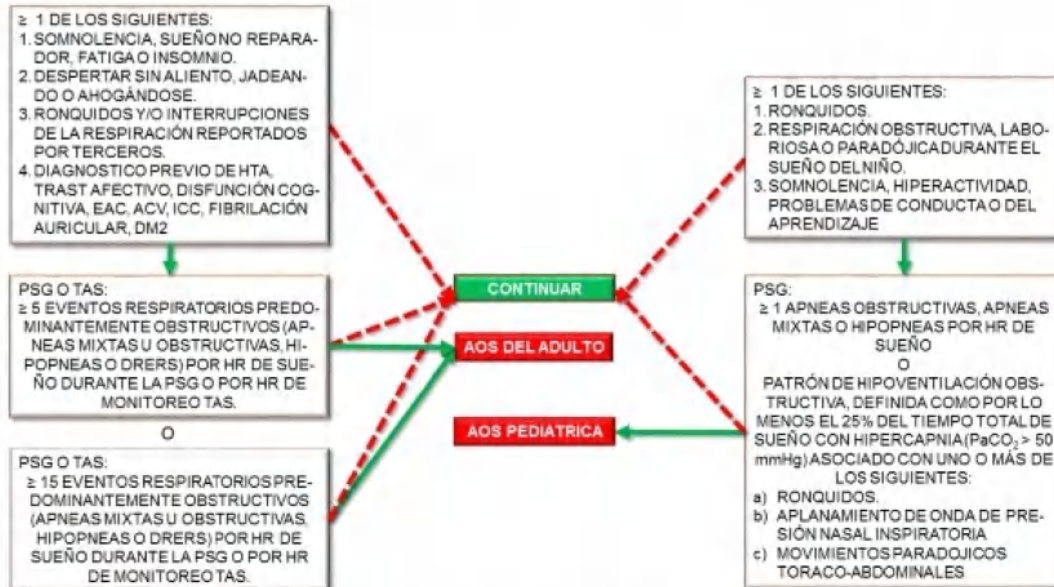
Los trastornos del sueño relacionados con la respiración han sido agrupados en: AOS, ACS, HVRS y HORS; sin embargo muchos pacientes pueden cumplir los criterios para más de uno de estos grupos. En particular, muchos pacientes tienen una combinación entre AOS y ACS.

NOTAS DE LA ICSD-3:

Algoritmo diagnóstico de los trastornos del sueño.

Comparado con la PSG, los TAS comúnmente subestiman el número de eventos respiratorios obstructivos por hora debido a que el sueño actual, determinado primordialmente por EEG, muchas veces no es registrado.

El término IER puede ser usado para denotar la frecuencia de eventos basados en el tiempo de monitoreo más que en el tiempo total de sueño.



Los DRER e hipopneas basadas en los despertares no puede ser medidos usan TAS porque los despertares no pueden ser identificados por los criterios EEG.



El diagnóstico de ACS con RCS no excluye el diagnóstico de AOS.

Si el número total de apneas o hipopneas centrales no es > 50% del número total de apneas e hipopneas la RCS puede ser considerada como un hallazgo de la PSG.

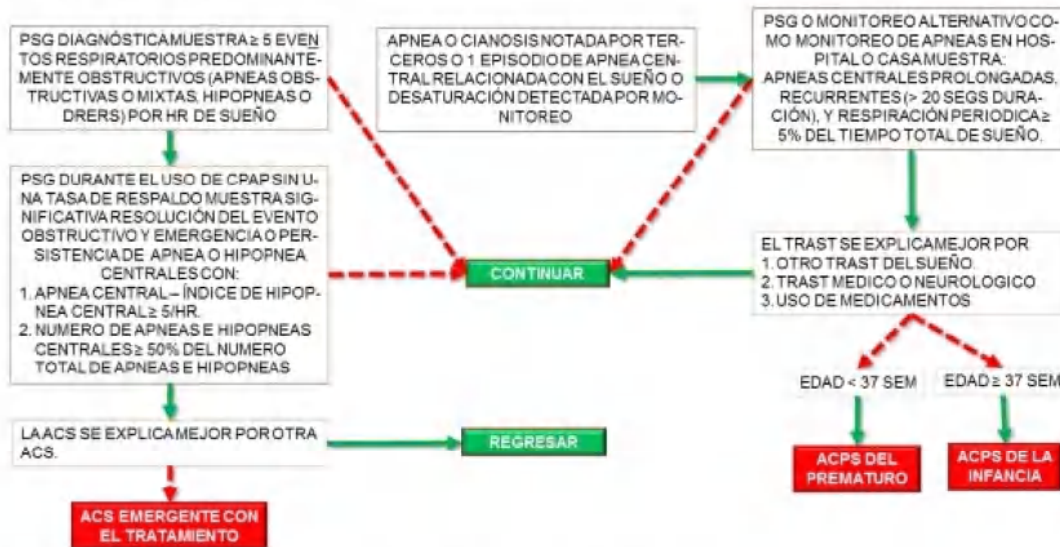
Para el diagnóstico de ACS debida a trastorno médico sin RCS en infantes y niños pequeños, los síntomas son de apoyo pero no son requeridos para el diagnóstico.

En la ACS debida a trastorno médico sin RCS, la HVRS no es requerida pero podría estar presente, si el paciente cumple criterios para ambos, pueden hacerse ambos diagnósticos. En algunos pacientes, otras

anormalidades de la respiración como respiración atáxica podría ser prominente. El diagnóstico de ACS debita a trastorno médico sin RCS no excluye el diagnóstico de AOS.

La respiración periódica es una respuesta común a la altitud, se requieren de los síntomas asociados para hacer el diagnóstico del trastorno. El ascenso a gran altitud incluye típicamente ascensos a un mínimo de 2,500 mts, aunque algunos individuos pueden presentar este trastorno a altitudes tan bajas como 1,500 mts. El diagnóstico de ACS debida a respiración periódica a gran altitud no excluye el diagnóstico de AOS.

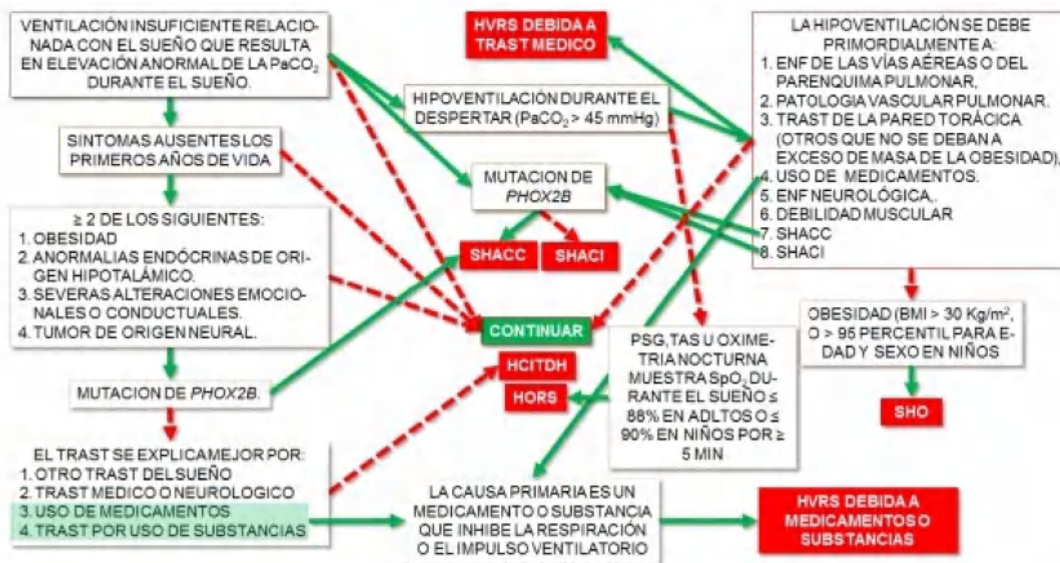
En la ACS debida a medicamentos o sustancias, puede observarse respiración atáxica (variaciones irregulares en el tiempo del ciclo respiratorio y el volumen tidal). Además puede presentarse hipoventilación diurna y/o nocturna, pero esta no es requerida para el diagnóstico. Si se presenta HVRS puede hacerse el diagnóstico tanto de HVRS debida a medicamentos o sustancias como de ACS debida a medicamentos o sustancias. El diagnóstico de ACS debida a medicamentos o sustancias no excluye el diagnóstico de AOS.



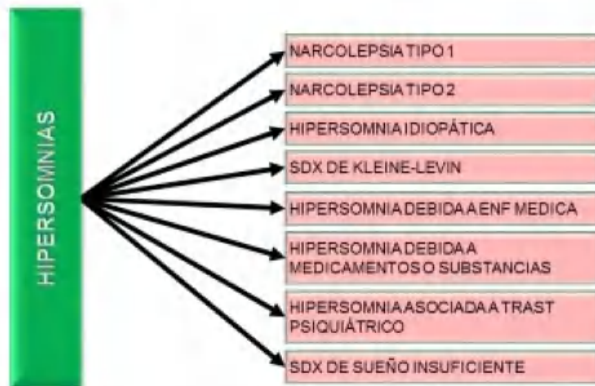
En la ACPS en niños, los síntomas pueden no ser evidentes.

El diagnóstico de ACS emergente con el tratamiento no excluye el diagnóstico de AOS.

Si en los pacientes con SHO se presenta AOS pueden hacerse ambos diagnósticos.



HIPERSOMNIAS



Las personas que padecen de hipersomnía están predispuestos a sufrir seria disminución del rendimiento en diversas áreas del funcionamiento, así como a sufrir accidentes domésticos, laborales y vehiculares que podrían ser una seria amenaza para su vida.

La ICSD-3 define la somnolencia diurna como "la incapacidad de mantenerse despierto y alerta durante el mayor episodio de vigilia del día, resultando en períodos de irreprimita necesidad de sueño o lapsos no intencionales en los que se queda dormido. La somnolencia puede variar en

la severidad y es más frecuente que ocurra en situaciones aburridas, sedentarias y monótonas que requieren de poca participación activa.

Los aspectos generales de las hipersomnias se describen de forma detallada en el capítulo 8: "Hipersomnias de origen central".

Algunos pacientes son conscientes del incremento de la somnolencia antes de caer dormidos, mientras otros caen dormidos con pocos o ningún síntoma prodrómico (ataques de sueño).

La severidad de la somnolencia diurna puede ser cuantificada subjetivamente utilizando escalas de severidad como la "Escala de Somnolencia de Epworth", y de forma objetiva utilizando el TLMS. Estas medidas no siempre se correlacionan la una con la otra y deben utilizarse aplicando el juicio clínico apropiado.



En niños pequeños, la narcolepsia puede presentarse muchas veces como sueño nocturno excesivo o como la continuación de una siesta previamente discontinuada.

Si se sospecha fuertemente el diagnóstico de narcolepsia tipo 1, pero no se cumple el criterio de catalepsia en el TLMS, una posible estrategia es repetir el TLMS. En los casos de Narcolepsia tipo 2, si más tarde estos pacientes desarrollan catalepsia, el trastorno debe reclasificarse como narcolepsia tipo 1.

Si los niveles de hipocretina 1 en LCR son cuantificados más tarde y se encuentra en $\leq 110 \text{ pg/mL}$ o $< 1/3$ del valor promedio obtenido en sujetos normales, el trastorno debe reclasificarse como narcolepsia tipo 1.



La inercia de sueño severa y prolongada, conocida como borra- chera de sueño (defi- nida por la dificultad prolongada para despertar con regresos repetidos al sueño, irritabilidad, conductas automáti- cas y confusión; y/o siestas prolongadas (> 1 hr) no repara- dora brindan apoyo adicional al cuadro clínico de la hiper- somnia idiopática. Una alta eficiencia de sueño ($\geq 90\%$) en la PSG previa al TLMS es otro hallazgo que apoya el diagnóstico.

El tiempo total de sueño en 24 hrs requerido para el diagnóstico de hipersomnia idiopática puede necesitar ser adaptado a los cambios normales en el tiempo de sueño asociado a los diversos estadios del desarrollo en niños y adolescentes, así como a las variaciones interculturales en todos los grupos de edad.

Ocasionalmente, paciente que cumplen otros criterios pueden tener un TLMS con una latencia de sueño promedio > 8 min y un tiempo total de sueño en 24 hrs < 660 min. El juicio clínico debe utilizarse para decidir si estos pacientes deben considerarse como hipersomnia idiopática, o no.

En el subtipo de hipersomnia residual después del tratamiento de la AOS el promedio de latencia de sueño en el TLMS puede ser > 8 min.

En pacientes con trastornos médicos o neurológicos severos en quienes no es posible o deseable hacer estudios de sueño, el diagnóstico de hipersomnia debida a trastorno médico debe hacerse en base a los criterios clínicos.

En el síndrome de sueño insuficiente, si existen dudas acerca de la veracidad de la historia personal o los logs de sueño, debe realizarse actigrafía, preferiblemente por al menos 2 semanas.

TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO SUEÑO/VIGILIA



Los TRCSV fueron abordados de forma más detallada en el capítulo 9, de esta obra, aquí solo retomaremos los aspectos claves que son necesarios para el adecuado diagnóstico de las diferentes entidades nosológicas.

La mayoría de TRCSV surgen cuando existe un desajuste substancial entre el ritmo interno y el tiempo requerido

por las actividades escolares, laborales o sociales del paciente.

La ICSD-3 define los TRCSV por el siguiente criterio: El trastorno es causado por alteraciones en el sistema que mantiene el tiempo circadiano, sus mecanismos de sincronización, o el desajuste entre el ritmo circadiano endógeno y el ambiente externo.

Los síntomas más frecuentes reportados en los TRCSV son la dificultad para iniciar el sueño o mantenerse dormido, así como somnolencia diurna y los instrumentos más útiles para evaluar estos trastornos son la historia de sueño del paciente, los logs de sueño y la actigrafía. Estos últimos deben basarse sobre un registro preferentemente de 14 días incluyendo días laborales y no laborales.

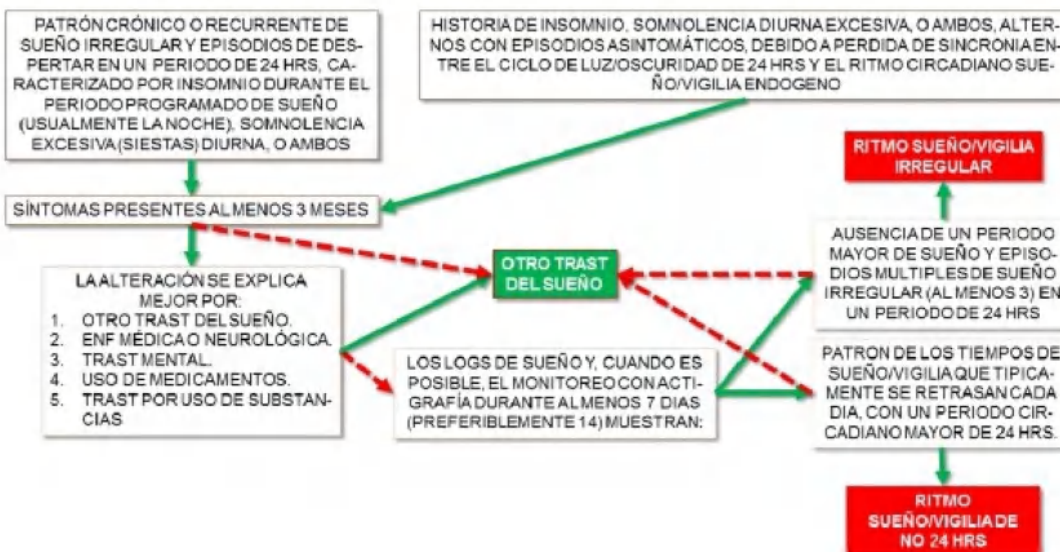
Algoritmo diagnóstico de los trastornos del sueño.

Los cuestionarios estandarizados de cronotipo son herramientas útiles para evaluar el cronotipo matutino o vespertino. En los individuos con fase de sueño retrasada, el cronotipo predominante es de tipo vespertino; mientras que en los individuos con fase de sueño adelantada el cronotipo es matutino. Esta herramienta también puede ser de utilidad para determinar cuando una preferencia circadiana vespertina contribuye a la iniciación de las dificultades para dormir entre aquellos que no cumplen todos los criterios para este trastorno.



La demostración de retraso en el tiempo de otros ritmos circadianos, como la melatonina (medida por el inicio de la melatonina en luz tenue, o la 6-sulfatometoximelatonina urinaria medida en un periodo de 24 hrs) es deseable para confirmar el diagnóstico de fase del sueño retrasada.

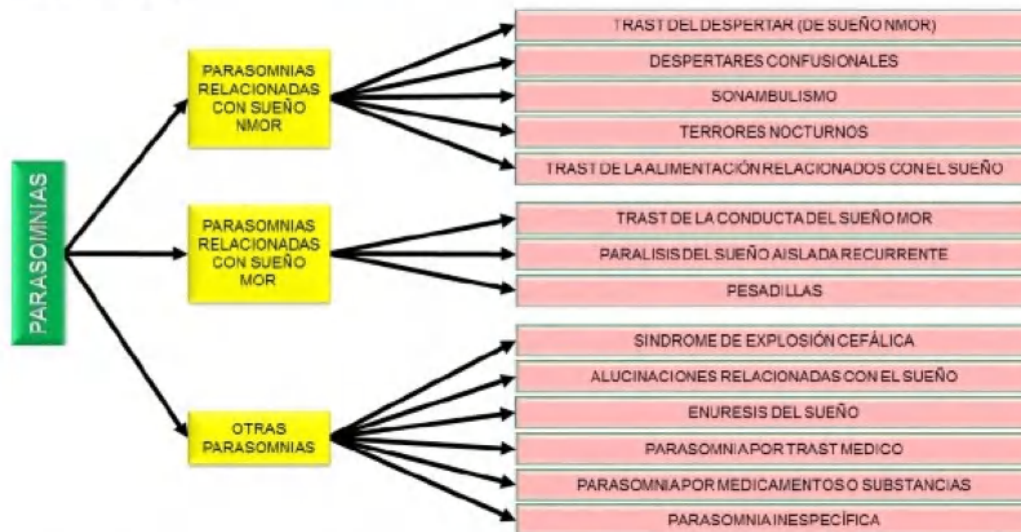
La demostración del avance (típicamente > 2 hrs) en el tiempo de otros ciclos circadianos como el inicio de melatonina en luz tenue o la cuantificación de 6-sulfatometoximelatonina en orina es deseable para confirmar el diagnóstico de fase de sueño adelantada.



Los pacientes con trastornos del ritmo sueño/vigilia de no 24 hrs, pueden presentarse con un retraso progresivo del patrón sueño/vigilia, insomnio intermitente y somnolencia excesiva. Los síntomas individuales dependerán de cuándo un individuo trata de dormir en relación con el ritmo circadiano de predisposición al sueño/vigilia. La magnitud del retraso diario dependerá del período circadiano endógeno y puede oscilar entre < 30 min y >1 hr. Los episodios sintomáticos comienzan típicamente con un incremento gradual en la latencia del sueño y retraso en el inicio del sueño.



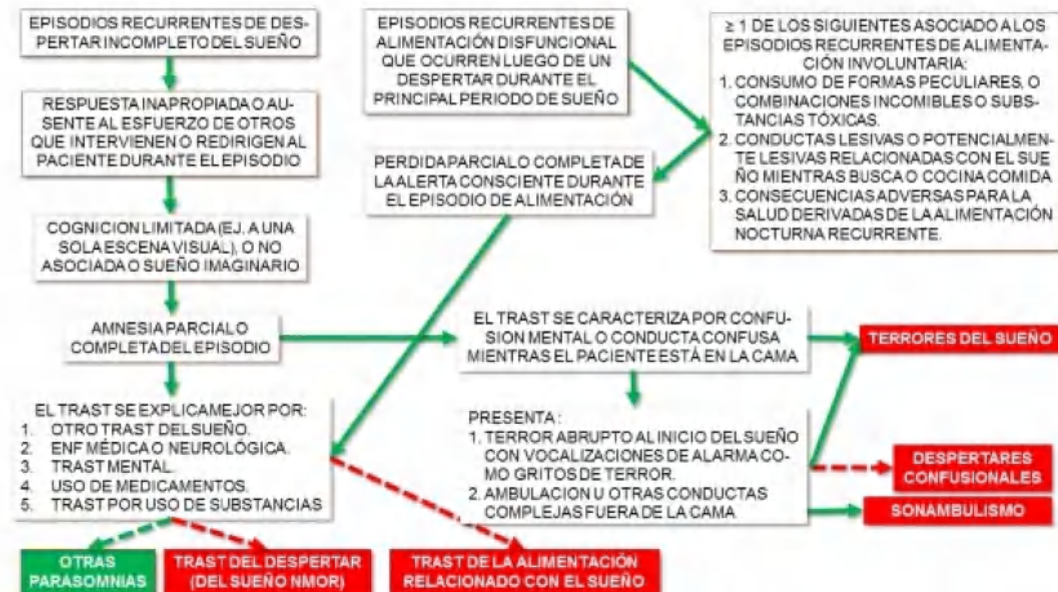
PARASOMNIAS:



Son eventos físicos indeseables o experiencias que ocurren al inicio del sueño, durante el sueño o al despertar. Las parasomnias pueden ocurrir durante el sueño NMOR, durante el sueño MOR o en las transiciones hacia y desde el sueño.

Las parasomnias abarcan movimientos complejos relacionados con el sueño, conductas, emociones, percepciones, sueños y actividad del sistema nervioso autónomo. Las parasomnias son trastornos clínicos debido a las lesiones resultantes, alteración del sueño, efectos adversos sobre la salud y efectos psicosociales indeseados. Las consecuencias clínicas de las parasomnias pueden afectar al paciente, a su compañero de cama o a ambos.

Algoritmo diagnóstico de los trastornos del sueño.



Los trastornos del despertar (del sueño MOR) ocurren usualmente durante el primer tercio del episodio mayor de sueño. El individuo puede parecer confuso y desorientado por varios minutos o más tiempo después del episodio.

En los despertares confusionales normalmente hay una falta de excitación autonómica como midriasis, taquicardia, taquipnea y diaforesis durante un episodio



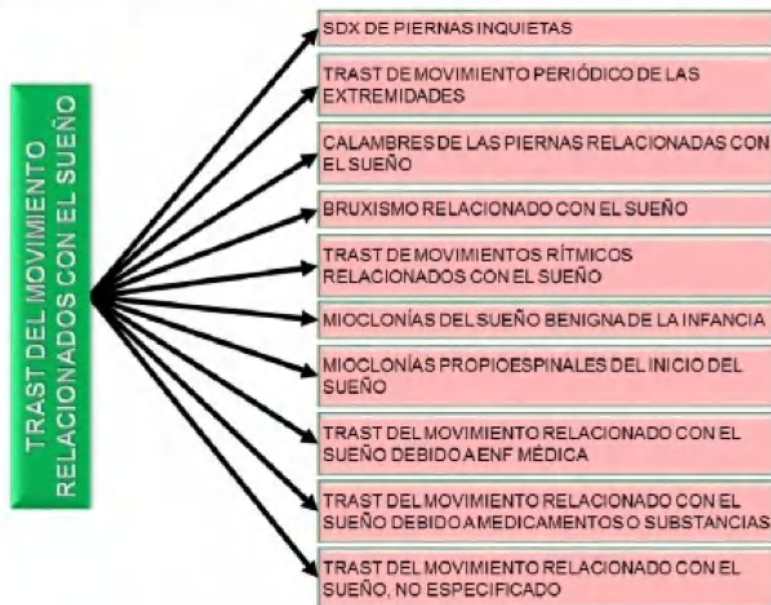
En los trastornos de conducta del sueño MOR, el criterio de "episodios repetidos de vocalizaciones y/o conductas motoras complejas relacionadas con el sueño" debe completarse con la observación de episodios repetitivos durante una sola noche de vPSG. Las conductas o vocalizaciones observadas muchas veces se correlacionan simultáneamente con lo que ocurre durante el sueño, llevando al reporte frecuente de "actuar los sueños". Al despertar, el individuo se encuentra típicamente despierto, alerta, coherente y orientado. En ocasión, puede haber pacientes con una historia clínica típica de trastorno de la conducta del sueño MOR con comportamientos de sueño actuados, que también exhiben comportamientos típicos de trastornos de la conducta del sueño MOR durante vPSG, pero no demuestran suficiente MOR sin atonía,

en base a los datos basados en la evidencia actual, para satisfacer los criterios de PSG para el diagnóstico de trastornos de la conducta del sueño MOR. En estos pacientes el trastorno de la conducta del sueño MOR debe hacerse de forma provisional, basado en el juicio clínico.

El trastorno de pesadillas en niños es más probable que ocurra en los que han sido expuestos a severos estresores psicosociales.



TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RELACIONADOS CON EL SUEÑO



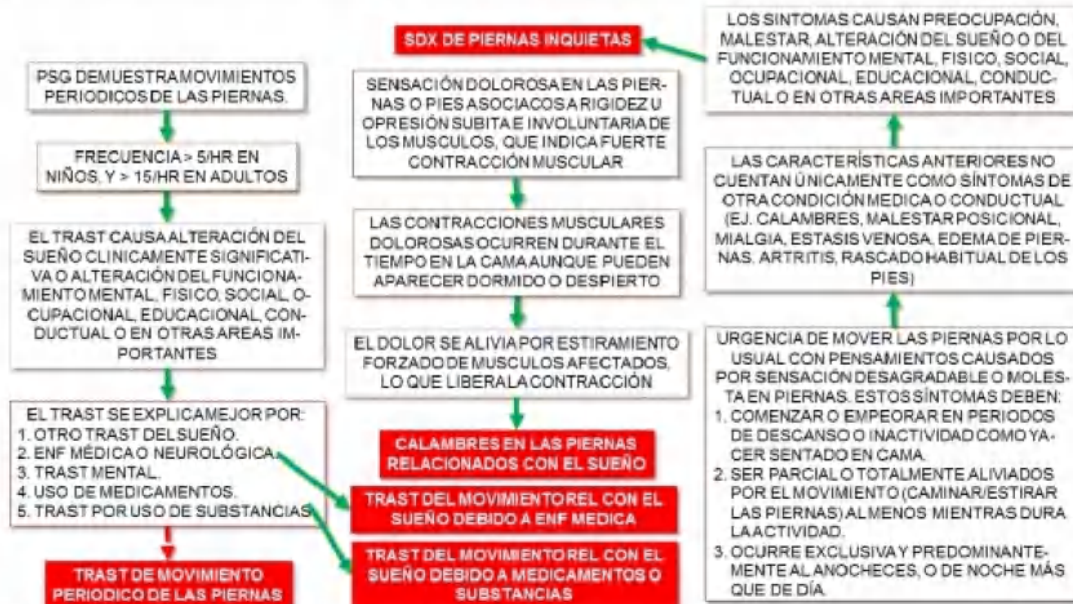
Los trastornos del movimiento relacionados con el sueño se caracteriza principalmente por movimientos relativamente simples, usualmente estereotipados que interrumpen el sueño o su inicio.

Las alteraciones del sueño nocturno, o las quejas de somnolencia diurna, o fatiga son un pre-requisito para el diagnóstico de trastornos del movimiento relacionados con el sueño.

Los movimientos corporales que interrumpen el sueño también se pueden ver en otros trastornos del sueño (Ej.: parasomnias

como el sonambulismo, los terrores del sueño y los trastornos de la conducta del sueño MOR. Sin embargo estos trastornos difieren en que las parasomnias involucran conductas complejas durante el periodo de sueño, mientras, mientras los trastornos del movimiento relacionados con el sueño son movimientos simples estereotipados.

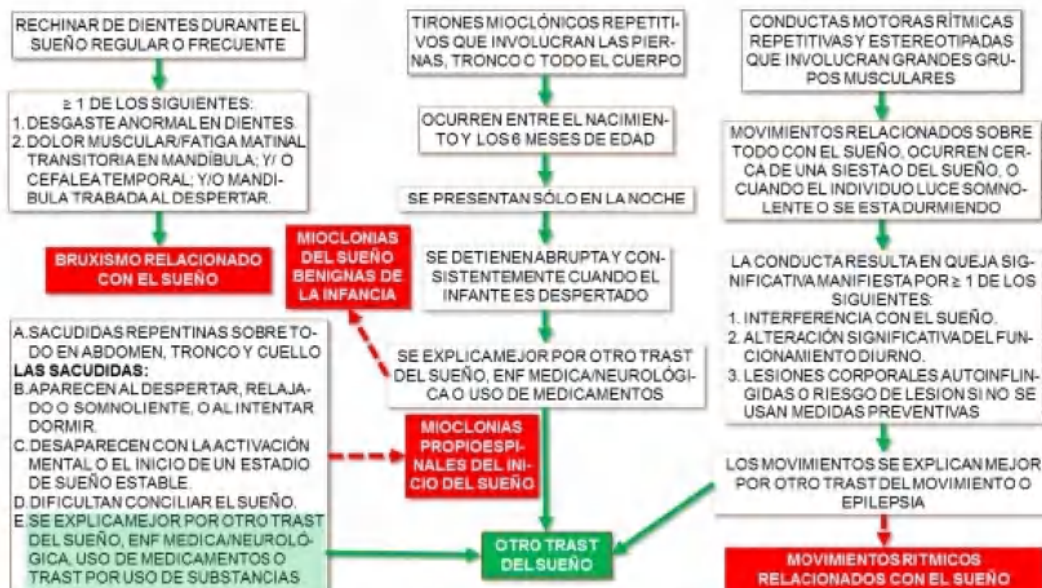
Algoritmo diagnóstico de los trastornos del sueño.



En el síndrome de piernas inquietas, algunas veces la urgencia de mover las piernas se presenta sin sensaciones inconfortables, y en otras oportunidades pueden involucrarse, además de las piernas, los brazos y otras partes del cuerpo.

El índice de MPES debe ser interpretado en el contexto de un paciente con quejas relacionadas con el sueño. En adultos se ha encontrado un índice de MPES > 5 en estudios que no excluyen los despertares relacionados con eventos respiratorios (usando monitoreo respiratorio sensitivo) y otras causas de MPES. Los datos sugieren un traslape parcial en los valores del índice de MPES entre individuos sintomáticos y asintomáticos, enfatizando la importancia del contexto clínico sobre un valor de corte absoluto.

Si el MPES se presenta sin alteración clínica del sueño o disfunción diurna, se le considera un hallazgo de la PSG, pero no llena criterios para el diagnóstico de MPED.



La presencia de insomnio o hipersomnia con MPES no es suficiente para establecer el diagnóstico de MPED, los estudios han demostrado que en la mayoría de tales casos la causa del insomnio o hipersomnia es otra. Para establecer el diagnóstico de MPED es esencial definir una relación causa-efecto razonable

GIETSH (Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño de HUMANA.

entre el insomnio o hipersomnia y los MPES, esto requiere que otras probables causas de trastornos del sueño sean descartadas.

Aunque para el diagnóstico de bruxismo no se requiere de PSG, es ideal registrar la actividad de los músculos maseteros con señal de audio y video para incrementar la confiabilidad del diagnóstico.

Capítulo 21

Tratamiento de los Trastornos del sueño en Atención Primaria en la región centroamericana: Consenso terapéutico.

Consenso terapéutico del Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño (GIETSH).

Miembros que participaron en el consenso (en orden alfabético):

Alvaro Antonio Jerez Magaña.
Elena Maricela Majano de Carías.
Jorge Alfredo León Aldana.
José Manuel Pérez Córdoba.
Juan Carlos Lara Girón.
Juan José Del Cid García.
Luz Eleonora Vega Zeissig.
Oscar Gerardo Ramírez Samayoa.
Reyna M Durón.



alvaro.jerez@humanagt.org

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del sueño constituyen un verdadero problema de Salud Pública que requiere de un meticoloso diagnóstico para brindar el tratamiento más adecuado.

Por definición, los trastornos del sueño involucran diversas alteraciones que impactan negativamente en el proceso fisiológico del dormir; pueden afectar tanto el proceso de conciliación del sueño (insomnio de inicio), como el proceso de mantenerse dormido (Insomnio de mantenimiento). Incluyen además una serie de patologías relacionadas con el despertar y procesos relacionados con la arquitectura del sueño y con la respiración.

El propósito del consenso terapéutico es proporcionar unas guías de sean de utilidad a los profesionales de la salud de la región centroamericana para el abordaje terapéutico más adecuado de los diferentes trastornos del sueño.

Es un esfuerzo de varios profesionales de disciplinas diferentes: epileptología, medicina del sueño, medicina interna, neumología, neurocirugía, neurofisiología, neurología del adulto, neurología pediátrica y psiquiatría; profesio-

gía, neurocirugía, neurofisiología, neurología del adulto, neurología pediátrica y psiquiatría; profesionales de prestigio a nivel nacional e internacional; con amplia experiencia clínica y en investigación científica.

Estas guías pretenden ser un método sencillo que ayude a la identificación, diagnóstico y tratamiento de estos trastornos, con opciones terapéuticas prácticas que se encuentran disponibles en la región, sin dejar de mencionar aquellas opciones terapéuticas propuestas y disponibles en otras latitudes.

COMO SE ELABORÓ EL CONSENSO.

El trabajo consistió en tres etapas. En la primera parte, los autores de estas guías elaboraron los capítulos que sirven de sustento a las mismas, sentando las bases para una mejor comprensión e identificación de estos trastornos. Esta etapa tuvo una duración de seis meses. Los trabajos fueron remitidos al Coordinador del grupo, para su revisión y luego compartidos entre todos los autores.

En la segunda etapa se precedió a elaborar el consenso diagnóstico, el criterio del grupo con respecto al diagnóstico, fue que desde el punto de vista diagnóstico no había nada que aportar a la tercera edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (AASM, 2014), por lo que se acordó tomar los criterios diagnósticos de la ICSD-3 y se elaboró en base a los mismos el algoritmo diagnóstico.

En la tercera etapa los autores se reunieron durante dos días (14 y 15 de agosto de 2015) en los cuales se procedió de la siguiente manera:

- El autor de cada capítulo dirigió el consenso terapéutico del tema desarrollado por él, los otros expertos hicieron recomendaciones y se discutió hasta lograr el consenso.

OBJETIVOS DE LAS GUÍAS:

- Convertirse en un complemento útil para la práctica diaria del clínico (médicos de atención primaria y especialistas).
- Hacer llegar la información compleja de forma sencilla, con el propósito de traducirse en manejos cotidianos de la práctica médica y de utilidad para el manejo.
- Convertirse en un instrumento fundamental de la educación médica continua.

- Las propuestas, comentarios y sugerencias fueron recogidos por uno de los profesionales y luego se procedió a elaborar la síntesis de los mismos.

CRITERIOS UTILIZADOS.

Los criterios utilizados para la elaboración del consenso terapéutico fueron los criterios SIGN

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA

Nivel 1	Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
Nivel 2	Meta-análisis bien ejecutados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos bien ejecutados con poco riesgo de sesgo.
Nivel 3	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
Nivel 4	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de caso/control. Estudios de cohortes o de caso/control con muy bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
Nivel 5	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
Nivel 6	Estudios de cohortes o de casos y controles de alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
Nivel 7	Estudios no analíticos como informes de casos y series de casos.
Nivel 8	Opinión de expertos.

NOTA: Los estudios clasificados como "EVIDENCIA CIENTÍFICA DE NIVEL 3 O 6" No deberían utilizarse. En el proceso de elaboración de estas guías por su alta posibilidad de sesgo.

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Grado A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como "Evidencia Científica Nivel 1" y directamente aplicable a la población objetivo, o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 2" y con gran consistencia entre ellos.
Grado B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 4" directamente aplicable a la población objetivo y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 1 ó 2".
Grado C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 5" directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 4".
Grado D	"Evidencia Científica Nivel 7 u 8"; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como "Evidencia Científica Nivel 5".

Además se utilizaron los siguientes criterios no considerados por SIGN:

CRITERIOS AGREGADOS A SIGN

- Ω **Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor:** En ocasiones el grupo elaborador se percató de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.
- Δ Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad.

GENERALIDADES

Antes de intentar tratar a un paciente con trastorno del sueño hay que recordar la máxima de la práctica médica que reza "Si no puedo ayudar, me abstengo de intervenir".

El diagnóstico de los trastornos del sueño es eminentemente clínico, y se basa en la obtención de una adecuada historia de sueño, así como en el examen médico y psiquiátrico completo.

Durante la evaluación de los pacientes con trastornos del sueño, existe una serie de medidas generales que deben aplicarse cómo mínimo en el estudio de estos pacientes para llegar a un buen diagnóstico, y por ende a un tratamiento óptimo:

1. Obtener una historia apropiada del problema, evitando las preguntas cerradas y los interrogatorios dirigidos, sino entrevistando al paciente con preguntas abiertas, dejando que se explique de la forma más amplia y detallada que sea posible. Es importante la participación de su compañero o compañera de cama, y la información proporcionada por los padres (en el caso de niños y adolescentes), así como la información brindada por el cuidador (en el caso de pacientes ancianos o reclusos en casas de retiro) (Ω).
2. Habrá momentos en que el interrogatorio deberá ser dirigido a aspectos concretos que ayuden a apoyar la sospecha o a la identificación de una patología determinada (Ω).
3. La historia del sueño debe incluir información sobre:
 - a. La queja básica del paciente. Datos relacionados con la higiene del sueño (dieta, ejercicio, actividades realizadas antes de irse a la cama, horarios de sueño/despertar, descripción detallada del ambiente donde se duerme; despertares durante la noche, calidad de sueño, calidad del despertar, desempeño al día siguiente, síntomas físicos, afectivos, etc.); historia de abuso de alcohol o sustancias, detalle de medicamentos utilizados tanto por prescripción médica como auto prescritos o uso de productos naturales (Ω).
 - b. Los registros o log de sueño, de al menos 2 semanas de registro, son una herramienta sumamente útil para el diagnóstico (Ω).
4. Examen físico completo para evaluar el impacto del trastorno en la salud física y recoger información sobre la presencia de comorbilidades médicas (Ω).
5. Examen mental completo para evaluar el impacto del trastorno del sueño sobre la salud mental y obtener información sobre la presencias de comorbilidades psiquiátricas (Ω).
6. Escalas de evaluación:
 - a. Check list de síntomas.
 - b. Test de evaluación psicológica.
 - c. Escalas de evaluación del sueño, como la Escala de Somnolencia de Epworth u otras escalas de sueño.
7. Exámenes de laboratorios de rutina (previo al uso de medicamentos) y exámenes de laboratorio específicos (en caso se hallen indicados para descartar patologías asociadas) (Ω).
8. Exámenes de sueño específicos (Actigrafía, Poligrafía; Polisomnografía, Test de latencias múltiples del sueño; etc...) — Estos exámenes no están indicados de forma rutinaria, deben dejarse a criterio del especialista) (Ω).
9. La presencia de un trastorno del sueño no excluye la posible existencia de patologías comórbidas, por lo cual siempre deben buscarse patologías asociadas (Ω).

PRECAUCIONES GENERALES CON EL USO DE HIPNÓTICOS.

Antes de prescribir un hipnótico es necesario considerar: la importancia de respetar los horarios de administración y las dosis prescritas, así como cumplir las recomendaciones del médico, la edad del paciente, tratamientos administrados con anterioridad, tolerancia a los fármacos, perfil de interacciones del fármaco seleccionado, uso en embarazo y lactancia y las preferencias y capacidad económica del paciente (Ω).

Es importante tener precaución con el uso de hipnóticos en el tratamiento de pacientes con conductas adictivas, por la mayor tolerancia de estos a los mismos y el consecuente incremento en el riesgo de desarrollar dependencia (Ω).

El paciente debe estar consciente de los probables eventos adversos que podrían presentarse con el fármaco, además de la duración de los mismos; así como de la aparición de síntomas de abstinencia y calidad de los mismos en caso de interrupción abrupta (Ω).

Disponibilidad de tratamientos farmacológicos para los trastornos del sueño en la región centroamericana a la fecha (datos obtenidos mediante un cuestionario administrado entre los autores):

TRATAMIENTO/PAIS		GT	HN	SV	NI	CR
ANTI-HISTAMINICOS	CLORFENIRAMINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	DIFENHIDRAMINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	HIDROXICINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENZODIACEPINAS	ALPRAZOLAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	CLONAZEPAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	FLUNITRAZEPAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	LOPRAZOLAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	LORAZEPAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	MIDAZOLAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	TRIAZOLAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DROGAS Z	ESZOPICLONA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	ZOLPIDEM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	ZOPICLONA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANTIDEPRESIVOS	AMITRIPTILINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	CITALOPRAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	ESCITALOPRAM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	MIRTAZAPINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	TRAZODONA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANTIPSICOTICOS	QUETIAPINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANTICONVULSIVANTES	GABAPENTINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
OTROS	MELATONINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	METILFENIDATO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	MODAFINILO	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	PREGABALINA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DISPOSITIVOS	C-PAP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE HIPNOTICOS BENZODIACEPÍNICOS Y NO BENZODIACEPÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL INSOMNIO.

- En la prescripción de hipnóticos los pacientes deben ser informados de los objetivos terapéuticos, la duración del tratamiento y los posibles efectos secundarios, incluyendo los problemas de dependencia y tolerancia asociados a su uso, así como la falta de estudios de eficacia a largo plazo (Ω).
- Si es necesario utilizar hipnóticos durante el tratamiento de los trastornos del sueño, se recomienda su uso a corto plazo (no más de 4 semanas) y con la dosis más baja posible (**B**).
- Como hipnóticos de primera elección para el insomnio se pueden elegir tanto los benzodiazepínicos como los no benzodiazepínicos, ya que no se han demostrado diferencias significativas, ni clínicas ni en los efectos adversos, entre los mismos (**B**).
- Se recomienda utilizar el hipnótico más eficiente y con mejor respuesta para el paciente, a no ser que se observen efectos secundarios directamente relacionados con el hipnótico elegido (**B**).
- Si un paciente no responde al tratamiento con un hipnótico, no se recomienda cambiar a otro, salvo efectos secundarios directamente relacionados con un fármaco específico (**B**).

- Para evitar la dependencia a las benzodicepinas, se recomienda que su uso se restrinja al insomnio agudo, con la dosis más baja posible y durante no más de 2-4 semanas de duración (B).
- No es recomendable el uso de hipnóticos a largo plazo; en caso no haya otra opción se recomienda que el paciente esté monitorizado, se haga un diagnóstico adecuado y se establezca una pauta terapéutica específica (C).
- En caso de requerirse la utilización de benzodicepinas durante el embarazo, se debe utilizar la dosis eficaz más baja y la duración de tratamiento más corta posible para evitar el riesgo de defectos congénitos (B).
- Las nuevas pautas de administración discontinua con zolpidem, intermitente o a demanda según las necesidades del paciente, apoyado por técnicas de control de estímulos, pueden utilizarse a corto plazo como alternativa a la pauta de administración continua (B).

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD).

El insomnio se define como la dificultad reiterativa para iniciar el sueño, mantenerlo, consolidarlo y la alteración en la calidad del mismo a pesar de contar con el tiempo y oportunidad adecuada, resultando en afectación de la calidad de vida de la persona afectada.

Es un diagnóstico eminentemente clínico, por lo que con una historia clínica meticulosa sobre la calidad y cantidad de sueño del individuo y un adecuado examen físico se puede llegar a un diagnóstico. Los estudios complementarios confirmarán y ayudarán a clasificar el trastorno. El diagnóstico debe iniciar con una historia del sueño completa, historia médica, historia psiquiátrica, historia social y una minuciosa revisión de los medicamentos que el paciente consume.

Los pacientes con insomnio usualmente se quejan de su capacidad para conciliar el sueño, la dificultad de mantener el sueño, o despertarse muy temprano. También pueden referir sueño variable, como ser, una serie de noches de sueño pobre en calidad y cantidad, seguido de una noche de sueño reparador. Es importante hacer un correcto interrogatorio acerca de cómo el insomnio afecta las actividades diarias del individuo. El paciente puede referir: fatiga o adinamia, pobre atención y/o concentración, disfunción social, alteraciones en el estado de ánimo y carácter, motivación y energía disminuida, un aumento en la incidencia de errores y accidentes, problemas conductuales como hiperactividad o agresividad y una preocupación excesiva por su problema de insomnio.

Las intervenciones conductuales para el insomnio deben incluir al menos terapia de control de estímulos y/o restricción de tiempo en la cama. Otras intervenciones incluidas en terapia cognitivo-conductual que pueden recomendarse son la relajación y respiración, la intención paradójica y bio-feedback; y en el insomnio crónico la reestructuración cognitiva (B).

Como técnicas psicológicas de primera elección en atención primaria, para reducir la sintomatología del insomnio se recomiendan: técnicas de relajación, de control de estímulos y de restricción del tiempo en cama (Ω).

Como técnicas psicológicas de segunda elección en atención primaria, para reducir la sintomatología del insomnio se recomiendan: técnicas de intención paradójica y de reestructuración cognitiva (Ω).

Las intervenciones psicológicas en atención primaria deben realizarse por profesionales calificados y tener unas características comunes de aplicabilidad: ser estructuradas, sencillas y fáciles de aplicar, breves, con tiempos pautados, objetivos concretos y con efectividad descrita (Ω).

INSOMNIO AGUDO, DE CORTA DURACIÓN O INSOMNIO ADAPTATIVO.

Recomendaciones para el manejo del insomnio agudo.

RECOMENDACIONES DE PRIMERA ELECCIÓN:

Higiene del sueño (Δ).

- En el tratamiento del insomnio agudo las medidas de higiene del sueño se recomiendan como coadyuvantes de otras intervenciones terapéuticas psicológicas y farmacológicas (A).

Medidas generales a considerar en el tratamiento del insomnio primario (Adaptado de: Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria, 2009)



- Para conseguir mayor "eficiencia" del sueño se recomienda una terapia combinada que incluya además de la higiene del sueño, alguna de las siguientes técnicas: Control de estímulos, relajación o restricción de tiempo en cama (A).

Educación en salud para el insomnio (Δ)

- Debe analizarse con el paciente sus ideas, preocupaciones y expectativas en relación a sus quejas de sueño, para poder informar y además corregir sus ideas erróneas al respecto (Δ)
- La educación para la salud en el insomnio debe basarse en: la estructura del sueño, influencia de la edad, número de horas necesarias y variaciones individuales, prevalencia del insomnio, el sueño como reflejo del funcionamiento diurno y viceversa, la importancia del condicionamiento y de los procesos mentales que causan la aparición de un círculo vicioso, el lugar de la medicación en el tratamiento, el efecto de ciertas sustancias y la

claración de objetivos fijados con el tratamiento para ajustarlos a las expectativas (D).

Terapia cognitiva-conductual (Ω)

- En atención primaria, los médicos de familia, enfermería y trabajadores sociales pueden realizar abordajes tanto individuales como grupales, para pacientes con insomnio, con técnicas basadas en los principios de terapia conductual y terapia cognitiva-conductual siempre que hayan recibido un entrenamiento adecuado (B).
- Las metas del tratamiento deben ser mejorar la calidad y cantidad de sueño; además de corregir los efectos negativos del insomnio sobre el funcionamiento diurno (Ω).

Tratamiento farmacológico (Ver las Recomendaciones sobre el

tratamiento con hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos para el tratamiento del insomnio).

- Los hipnóticos deben tomarse en cama cuando ya se está listo para dormir. Los hipnóticos no deben combinarse con alcohol. En ancianos las dosis deben reducirse a la mitad. Están contraindicados cuando se sospecha apnea de sueño y/o daño hepático (Ω).
- Hipnóticos benzodiacepínicos: (Las benzodiacepinas no deberían utilizarse sin tomar en cuenta, desde el inicio, las medidas no farmacológicas de higiene del sueño, técnicas de relajación y cognitivo-conductuales que han demostrado mayor eficiencia. En este caso, se recomienda trabajar el tratamiento con un psicólogo especializado en sueño) (B).
- Triazolam 0.25 mg por no más de 2-4 semanas (Ω), sin embargo, en los países de la región donde no se halla disponible el Triazolam, puede utilizarse Lorazepam 1-2 mg en HS o Bromazepam (Ω).
- Hipnóticos no benzodiacepínicos:
 - Zolpidem 10 mg (B).

RECOMENDACIONES DE SEGUNDA ELECCIÓN

Hipnóticos benzodiacepínicos

- Clonacepam 0.5 mg e incluso Alprazolam 0.5 mg (Siempre por un periodo no mayor de 2-4 semanas) (Ω).
- Hipnóticos no benzodiazepínicos:
 - Eszopiclona 3 mg (B).

RECOMENDACIONES DE TERCERA ELECCIÓN

- Melatonina 3 A 10 mg HS (Ω)

OTRAS OPCIONES TERAPEUTICAS

- **ANTIDEPRESIVOS:** El uso de antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Trazodona) o antidepresivos histaminérgicos (Mirtazapina), aunque es una práctica frecuente no se recomienda por los efectos de los antidepresivos sobre la conducción eléctrica del corazón, otros eventos adversos potenciales, etc... Además la evidencia disponible no es suficiente para garantizar su seguridad y eficacia en el tratamiento del insomnio. De ser necesario utilizar un antidepresivo se recomienda referirlo al especialista (**Ω**).
- **MELATONINA:** Aunque no hay suficiente evidencia para recomendar la utilización de melatonina en el tratamiento del insomnio, hasta que ensayos de calidad metodológica demuestren su eficacia (**B**); el consenso de este grupo es que podría recomendarse su uso. Por otra parte, No hay suficiente evidencia para recomendar la utilización de melatonina para la interrupción del uso prolongado de benzodiacepinas (**B**).
- **ACUPUNTURA:** No hay estudios con suficiente calidad metodológica para recomendar la acupuntura en el tratamiento del insomnio primario (**B**).
- **HIERBAS MEDICINALES:** No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de valeriana, ni la combinación de ésta con lúpulo para el tratamiento del insomnio (**B**). Se recomienda a los profesionales que pregunten a los pacientes por cualquier producto herbolario que estén tomando o hayan tomado (**B**).
- **AUTOAYUDA PARA EL INSOMNIO:** En los Puestos y Centros de Salud se recomienda la aplicación de biblioterapia basada en principios de terapia cognitiva conductual, mediante manuales de autoayuda y guiada por los profesionales (**B**).

INSOMNIO CRÓNICO

La presencia de insomnio crónico implica un proceso que ha ido estableciéndose sobre factores que contribuyen a su perpetuación y por lo tanto un proceso con una morbilidad más compleja cuyo manejo en atención primaria resulta complicado, por lo que luego de su identificación se recomienda la referencia a un especialista (**Ω**).

HIGIENE DEL SUEÑO INADECUADA

El tratamiento de este trastorno del sueño debe ir enfocado a aplicar las medidas de higiene del sueño adecuadas (**Ω**).

INSOMNIO CONDUCTUAL DE LA NIÑEZ

El diagnóstico del insomnio conductual de la niñez se basa en la obtención de una historia clínica adecuada con información proporcionada por la familia por medio de diarios o agendas de sueño (**Ω**).

En el tratamiento, como primera elección se recomienda la educación a los padres en las medidas adecuadas de higiene del sueño, así como en la educación a padres e hijos sobre la importancia del sueño y de la adecuada higiene del mismo (**Ω**).

La terapia cognitiva-conductual también es una medida terapéutica de primera elección (**Ω**).

El tratamiento farmacológico del insomnio en niños debe realizarse sobre la base de un adecuado diagnóstico, en pacientes seleccionados y de acuerdo al criterio del especialista. A pesar del tratamiento farmacológico, no se debe prescindir de las medidas no farmacológicas (psicoeducación, terapia cognitiva-conductual) (**Ω**).

INSOMNIO DEBIDO A OTRO TRASTORNO MENTAL

Insomnio asociado a depresión:

Esta es una condición muy difícil de tratar debido a que el uso de hipnóticos y antidepresivos puede ser un ejercicio bastante problemático. Por un lado los hipnóticos a largo plazo pueden producir más depresión, en el corto plazo algunos pueden precipitar ideación suicida; los antidepresivos en cambio utilizados en dosis no apropiadas no son efectivos para la depresión y en dosis adecuadas (si no se ha hecho una buena diferenciación entre depresión unipolar y bipolar) podrían tener un efecto deletéreo sobre el paciente y precipitar un episodio de manía. En vista de lo anterior se recomienda que estos casos sean referidos a un especialista (**Ω**).

Insomnio asociado a dolor crónico:

Aunque se han utilizado diversas moléculas en el tratamiento del dolor crónico asociado a insomnio, el uso combinado de hipnóticos, anticonvulsivantes y antidepresivos resulta una práctica bastante compleja por los posibles eventos adversos, riesgos cardiovasculares propios de estas combinaciones y el uso tan complejo de los mismos (protocolos de seguridad, etc...), por tal razón estos casos deberían referirse al especialista (Ω).

INSOMNIO DEBIDO A DROGAS O SUBSTANCIAS.

El insomnio debido a drogas o sustancias ofrece complejidades particulares porque los pacientes con problemas adictivos tienden con frecuencia a desarrollar dependencia a los hipnóticos con mucha facilidad. Por ello estos pacientes deben referirse al especialista para recibir el tratamiento apropiado (Ω)

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON LA RESPIRACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD).

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Convencionalmente las apneas se definen como el cese del flujo aéreo durante más de 10 segundos. Si el flujo disminuye sólo entre el 10 y 50% del valor basal y se asocia a una reacción de micro despertar o a caída de la saturación de oxígeno, se denomina hipopnea.

Los micro despertares inducen disrupción y alteración de la arquitectura del sueño, lo que explica los síntomas diurnos de los pacientes.

PRESENTACION CLINICA.

Los síntomas obstructivos respiratorios, que incluyen ronquidos, jadeos, ahogos y episodios de apneas presenciadas (Patil *et al*, 2007), constituyen comúnmente las razones para que los pacientes sean sometidos a estudios para diagnosticar el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

PREGUNTAS SATELITE EN SINDROME DE APNEA E HIPOPNIA DEL SUEÑO:

1. ¿Ronca intensamente?
2. ¿Tiene sueño inquieto?
3. ¿Padece de nicturia?
4. ¿Experimenta sensación de ahogo por las noches?
5. ¿Ha experimentado impotencia sexual?
6. ¿Presenta cefalea al despertarse?
7. ¿Moja la almohada con saliva?

Los síntomas y signos clásicos, incluyen signos de obstrucción de vías aéreas superiores durante el sueño, insomnio y somnolencia diurna en presencia de obesidad; no obstante un amplio espectro de síntomas pueden ser reportados, los cuales se desarrollan durante años y progresan en asociación con el incremento de peso, la edad o la transición a la menopausia (Patil *et al*, 2007; Arcos, 2012). Un historial de sueño y examen físico son esenciales para identificar individuos a riesgo, debido a que alrededor de un 90% de casos en hombres y 98% en mujeres pueden ser subdiagnosticados por muchos años.

Entre los síntomas más relevantes se incluyen:

Síntomas diurnos: Hipersomnia diurna o fatiga, Dificultades en la concentración y memoria a corto plazo, Depresión, Cefaleas matutinas 1 a 2 horas después de despertar, Fluctuaciones en el estado de ánimo, Irritabilidad, Disminución de la libido, Mal rendimiento laboral o escolar.

Síntomas nocturnos: Despertares nocturnos con o sin ansiedad, desorientación y torpeza mental; Insomnio, Nicturia, Respiración obstructiva, Ronquidos ruidosos, Ahogo/jadeo, Apneas presenciadas, Movimientos bruscos, Boca seca y necesidad de ingestión de líquidos, Posturas inusuales al dormir (niños), Enuresis (niños).

Condiciones con riesgo incrementado: Estado menopáusico, Historia familiar de síndrome

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

1. Obesidad.
 2. Enfermedades cráneo-faciales específicas (Síndrome de Pierre-Robin).
 3. Mandíbula o Maxilar poco desarrollados o en posición anormal.
 4. Hipertrofia adeno-amigdalina.
 5. Patología nasal (desviación septal, rinitis alérgica).
 6. Endocrinopatías (hipotiroidismo, acromegalia).
 7. Síndrome de Ovario Poliquístico.
 8. Post menopausia.
 9. Síndrome de Down y otros padecimientos congénitos
- Ref.: Contreras, 2009; Carrillo Alduenda *et al*, 2010.

de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, Hipertensión, Apoplejía, Diabetes mellitus, Consumo de alcohol, Hipertensión pulmonar.

Signos clínicos: Obesidad de la parte superior del cuerpo, Espacio aéreo laríngeo ocupado, Retrognatía, Espacio cricomentoniano reducido, Macroglosia, Estrechamiento periamigdalino lateral, Edema de extremidades inferiores, Hiperplasia de amígdalas, Puntaje de Mallampati alto

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO, DEL ADULTO-

El diagnóstico de las apneas obstructivas del sueño se basa en la historia clínica, Examen Clínico; la Escala de Somnolencia de Epworth (un score menor de 8); dos o más síntomas de las preguntas satélites; Escala de Mallampati, y video-polisomnografía con oximetría, o bien poligrafía respiratoria si no puede utilizarse la polisomnografía (Ω).

Medidas generales: Cambios en el estilo de vida, disminución de peso, consulta a nutriólogo, terapia posicional, medidas de higiene de sueño (Ω).

Cuando referir: En el momento en que se sospeche de acuerdo a escala de somnolencia de Epworth y Escala de Mallampati (Ω).

Las opciones terapéuticas incluyen la ventilación mecánica no asistida (la cual debe ser elegida por el especialista) (Ω); Cirugía de la vía aérea superior (Ω) y dispositivo de avance mandibular (Ω).

En los usuarios de C-PAP deben considerarse las siguientes precauciones: Usar humidificador para prevenir el sangrado nasal por resequedad, también puede presentarse dermatitis de contacto. En pacientes alérgicos debe utilizarse Spray nasal previo a la colocación del dispositivo (Ω).

Debe tenerse precaución con el uso de oxígeno por los efectos deletéreos, monitorizar con oximetría de pulso (gases arteriales si es necesario) (Ω).



ESCALA DE MALLAMPATI:

- Clase I: total visibilidad de las amígdalas, úvula y paladar blando
- Clase II: visibilidad del paladar duro y blando, porción superior de las amígdalas y úvula
- Clase III: son visibles el paladar duro y blando y la base de la úvula
- Clase IV: sólo es visible el paladar duro

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO, PEDIÁTRICA

Esta es una alteración del sueño sumamente compleja que debe ser tratada por el especialista (Ω).

El diagnóstico se sospecha mediante la obtención de una historia clínica adecuada y completa, con información proporcionada por los padres y cuidadores y una adecuada evaluación de la Escala de Mallampati (Ver capítulo 7) (Ω).

Ante la sospecha clínica se recomienda referir al paciente al especialista (Ω).

APNEA CENTRAL DEL SUEÑO

En términos generales, las apneas centrales del sueño deberían ser tratadas por el especialista (Ω).

HIPOVENTILACIÓN RELACIONADA CON EL SUEÑO.

Los casos de hipo ventilación relacionada con el sueño deben ser referidos al especialista para que sean manejados por este (Ω).

HIPOXEMIA RELACIONADA CON EL SUEÑO.

La hipoxemia relacionada con el sueño debe ser referida a un especialista para su diagnóstico y manejo (Ω).

TRATAMIENTO DE LAS HIPERSOMNIA DE ORIGEN CENTRAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

En términos generales, el tratamiento de las hipersomnias de origen central implican la participación de varios especialistas y la formación de equipos multidisciplinario, por lo que estos pacientes deberían ser referidos a un especialista para su tratamiento (Ω).

NARCOLEPSIA TIPO 1

El cuadro clínico inicia en la segunda o tercera década de la vida aunque hay casos reportados de inicio en la infancia y senectud. El paciente suele debutar con marcada hipersomnía manifestada por ataques de sueño incontrolables (o muy difíciles de controlar), lo cuales suceden en momentos y lugares inapropiados, causando desde situaciones laborales embarazosas con ridiculización del paciente, problemas laborales, accidentes que pueden ser fatales (en particular durante la conducción de vehículos u operar maquinaria) y muchas otras situaciones intermedias, como perder la parada apropiada cuando usan el transporte público, asistir regularmente retrasado a citas. Característicamente, una breve siesta (de unos 30 minutos) es altamente efectiva para recuperar la funcionalidad.

En 70 a 80% de los pacientes puede presentarse cataplejía que consiste en pérdida súbita del tono muscular sin pérdida de conocimiento (Thorpy, 2006); esta puede ser generalizada en todo el cuerpo, con caída y posible golpe, o localizada a ciertos grupos musculares del cuello o cara, en particular la quijada y la boca, con dificultad para articular; generalmente los ataques son precipitados por un estímulo emocional intenso, una carcajada, enojo, la emoción de un evento deportivo, susto, alegría, sorpresa, un chiste o broma, hasta episodios de excitación sexual; y durante entre varios segundos hasta 2 a 3 minutos.

Como primera línea de tratamiento se recomienda el uso de Modafinilo 200 a 400 mg durante el día (Ω).

- Es importante considerar que el Modafinilo es efectivo para reducir la hipersomnía diurna, pero no mejora la cataplejía y tampoco cura la narcolepsia (Ω).
- El Modafinilo no debería considerarse en pacientes con cardiopatías, hepatopatías, hipertensión arterial, nefropatía o trastorno bipolar (Ω).
- También es importante tener en mente el amplio margen de interacciones farmacológicas del Modafinilo, entre las que destacan:

Amitriptilina	Diacepam	Fluvocamina	Protriptilina
Amoxapina	Doxepina	Imipramina	Rifampicina
Anticonceptivos orales	Escitalopram	Itraconazol	Selegilina
Carbamacepina	Fenelzina	Ketoconazol	Sertralina
Ciclosporina	Fenitoína	Nortriptilina	Triazolam
Citalopram	Fenobarbital	Paroxetina	Trimipramina
Clorimipramina	Fluoxetina	Propranolol	Warfarina

Como segunda opción (agregada a la anterior se recomienda el uso de Metilfenidato (Ω).

Como tercera opción puede considerarse el uso de Venlafaxina (Ω).

NARCOLEPSIA TIPO 2

El cuadro clínico se caracteriza por hipersomnía diurna y la ausencia de cataplejía.

La hipersomnía diurna es definida por la necesidad irreprimible de dormir o lapsos de sueño diurno durante los últimos tres meses (Criterio A de la ICSD-3).

Además hay cambios polisomnográficos en el sueño MOR y en el test de latencias múltiples de sueño que ayudan a confirmar el diagnóstico. Además cuantificación de hipocretina-1 es de utilidad para el diagnóstico (Ver capítulo 8).

Para su tratamiento se recomienda referir a estos pacientes al especialista.

SÍNDROME DE SUEÑO INSUFICIENTE

Este es un problema frecuente en adolescentes aunque puede afectar a cualquier grupo de edad, es causado por restricción voluntaria del horario de sueño, por razones laborales, diversión, requerimientos de transporte o simplemente malos hábitos y falta de disciplina respecto al horario de sueño.

El cuadro clínico se caracteriza por somnolencia diurna, debido a pocas horas de sueño nocturno en comparación con el tiempo esperado por las normativas para la edad, reposición de horas de sueño los fines de semana, durante los cuales típicamente hay aumento marcado de las horas de sueño.

Durante el estudio polisomnográfico se detecta menos del 10% de sueño N1, aumento del sueño N3, latencia de sueño inferior a los 15 minutos, con un 95% o más de eficiencia de sueño.

El test de latencias múltiples del sueño revela latencias inferiores a los 8 minutos.

Otros estudios que pueden considerarse para el diagnóstico incluyen el uso de actigrafía durante no menos de dos semanas de registro, los log de sueño, etc.

Por lo general hay una respuesta positiva a la prolongación de los horarios de sueño con resolución de la sintomatología; además se requiere de una modificación de los aspectos de la higiene de sueño que sean favorables para este propósito, de igual manera la educación en salud es imprescindible para que el paciente conozca la importancia del sueño fisiológico.

El uso de terapia cognitiva conductual también es necesario para el éxito del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO SUEÑO-VIGILIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

El criterio del Grupo es que los pacientes que sufren de diferentes trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia deberían ser referidos al especialista por la complejidad de su manejo y la falta de disponibilidad de recursos terapéuticos en el nivel de atención primaria (Ω).

En términos generales, la importancia de los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia radica en su impacto sobre la salud física y mental, así como en el funcionamiento psico-social de la persona afectada; estos pacientes van a presentar:

Alteración crónica o recurrente del patrón del ritmo sueño-vigilia debida primordialmente a alteración del sistema circadiano endógeno o a la pérdida de sincronía entre el ritmo circadiano endógeno y las necesidades o requerimientos de sueño-vigilia con el ambiente físico o la agenda social laboral del individuo que conducen a síntomas de insomnio, somnolencia excesiva o ambos. Además, las alteraciones del sueño y despertar causan malestar clínicamente significativo o alteración en el funcionamiento mental, físico, social, ocupacional, educacional, o en otras áreas importantes del funcionamiento (ICSD-3).

En la evaluación clínica de los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia se utilizan diferentes herramientas:

1. Historia de sueño (Ω).
2. Registros diarios o logs de sueño (aportan datos cualitativos y cuantitativos respecto al sueño) y la actigrafía con registro de al menos 2 semanas (Ω).
3. Cuestionarios de matutinidad/vespertinidad, no cuentan con la evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario, pero pueden utilizarse de forma opcional (Ω).
4. Aunque la evidencia es insuficiente para recomendar su uso rutinario, los marcadores de fase circadiana (detección de melatonina en saliva o plasma, con luz tenue; niveles urinarios de 6-sulfatoxime-latonina) pueden utilizarse a criterio del clínico con fines diagnósticos (Ω).
5. La actigrafía se halla indicada para la evaluación de pacientes en quienes se sospecha un trastorno del ritmo circadiano sueño-vigilia y como medida para evaluar la respuesta al tratamiento (Ω).
6. La polisomnografía no se halla indicada de forma rutinaria en los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia (Ω).

FASE DE SUEÑO/VIGILIA RETRASADA

Es el más frecuente de los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia, y su diagnóstico se basa en la historia clínica y los registros de sueño (log de sueño) (Ω).

El trastorno se caracteriza porque el inicio y finalización del sueño se halla retrasado, usualmente más de dos horas del tiempo habitual o socialmente aceptado; estas personas pueden presentar dificultad extrema para despertar y confusión matutina y presentan mayor incidencia de trastornos mentales (especialmente trastornos del estado de ánimo y ansiedad) (AASM, 2014).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DE RITMO CIRCADIANO TIPO FASE DE SUEÑO RETRASADA (AASM, 2014):

- Sueño normal en adolescentes y adultos jóvenes.
- Insomnio crónico.
- Otras causas de dificultad para iniciar y mantener el sueño.
- Otras causas de somnolencia diurna excesiva.
- Inadecuada higiene del sueño.
- Síndrome de sueño insuficiente.

Los niños afectados tienen dificultad para iniciar el sueño en las horas socialmente aceptadas, pero una vez iniciado el sueño éste es de características normales.

El diagnóstico es eminentemente clínico apoyándose en información proporcionada por la familia, la actigrafía puede ser de utilidad para evaluar el horario de sueño (Ω).

En el diagnóstico diferencial debe incluirse la higiene del sueño inadecuada, el insomnio (primario

o secundario) y trastornos de ansiedad o del estado de ánimo (Ω).

El tratamiento debe ir enfocado a modificar los factores que predisponen y mantienen la condición patológica, en ese sentido es esencial revisar la higiene del sueño y aplicar las medidas necesarias tendientes a favorecer una adecuada higiene del sueño, tales como evitar siestas, evitar las actividades físicas en las horas próximas a la hora de dormir, evitar el uso de dispositivos electrónicos (computadoras, video-juegos, celulares, televisión, etc.) a la hora de dormir, aplicar medidas como establecer un horario estricto de sueño (Ω).

La terapia cognitiva-conductual con restricción del tiempo en cama es una medida terapéutica de primera elección (Ω).

El uso de fototerapia o luminoterapia en un centro especializado es una medida de segunda elección (Ω).

Como medida de tercera elección se recomienda el uso de melatonina (3 a 6 mg). El uso de melatonina debe realizarse bajo prescripción del pediatra o del médico especializado. Es importante considerar que el uso de melatonina en niños menores de 6 años no cuenta con evidencia que garantice su seguridad y eficacia (Ω).

Aunque hay un uso bastante generalizado, la administración de vitamina B12 no se recomienda en para el tratamiento de la fase de sueño-vigilia retrasada en niños (Ω).

FASE DE SUEÑO/VIGILIA ADELANTADA

De forma característica, el paciente con trastorno del ritmo circadiano tipo fase de sueño-vigilia adelantada, suelen acostarse y levantarse más temprano (aproximadamente 2 o más horas antes) de lo habitual y suele quejarse de insomnio y somnolencia diurna excesiva (Ω).

El diagnóstico de la fase de sueño/vigilia adelantada se basa en la obtención de una historia clínica completa, los registros o log de sueño (Ω), y el uso de cuestionarios de matutinidad-vespertinidad que si bien es cierto la evidencia para recomendar su uso de forma rutinaria es insuficiente, podrían ser útiles para confirmar el diagnóstico (Ω).

El tratamiento de este trastorno debe dirigirse a modificar positivamente aquellos aspectos relacionados con las medidas de higiene del sueño que contribuyan a preservar la condición clínica; esto debe ir acompañado de restricción de las siestas vespertinas y medidas tendientes a reintroducir al paciente de la tercera edad a participar en las actividades familiares con la intención de que duerma de acuerdo al horario de la familia (Ω).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DEL RITMO CIRCADIANO TIPO FASE DE SUEÑO-VIGILIA ADELANTADA (AASM, 2014).

- Patrones de sueño normal en ancianos y muy jóvenes que mantienen agendas de sueño avanzadas sin malestar o alteración de la funcionalidad.
- Debe distinguirse de otras causas de despertar temprano incluyendo insomnio crónico.
- Prácticas de pobre higiene del sueño.
- Irregularidades en la agenda de sueño-despertar.
- Trastorno del ritmo circadiano sueño-vigilia de no 24 hrs.
- Episodio depresivo

La higiene del sueño con horarios estrictos es una medida de primera elección en el tratamiento de la fase de sueño-vigilia adelantada; también debe considerarse la restricción del tiempo en cama (Ω).

Como medidas de segunda elección se recomienda la luminoterapia en las últimas horas de la tarde (5 a 6 pm) y la cronoterapia (Ω).

El uso de melatonina en dosis de 6 a 10 mg, es una medida de tercera elección; de igual manera puede considerarse el uso de Zolpidem 5 mg o Eszopiclona 1.5 mg (media tableta de 3 mg) (Ω).

Es importante destacar que el uso de Zolpidem o Eszopiclona en pacientes de la tercera edad debe hacerse con las dosis más bajas posibles (la mitad de la dosis del adulto). Además como regla general debe evitarse el uso de hipnóticos benzodiazepínicos en este grupo de población (Ω).

RITMO DE SUEÑO/VIGILIA IRREGULAR

Este trastorno se caracteriza por la ausencia de un ritmo circadiano de sueño-vigilia claramente definido, el patrón crónico o recurrente de sueño vigilia se encuentra temporalmente desorganizado, de forma que los episodios de sueño y vigilia se presentan de forma variable en un periodo de 24 horas (AASM, 2014).

El diagnóstico del ritmo de sueño-vigilia irregular se basa en la obtención de una adecuada historia clínica y el uso de dispositivos de actigrafía (durante al menos 2 semanas de registro) (Ω).

El tratamiento de este trastorno debe dirigirse a modificar positivamente aquellos aspectos relacionados con las medidas de higiene del sueño que contribuyan a preservar la condición clínica, además de actividad física (Ω).

La opción terapéutica de primera elección es la terapia cognitiva-conductual con cambios en la higiene del sueño (Ω).

La terapia lumínica puede ensayarse ante el fracaso de la primera opción terapéutica (Ω).

El uso de Melatonina en las dosis de 5 a 10 mg se recomienda como una opción de tercera línea (Ω).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DE RITMO CIRCADIANO TIPO FASE DE SUEÑO-VIGILIA IRREGULAR (AASM, 2014):

- Pobre higiene de sueño.
- Mantenimiento voluntario de una higiene de sueño irregular.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Otros trastornos del sueño.
- Trastorno del sueño secundario al uso de medicamentos.

RITMO DE SUEÑO/VIGILIA DE NO 24 HORAS

El trastorno se caracteriza por la presencia de insomnio o síntomas de somnolencia excesiva debidos al reloj circadiano interno, este periodo puede ser menor o, con más frecuencia, mayor de 24 horas, y como este reloj interno no se halla sincronizado con el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas y los síntomas van a depender de cuándo el paciente trata de dormir con relación a este último ciclo (AASM, 2014).

Esta condición es relativamente frecuente en personas no videntes, e inusual en personas videntes.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL TRASTORNO DE RITMO CIRCADIANO TIPO FASE DE SUEÑO-VIGILIA IRREGULAR (AASM, 2014):

- Pobre higiene de sueño.
- Mantenimiento voluntario de una higiene de sueño irregular.
- Comorbilidad con problemas médicos.
- Comorbilidad con problemas psiquiátricos.
- Otras trastornos del sueño.
- Trastorno del sueño secundario al uso de medicamentos.

Para el tratamiento se recomienda referir a un especialista, puede considerarse como primera elección el uso de melatonina (Ω).

TRASTORNO POR CAMBIO DE HORARIO

El trastorno se caracteriza por quejas referentes a somnolencia excesiva e insomnio relacionados con la agenda laboral (AASM, 2014).

El trabajo con turnos rotativos (en especial aquellos que implican hacer turnos de noche) tienen un efecto negativo sobre la salud de los trabajadores (vea tabla 9.5).

El diagnóstico de este trastorno se basa en la obtención de una historia clínica adecuada, registros de sueño, la actigrafía puede utilizarse para medir la respuesta al tratamiento (Ω).

Como primera elección se recomienda hacer las modificaciones respectivas en los aspectos de la higiene del sueño así como el uso de terapia cognitiva-conductual (Ω). Las siestas planificadas se recomiendan para mejorar el alerta y la vigilia, mejorando los tiempos de reacción y la disminución de accidentes laborales (**A**).

Los periodos de exposición a la luz en el ambiente laboral (2,350 a 12,000 lumens) y la restricción de luz en la mañana se recomiendan para disminuir la somnolencia y mejorar el alerta durante la jornada laboral (**B**).

La opción farmacológica recomendada como de primera elección es la Melatonina (5 a 10 mg) (Ω).

Como segunda elección se recomienda el uso de Zopiclona (7.5 mg) y como tercera opción se recomienda el uso de Triazolam (0.25 a 0.5 mg) o, en los países de la región donde no se encuentra disponible el Triazolam puede utilizarse el Midazolam (7.5 mg) (Ω). Otras guías recomiendan el uso de Temazepam pero este no se halla disponible en los países de la región.

También se ha sugerido el uso de Modafinilo para incrementar el alerta durante la jornada laboral (**B**), o el uso de cafeína con el mismo propósito, lo cual se sugiere de forma opcional (**B**).

JET LAG

En términos generales el trastorno se caracteriza por la presencia de insomnio o somnolencia excesiva diurna que se acompañan de disminución del tiempo total de sueño asociados a vuelos transmeridianos en jet a través de por lo menos dos zonas horarias; además se presentan alteración del funcionamiento diurno, malestar general o síntomas somáticos (alteraciones gastrointestinales) en el primero o segundo día después del viaje (AASM, 2014).

El diagnóstico de este trastorno se basa predominantemente en la historia clínica y el antecedente del vuelo transmeridiano en las últimos 3 días (Ω). La evidencia para recomendar de forma rutinaria la actigrafía, polisomnografía o el uso de marcadores de fase circadiana en el Jet-lag es insuficiente (Ω).

Como tratamiento de primera elección se recomienda exposición a la luz y siestas programadas (Ω).

Como tratamiento farmacológico se recomienda (Ω):

1. Primera elección: Melatonina (1 a 10 mg)
2. Segunda elección: Zolpidem (10 mg)
3. Tercera elección: Zopiclona (7.5 mg)

Otras opciones que podrían considerarse son el uso de Midazolam o Triazolam (donde se halle disponible); además puede considerarse el uso de Modafinilo o cafeína como activadores en las primeras horas de la mañana (Ω).

TRASTORNO DEL RITMO CIRCADIANO SUEÑO/VIGILIA NO ESPECIFICADO

Los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia no especificados deben referirse a un especialista (Ω).

TRATAMIENTO DE LAS PARASOMNIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

Las parasomnias son experiencias físicas o sensoriales desagradables que se presentan durante el sueño, con el sueño o al despertar (Provini *et al*, 2011; Thorpy, 2012; AASM, 2014). Estas conductas anormales o experiencias sensoriales con frecuencia generan ansiedad en la familia o en el paciente, promueven el despertar y alteran la arquitectura de sueño.

PARASOMNIAS RELACIONADAS CON EL SUEÑO NMOR

De forma general para el tratamiento de las parasomnias relacionadas con el sueño NMOR se recomienda (Ω):

1. PRIMERA ELECCION: Melatonina.
2. SEGUNDA ELECCIÓN: Clonacepam.

TRASTORNOS DEL DESPERTAR (DE SUEÑO NMOR)

El término "parasomnias del despertar" ocurren en la fase de sueño NMOR y tienen como presentación común generar un despertar de una fase de sueño profundo (fase N3); y se caracterizan por episodios recurrentes de despertar incompleto, respuesta inapropiada o ausente a los estímulos de otros para intervenir o re-direccionar a la persona durante el episodio; la respuesta cognitiva del paciente durante el episodio es limitada o está ausente y hay amnesia parcial o completa del mismo.

DESPERTARES CONFUSIONALES

Las personas que presentan esta parasomnia refieren experimentar un despertar confuso, una experiencia de estar parcialmente despierto o parcialmente dormido.

Los despertares confusionales son más frecuentes en niños, consisten en confusión mental o comportamiento confuso tras el despertar de una etapa de sueño profundo o sueño lento.

Los episodios pueden durar desde unos pocos minutos hasta 30 o 40 minutos, suelen iniciar con movimientos automáticos como jugar con las sábanas, pueden ocurrir gemidos, vocalización o gritos. Regularmente los ojos están abiertos y con frecuencia mantienen una mirada vidriosa. Los movimientos pueden progresar a conductas violentas que pueden generar destrozos en camas o dañarse o dañar al compañero de cama.

Es importante resaltar que el despertar confusional ocurre en cama, el paciente puede incorporarse a la posición de sentado, sin embargo cuando se levanta de la cama e inicia movimientos, también inicia un episodio de sonambulismo (AASM, 2014).

SONAMBULISMO

Los episodios típicamente empiezan como un despertar confusional, aunque también pueden iniciar con el paciente que se levanta inmediatamente de la cama y camina, o incluso saltando de la cama y corriendo. Puede ocurrir comportamiento agitado, inadecuado, beligerante o violento. Las conductas pueden ser simples y sin un fin determinado, o complejas y prolongadas, algunas pueden incluir actividades sexuales que involucren al paciente o a un individuo cercano como un compañero de cama (AASM, 2014).

El episodio puede terminar de forma espontánea en un lugar diferente de la habitación, o el paciente puede retornar a su cama y continuar durmiendo sin tener conciencia del episodio. Las conductas reportadas varían desde correr hacia una pared, saltar por una ventana, conducir automóvil, salir de casa, deambular en las calles, escalar laderas, empuñar armas o cargar las armas (Oswald & Evans, 1985).

TERRORES NOCTURNOS

La característica de este trastorno es un despertar abrupto de fases profundas de sueño, acompañados de un grito de ayuda e importante activación autonómica manifestada por agitación, rubicundez, taquicardia y diaforesis, en algunas ocasiones piloerección y midriasis. El niño salta de la cama como si huyera de un peligro mortal, el cual no es evidente a los padres; o permanece inconsolable ante el auxilio de sus padres, la expresión facial es de miedo o pavor (Broughton, 2000; Guilleminault *et al*, 2006). Suele ocurrir durante el primer periodo de sueño, en las primeras tres horas tras el inicio del mismo, presentando amnesia del episodio al despertar.

De forma frecuente se tienden a confundir a los terrores del sueño con las pesadillas, sin embargo existen diferencias importantes entre uno y otro trastorno. Estas diferencias incluyen la fase de sueño en la que ocurren, debido a que las pesadillas ocurren durante el sueño MOR, y también la memoria del episodio, ya que el paciente que presenta pesadillas recuerda de forma clara el episodio (Simonds & Parraga, 1982).

TRASTORNO DE LA ALIMENTACIÓN RELACIONADO CON EL SUEÑO

Este es un desorden heterogéneo que combina características de ambos problemas: el desorden alimenticio y el trastorno de sueño, en el cual los despertares nocturnos están seguidos por una conducta compulsiva por la alimentación rápida.

La presencia de despertares recurrentes en el sueño que se acompañan de alimentación y bebida incontrolada, suele ser la característica principal de estos episodios. Esta es una condición infradiagnosticada que se manifiesta por episodios recurrentes compulsivos e involuntarios de ingesta de alimentos y bebidas, durante la noche después de haber iniciado el sueño (Winkelman *et al*, 2011; Santin *et al*, 2014).

En el diagnóstico de esta parasomnia se recomienda la realización de pruebas tiroideas, glucosa en ayunas, insulina glucosilada, perfil lipídico y ácido úrico (Ω).

PARASOMNIAS RELACIONADAS CON EL SUEÑO MOR

Estas parasomnias ocurren típicamente durante el sueño MOR. La presentación característica de estos episodios incluye una alteración en los mecanismos fisiológicos encargados de la regulación de este tipo de sueño. Algunas de estas parasomnias son muy frecuentes como las pesadillas, las cuales habitualmente no son consideradas patológicas (Schrempf *et al*, 2014).

El diagnóstico de las parasomnias relacionadas al sueño MOR se basa en la obtención de una historia clínica completa, con registro de sueño, video-electroencefalografía y video-polisomnografía con oximetría (Ω).

También se recomienda investigar la presencia de ansiedad y otras patologías psiquiátricas (Ω).

Fuera del uso de Melatonina, cuando esta se halle indicada, el tratamiento está basado en terapia cognitiva-conductual (Ω).

TRASTORNO DE LA CONDUCTA DEL SUEÑO MOR

Esta parasomnia está caracterizada por una pérdida de la atonía muscular propia del estado de sueño MOR, existe un incremento importante del tono muscular durante este estado de sueño y aumento de la vivencia de los sueños (Olson *et al*, 2000; McCarter *et al*, 2012).

Esta es una de las parasomnias más dramáticas y potencialmente dañinas. Los pacientes reportan conductas que varían desde simples movimientos de piernas a conductas motoras complejas y violentas asociadas a un aumento en la ensoñación, que pueden tener consecuencias médico legales (Postuma *et al*, 2009b; McCarter *et al*, 2012).

También es posible observar a un grupo de pacientes que presentan sueño MOR con ausencia de la típica atonía muscular, en donde se observa el aumento del tono muscular o movimientos fásicos en los canales electromiográficos de la polisomnografía, sin presentar los síntomas de incremento en la ensoñación (McCarter *et al*, 2012).

A este grupo de pacientes sintomáticos o asintomáticos se recomienda seguimiento estricto, debido a la estrecha relación entre este fenómeno y enfermedades neurodegenerativas como α -sinucleopatías, que pueden dar manifestaciones clínicas mucho tiempo después (Schenck & Mahowald, 2002; McCarter *et al*, 2012; Schenck *et al*, 2013).

PARÁLISIS DEL SUEÑO, AISLADA RECURRENTE

La parálisis del sueño está caracterizada por un periodo de tiempo durante el cual el movimiento muscular voluntario está inhibido, mientras que los movimientos oculares y respiratorios se mantienen intactos y la conciencia está preservada (Pigeon *et al*, 2013).

PESADILLAS

Las pesadillas están caracterizadas por sueños recurrentes y muy desagradables, los cuales son experiencias displacenteras que generalmente ocurren en sueño MOR y que tienen como resultado el despertar, son más frecuentes durante la segunda mitad de la noche (Ω).

OTRAS PARASOMNIAS

Como medida general en el manejo de otras parasomnias se recomienda referirlas al especialista (Ω).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO RELACIONADOS CON EL SUEÑO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

Los trastornos del sueño relacionados con los movimientos son episodios de conductas, principalmente movimientos simples, usualmente estereotipados, que alteran el sueño tras su apareamiento (AASM, 2014).

En términos generales, el diagnóstico se establece por la historia detallada obtenida del paciente, sin embargo cuando el cuadro no es tan claro, se requiere de video-polisomnografía (Ω).

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

La característica clínica principal de este grupo de pacientes es manifestada de forma universal, y se describe como una necesidad o urgencia por mover las piernas cuando los pacientes están en reposo o inactividad, acompañado de una sensación desagradable que requiere de mover las extremidades para aliviar esta sensación. Tiene un predominio de horario y ocurre particularmente por la tarde noche o a la hora de acostarse.

El tratamiento del síndrome de piernas inquietas ha de basarse en dos grandes estrategias, el tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico, ambas estrategias deben coordinarse para optimizar el mismo.

El tratamiento no farmacológico incluye la identificación de factores de riesgo potencial que se manifiestan en el estilo de vida o en el consumo de medicamentos y que puedan agravar los síntomas de piernas inquietas, estos deben estar dirigidos a:

- Eliminar precipitantes como cafeína, estimulantes, nicotina, alcohol, e identificación de medicamentos que puedan causar este trastorno (Ω).
- Modificar aquellos aspectos de la higiene del sueño en busca de conductas que podrían influir favorablemente en el trastorno (Ω).
- Usar intervenciones simples en el comportamiento (Ω).
- Hacer ejercicios de forma rutinarias (Ω).
- Manejo del peso (Ω).
- Educación en salud (Ω).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE PIERNAS INQUIETAS:

- Acatisia.
- Calambres nocturnos.
- Claudicación intermitente.
- Discinesia tardía.
- Dolor crónico.
- Fibromialgia.
- Incomodidad posicional.
- Insomnio fisiopatológico.
- Insuficiencia venosa.
- Neuropatías: Parestesias.
Polineuropatía.
Radiculopatía.
Síndrome de pies ardientes.
- Síndrome de Tourette.
- Tremor ortostático.

Para el diagnóstico se recomienda la obtención de una historia clínica completa, la administración de escalas de evaluación, además la realización Pruebas tiroides, Glucemia, VDRL, B12, Hierro, Ferritina, HIV, Pruebas renales, y la realización de actigrafía por un periodo no menor de 2 semanas (Ω).

Como primera elección del tratamiento farmacológico se recomienda el uso de Pramipexole (0.325 a 0.75 mg después de cena, ya sea de forma estándar o de liberación prolongada, aunque la recomendación principal es que el tratamiento de estos pacientes debe dejarse en manos del especialista (Ω).

TRASTORNO DEL MOVIMIENTO PERIODICO DE LAS EXTREMIDADES

Los movimientos periódicos de piernas (MPP), representan un trastorno de sueño caracterizado por episodios repetitivos de movimientos de piernas. Además de que estos episodios son repetitivos, los movimientos también son estereotipados y afectan a las extremidades durante el sueño, la mayoría de estos movimientos ocurren en las extremidades inferiores y pueden ocurrir en los dedos, tobillos, pies y caderas; muy raramente ocurren en extremidades superiores (Coleman *et al*, 1981; Hening *et al*, 2007).

Para el diagnóstico se requiere de la realización de video-polisomnografía para la identificación de los movimientos de extremidades, estos movimientos deben ser medidos con electrodos de superficie colocados en la región tibial. Para considerarlos como MPP estos deben tener una duración de 0.5 a 10 segundos, además se debe observar un incremento de al menos 25% en la amplitud de estos movimientos, en relación a los movimientos de dorsiflexión de los dedos realizados en la calibración (AASM, 2007).

Como primera opción del tratamiento farmacológico se recomienda el uso de Pramipexole.

CALAMBRES DE LAS PIERNAS RELACIONADOS CON EL SUEÑO.

La característica principal es una sensación dolorosa e incapacitante, causada por una contracción muscular súbita, con una duración en promedio de 9 minutos por episodio, sin embargo puede variar desde algunos segundos hasta varios minutos más (Allen & Kirby, 2012; AASM, 2014). Esta sensación es localizada usualmente en los gemelos o en pequeños músculos del pie. Regularmente se percibe una sensación dolorosa o episodios recurrentes aun horas después del primer episodio.

Para el diagnóstico se recomienda la obtención de una historia clínica completa, medición de niveles de electrolíticos (particularmente potasio), actigrafía y electromiografía (Ω).

Como primera opción del tratamiento se recomienda el uso de sulfato de quinina en dosis de 200 mg o el uso de bebidas como agua tónica o agua quina (Ω).

BRUXISMO RELACIONADO CON EL SUEÑO

El bruxismo se caracteriza por la presencia de sonidos frecuentes o regulares de rechinar de dientes durante el sueño, puede haber desgaste anormal de las piezas dentales y dolor matutino, y/o cefalea en diana o temporal y/o bloqueo mandibular al despertar (AASM, 2014).

Grupo Internacional de Estudio de los Trastornos del Sueño de Humana (GIETSH).

Para el diagnóstico es esencial la obtención de una historia clínica completa, en la cual destacan los amañeres con dolor en los maseteros, cefaleas en diana y desgastes de piezas dentales; es importante descartar el antecedente de estrés post-traumático (Ω).

Para el tratamiento del bruxismo se recomienda el uso de guarda oclusiva (Ω).

TRASTORNO DE MOVIMIENTOS RÍTMICOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

Este grupo de trastornos se caracteriza por presentar un comportamiento motor que incluyen movimientos rítmicos, estereotipados, de grandes grupos musculares, que ocurren principalmente durante la somnolencia, como un fenómeno de conciliación de sueño y/o durante cualquier fase de sueño (Anderson *et al*, 2006; AASM, 2014). Este tipo de conductas son frecuentes en infantes y antes de los 5 años, solo 5% persiste más allá de los 5 años (Anderson *et al*, 2006).

Para el diagnóstico debe descartarse la presencia de trastornos de ansiedad o proceso de duelo y duelo patológico (Ω).

Como primera opción terapéutica se recomienda el uso de clonacepam (Ω).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LAS EPILEPSIAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

La complejidad del manejo de los trastornos del sueño en las epilepsias hace necesario el manejo especializado de las mismas, por lo que se recomienda referir al especialista (Ω).

TRATAMIENTO DE OTROS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

Se trata de trastornos con un amplio grado de complejidad que deben ser estudiados y tratados en centros especializados (Ω).

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y UNIDADES DE SALUD PÚBLICA (CONSULTAS EXTERNAS DE HOSPITALES, CENTROS Y PUESTOS DE SALUD)

En términos generales se recomienda la obtención de una historia clínica completa que incluya:

- Historia familiar de trastornos del sueño (Ω).
- Descripción del sueño durante las 24 horas así como la conducta diurna, horarios de sueño, edad de inicio del trastorno, rendimiento escolar, compromiso de otras funciones biológicas (Ω).
- Uso de medicamentos (prescritos o no) o drogas (Ω).
- Presencia de otras patologías (Ω).
- Uso de preguntas clave

Además es importante obtener una agenda de sueño de por lo menos 15 días de duración (Ω).

Para el tratamiento de los trastornos del sueño en niños debe evitarse el tratamiento farmacológico, este debe dejarse en manos de un especialista (Ω).

PREGUNTAS CLAVE QUE NOS PUEDEN HACER SOSPECHAR TRASTORNOS DEL SUEÑO.

Durante el día: ¿Tiene

- Mal rendimiento escolar?
- Hiperactividad?
- Trastorno del comportamiento, agresividad?
- Accidentes frecuentes?
- Dolores de crecimiento?
- Cefaleas matutinas?
- Retraso pondero-estatural?
- Somnolencia diurna excesiva (en > 5 años)?
- Mejora la conducta si duerme más?

Durante la noche: ¿Tiene

- Despertares frecuentes (3-5 requerimientos/noche, más de 3 noches/semana (en > 1 año)?
- Tarda más de media hora en dormirse? ¿Llora?
- Ronquido nocturno?
- Pausas respiratorias?
- Respiración bucal?
- Dificultad para despertar por las mañanas?
- Excesiva irritación al despertar?

Tomado de: Grupo de Trabajo de la Guía Práctica Clínica en la Infancia y la Adolescencia en la Atención Primaria.

Capítulo 22

ANEXOS

1. Agenda de sueño/vigilia.	310
2. Medidas generales de higiene del sueño.	312
3. BEARS – Cribado de Trastornos del Sueño en la Infancia.	313
4. BISQ – Breve Cuestionario del Sueño en Infantes.	314
5. Escala de Alteraciones del Sueño en la Infancia de Bruni (Modificada).	315
6. Escala de Somnolencia de Epworth.	316
7. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.	317
8. Insomnio Severity Index.	319
9. Cuestionario Berlin.	320
10. Cuestionario STOP.	321
11. Cuestionario Pediátrico de Sueño.	322

Anexos

1. AGENDA DE SUEÑO.

Agenda de sueño de:

Para completar su agenda de sueño por favor llene el reverso de esta hoja de acuerdo a las siguientes instrucciones.

D/F	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1					↓																↓			

RELLENAR LAS HORAS QUE ESTA DURMIENDO
██████████
Y DEJAR EN BLANCO CUANDO ESTÉ DESPIERTO
□□□□□□

MARCAR CON UNA FLECHA HACIA ABAJO ↓ AL ACOSTARSE Y CON UNA FLECHA HACIA ARRIBA ↑ AL LEVANTARSE.
EN LA COLUMNA D/F, SEÑALAR CON "D" LOS DIAS DOMINGOS Y CON "F" LOS DIAS FESTIVOS.

EN EL EJEMPLO COLOCADO ARRIBA: LA PERSONA DUERME HASTA LAS 4:00 DE LA MADRUGADA, SE LEVANTA A LAS 4:00 AM Y SE VUELVE A ACOSTAR A LAS 4:15 AM, PERMANECE DESPIERTO HASTA LAS 5:30 Y DUERME DE 5:30 A 9:00 AM. A LAS 9:00 AM SE LEVANTA, SE ACUESTA NUEVAMENTE A LAS 15:00 HRS (3 PM) Y SE DUERME A LAS 15:15 HRS, LEVANTÁNDOSE A LAS 16:30 HRS. SE ACUESTA NUEVAMENTE A LAS 20:30 HRS, Y SE DUERME DE 21:00 A 23:00 HRS. DE 23:00 A 0:00 HRS PERMANECE DESPIERTO EN LA CAMA.

MES QUE SE ESTA EVALUANDO: _____

D/F	HORAS																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1																								
2																								
3																								
4																								
5																								
6																								
7																								
8																								
9																								
10																								
11																								
12																								
13																								
14																								
15																								
16																								
17																								
18																								
19																								
20																								
21																								
22																								
23																								
24																								
25																								
26																								
27																								
28																								
29																								
30																								
31																								

2. MEDIDAS GENERALES DE HIGIENE DEL SUEÑO:

- Acuéstese todos los días a la misma hora.
- Despierte todos los días a la misma hora.
- Evite cualquier fármaco o droga que actúe sobre el sistema nervioso central (salvo que sea por prescripción médica): cafeína, nicotina, alcohol, estimulantes, etc...
- Evite los siestas durante el día (salvo que la gráfica de sueño revele que inducen un mejor sueño nocturno).
- Haga ejercicio por medio de un programa gradual de ejercicio vigoroso en las primeras horas de la mañana.
- Evite hacer ejercicio después de las 5 pm.
- Cambie la luz del dormitorio, preferentemente use luz amarilla.
- Retire del dormitorio la televisión, computadora, tablet y evite utilizar el teléfono celular para chatear durante está en la cama.
- Si está acostado por más de media hora y no ha podido conciliar el sueño, evite obligarse a dormir, levántese, tome medio vaso de leche tibia con miel, o lea algo trivial y aburrido y con luz tenue (no ponga la televisión, ni realice ninguna actividad que requiera concentración).
- Las duchas tibias antes de acostarse ayudan a relajarse y facilitan el poder dormir.
- Evite las comidas abundantes o de difícil digestión a la hora de la cena.
- La habitación donde duerme debe tener las siguientes características:
 - Color: debe ser un tono agradable, preferentemente tonos pastel.
 - Iluminación: la mínima posible, preferentemente oscuridad total.
 - Olor: debe ser agradable.
 - Sonido: el mínimo posible, puede ayudarse utilizando tapones para los oídos.
 - Temperaturas: agradable, ni muy caliente, ni muy fría.
 - La cama debe ser confortable y tener un olor agradable.
 - La ropa de cama debe estar limpia.
 - La almohada debe ser confortable, ni muy alta ni muy baja, sin deformidades.
 - El colchón debe ser agradable, ni muy duro, ni muy blando, sin deformidades por el uso.
- Sólo hay 3 razones para estar en la cama: dormir, enfermedad y sexo; si no está haciendo ninguna de las tres levántese.

3. CRIBADO DE TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA - BEARS^B

Esta escala es aplicable a niños de 2 a 18 años de edad, se halla dividida en cinco áreas principales del sueño y cada una de estas áreas tiene una pregunta para cada grupo de edad.

(P) Preguntas dirigidas a los padres; (N) Preguntas dirigidas al niño

	2-5 años	6-12 años	13-18 años
1. Problemas para acostarse.	(P) ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de irse a la cama o para quedarse dormido?	(P) ¿Su hijo tiene algún problema a la hora de acostarse? (N) ¿Tienes algún problema a la hora de acostarte?	(N) ¿Tienes algún problema para dormirte a la hora de acostarte?
2. Somnolencia diurna excesiva.	(P) ¿Su hijo parece cansado o somnoliento durante el día? (P) ¿Su hijo todavía duerme siestas?	(P) ¿A su hijo le cuesta despertarse por las mañanas, parece somnoliento durante el día o duerme siestas? (N) ¿Te sientes muy cansado?	(N) ¿Tienes mucho sueño durante el día en el colegio, o mientras conduces?
3. Despertares durante la noche.	(P) ¿Su hijo se despierta mucho durante la noche?	(P) ¿Su hijo parece que se despierta mucho durante la noche? - ¿Sonambulismo o pesadillas? (N) ¿Te despiertas mucho por la noche? (N) ¿Tienes problemas para volver a dormir cuando te despiertas?	(N) ¿Te despiertas mucho por la noche? (N) ¿Tienes problemas para volver a dormir cuando te despiertas?
4. Regularidad y duración del sueño.	(P) ¿Su hijo se va a la cama y se despierta más o menos a la misma hora? (P) ¿A qué hora?	(P) ¿A qué hora se va su hijo a la cama y se despierta los días que hay colegio? (P) ¿Y los fines de semana? (P) ¿Usted piensa que su hijo duerme lo suficiente?	(N) ¿A qué hora te vas a la cama los días que hay colegio? (N) ¿Y los fines de semana? (N) ¿Cuánto tiempo duermes habitualmente?
5. Ronquidos	(P) ¿Su hijo ronca mucho por las noches o tiene dificultad para respirar?	(P) ¿Su hijo ronca fuerte por las noches o tiene dificultad para respirar?	(P) ¿Su hijo ronca fuerte por las noches?

Adaptado de: Guía Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria.

^B B = Bedtime problems; E = Excessive daytime sleepiness; A = Awakenings during the night; R = Regularity and duration of sleep; S = Snoring

Guías Regionales de Trastornos del Sueño

313

Anexos

Fecha: ____ de ____ de 20__

Nombre del niño: _____

Nombre de quien completa el cuestionario: _____

Parentesco con el niño: _____

Fecha de nacimiento del niño: _____

4. BREVE CUESTIONARIO DEL SUEÑO EN INFANTES BISQ

INSTRUCCIONES:

Conteste adecuadamente a cada una de las preguntas con una sola respuesta:

1. ¿Cómo duerme?
 - a. En cuna en su habitación.
 - b. En cuna en la habitación de los padres.
 - c. En la cama con los padres.
 - d. En cuna en la habitación de los hermanos.
 - e. Otra (especificar) _____
2. ¿Cuánto tiempo duerme el niño por la noche (a partir de las 9 pm)? Hrs ____ Min
3. ¿Cuánto tiempo duerme el niño durante el día (a partir de las 9 am)? Hrs ____ Min
4. ¿Cuánto tiempo está el niño despierto (de 12 a 6 am): Hrs ____ Min
5. ¿Cuántas veces se despierta por la noche? _____
6. ¿Cuánto tiempo le cuesta conciliar el sueño por la noche (desde que se le acuesta hasta que se queda dormido)? _____
7. ¿A qué hora suele quedarse dormido por la noche (primer sueño) Hrs ____ Min
8. ¿Cómo e duerme su niño?
 - a. Mientras come.
 - b. Acostándolo.
 - c. En brazos.
 - d. Él/ella solo en su cuna.
 - e. Él/ella solo en presencia de la madre o el padre.

Guías Regionales de Trastornos del Sueño

314

5. ESCALA DE ALTERACIONES DEL SUEÑO EN LA INFANCIA DE BRUNI (MODIFICADO)

	1	2	3	4	5
1. ¿Cuántas horas duerme la mayoría de las noches?	9 – 11 hrs	8 – 9 hrs	7 – 8 hrs	5 – 7 hrs	< 5 hrs
2. ¿Cuánto tarda en dormirse?	< 15 min	15 – 30 min	30 – 45 min	45 – 60 min	> 60 min
En Las siguientes respuestas valore:	1 = nunca.	2 = ocasionalmente (1-2 v/mes)	3 = algunas veces (1 a 2 por semana)	4 = a menudo. (3-5 v/sem)	5 = siempre (diariamente)
4 = a menudo (3 a 5 veces por semana)					
	Nunca	Ocasional-mente	Algunas veces	A. menudo.	Siempre
3. Se va a la cama de mal humor.	1	2	3	4	5
4. Tiene dificultad para conciliar el sueño por la noche.	1	2	3	4	5
5. Parece ansioso o miedoso cuando "cae" dormido.	1	2	3	4	5
6. Sacude o agita partes del cuerpo al dormirse.	1	2	3	4	5
7. Realiza acciones repetitivas, tales como rotación de la cabeza, para dormirse.	1	2	3	4	5
8. Tiene escenas de "sueños" al dormirse.	1	2	3	4	5
9. Suda excesivamente al dormirse.	1	2	3	4	5
10. Se despierta más de dos veces cada noche.	1	2	3	4	5
11. Después de despertarse por la noche, tiene dificultades para volver a dormirse.	1	2	3	4	5
12. Tiene tirones o sacudidos de las piernas mientras duerme, cambia a menudo de posición a da patadas a la ropa de cama.	1	2	3	4	5
13. Tiene dificultades para respirar durante la noche.	1	2	3	4	5
14. Da boqueadas para respirar durante el sueño.	1	2	3	4	5
15. Ronca.	1	2	3	4	5
16. Suda excesivamente durante la noche.	1	2	3	4	5
17. Usted ha observado que camina dormido.	1	2	3	4	5
18. Usted ha observado que habla dormido.	1	2	3	4	5
19. Rechina los dientes dormido.	1	2	3	4	5
20. Se despierta con un chillido.	1	2	3	4	5
21. Tiene pesadillas que no recuerda al día siguiente.	1	2	3	4	5
22. Es difícil despertarlo por la mañana.	1	2	3	4	5
23. Al despertarse por la mañana parece cansado.	1	2	3	4	5
24. Parece que no se puede mover al despertarse por la mañana.	1	2	3	4	5
25. Tiene somnolencia diurna.	1	2	3	4	5
26. Se duerme de repente en determinadas situaciones.	1	2	3	4	5

Guías Regionales de Trastornos del Sueño
315

Anexos

**6. ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH
VERSIÓN MEXICANA UNAM/UAM (SECRETARÍA DE SALUD, MÉXICO (2010))**

Versión Mexicana de la Escala de Somnolencia de Epworth UNAM/UAM
INSTRUCCIONES:

Coloque una cruz que tan frecuentemente se queda dormido usted en cada una de las siguientes situaciones (durante el día)

	NUNCA (0)	Sólo algunos veces (1)	Muchas veces (2)	Casi siempre (3)
1. Sentado leyendo.				
2. Viendo la televisión.				
3. Sentado inactivo en un lugar público.				
4. Como pasajero en un viaje de 1 hora (o más) sin paradas.				
5. Acostado, descansando por la tarde.				
6. Sentado, platicando con alguien.				
7. Sentado cómodamente después de comer, sin haber tomado bebidas alcohólicas.				
8. Viajando en un transporte detenido en el tráfico.				

NOTA: El valor obtenido va de 0 a 24 puntos.

0 – 8 puntos se presenta una somnolencia normal.
≥ 9 puntos somnolencia patológica.

Guías Regionales de Trastornos del Sueño
316

7. INDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH.

Fecha de evaluación: _____ de _____ de 20 ____ Identificación del paciente: _____ HxClin: _____
 Sexo: Masculino Femenino Edad: _____ años Estado civil: _____

INSTRUCCIONES: Las siguientes preguntas hacen referencia a "cómo ha dormido usted normalmente durante el último mes". Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Es muy importante que usted conteste a todas las preguntas.

- a. Durante el último mes, ¿Cúal ha sido, normalmente, su hora de acostarse?
 APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE: _____
- b. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?
 APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS: _____
- c. ¿Durante el último mes, ¿A qué hora ha despertado habitualmente por la mañana?
 APUNTE SU HORA HABITUAL DE DESPERTARSE: _____
- d. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que usted permanezca en la cama).
 APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO: _____
- Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajusta a su caso, sólo hay una opción válida para cada pregunta, conteste todas las preguntas:
- e. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido usted problemas para dormir a causa de:
- a. No poder conciliar el sueño en la primera media hora:
 Ninguna vez durante el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- b. Despertarse durante la noche o de madrugada:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
- c. Tener que levantarse para ir al servicio:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- d. No poder respirar bien:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- e. Toser o roncocar ruidosamente:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- f. Sentir frío:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- g. Sentir demasiado calor:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....

Guías Regionales de Trastornos del Sueño
 317

Anexos

- h. Tener pesadillas o "malos sueños"
 Tres o más veces a la semana.....
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- i. Sufrir dolores:
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- j. Otras causas (por favor describalas a continuación): _____
- k. Durante el último mes, ¿Cómo valoraría en conjunto la calidad de su sueño?
 Bastante buena.....
 Buena.....
 Mala.....
 Bastante mala.....
- l. Durante el último mes, ¿Cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- m. Durante el último mes, ¿Cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conduce, come o desarrollaba cualquier otra actividad?
 Ninguna vez en el último mes.....
 Menos de una vez a la semana.....
 Una o dos veces a la semana.....
 Tres o más veces a la semana.....
- n. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el "tener ánimos" para realizar algunas de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
 Ningún problema.....
 Sólo un leve problema.....
 Un problema.....
 Un grave problema.....
- o. ¿Duerme usted sólo o acompañado?
 Sólo.....
 Con alguien en otra habitación.....
 En la misma habitación, pero en otra cama.....
 En la misma cama.....

Guías Regionales de Trastornos del Sueño
 318

8. INSOMNIA SEVERITY INDEX

1. Indique la gravedad de su actual problema de sueño:		Nada	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
Dificultad para quedarse dormido.....		0	1	2	3	4
Dificultad para permanecer dormido.....		0	1	2	3	4
Despertarse muy temprano.....		0	1	2	3	4
2. ¿Qué tan satisfecho está con su sueño en la actualidad?						
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho		
0	1	2	3	4		
3. ¿En qué medida considera que su problema de sueño interfiere con su funcionamiento diurno (Ej: fatiga durante el día, capacidad para las tareas cotidianas/trabajo, concentración, memoria, estado de ánimo, etc.)?						
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho		
0	1	2	3	4		
4. ¿En qué medida cree que los demás se dan cuenta de su problema de sueño por lo que afecta su calidad de vida?						
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho		
0	1	2	3	4		
5. ¿Qué tan preocupado está por su actual problema de sueño?						
Muy satisfecho	Moderadamente satisfecho			Muy insatisfecho		
0	1	2	3	4		

INTERPRETACIÓN:

Sumar la puntuación de todos los ítems (1+2+3+4+5), la suma total puede oscilar entre 0 y 28 puntos.

La puntuación total se valora como sigue:

0 a 7 = Ausencia de insomnio clínico.
8 a 14 = Insomnio sub-clínico.
15 a 21 = Insomnio clínico (moderado)
22 a 28 = Insomnio clínico (grave).

Adaptado de: Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid, 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/S-1.

Anexos

9. CUESTIONARIO BERLIN (NETZER ET AL, 1999)

Talla: _____ mts. Peso: _____ lbs. Edad: _____ años. Sexo: Masculino Femenino

Por favor escoja la respuesta correcta a cada pregunta:

Categoría 1:

- ¿Usted ronca?
 - Sí
 - No
 - No se
 a. Si su respuesta es sí...
 - Su ronquido es:
 - Un poco más recio que la respiración
 - Tan recio como hablar
 - Muy recio, puede oírse en las habitaciones contiguas
 - ¿Qué tan a menudo usted ronca?
 - Casi todos los días
 - 3-4 veces a la semana
 - 1-2 meses al mes
 - Nunca o casi nunca
 - ¿Su ronquido ha molestado a otras personas?
 - Sí
 - No
 - No se
 - ¿Algún ha notado que usted deja de respirar mientras duerme?
 - Casi todos los días
 - 3-4 veces a la semana
 - 1-2 meses al mes
 - Nunca o casi nunca
- ¿Durante el tiempo que está despierto, se siente cansado, fatigado o no adecuado?
 - Nunca o casi nunca
 - Casi todos los días
 - 3-4 veces a la semana
 - 1-2 meses al mes
 - Nunca o casi nunca
- ¿Alguna vez ha cabeceado o se ha quedado dormido mientras conducía un vehículo?
 - Sí
 - No
 Si su respuesta es sí...
 - ¿Qué tan seguido ocurre esto?
 - Casi todos los días
 - 3-4 veces a la semana
 - 1-2 meses al mes
 - Nunca o casi nunca
- ¿Tiene la presión alta?
 - Sí
 - No
 - No se

Categoría 2:

- ¿Qué tan a menudo usted se siente cansado o fatigado después de dormir?
 - Casi todos los días
 - 3-4 veces a la semana
 - 1-2 meses al mes

10. CUESTIONARIO STOP (ABRISHAMI ET AL, 2010).

1. Usted ronca fuerte (tan fuerte como para ser escuchado en las habitaciones contiguas)?
 - a. Sí
 - b. No
2. Se siente Ud. cansado, fatigado o somnoliento durante el día?
 - a. Sí
 - b. No
3. Alguna vez alguien ha observado que Ud. deja de respirar durante el sueño?
 - a. Sí
 - b. No
4. Usted ha sido, o está siendo tratado por hipertensión arterial?
 - a. Sí
 - b. No

Anexos

11. CUESTIONARIO PEDIÁTRICO DE SUEÑO (KOTHARE & KALEYSIAS, 2008).

Cuando duerme su hijo/a...

1. ¿Ronca alguna vez? Sí No No se
2. ¿Ronca más de la mitad del tiempo? Sí No No se
3. ¿Ronca siempre? Sí No No se
4. ¿Ronca de forma ruidosa? Sí No No se
5. ¿Su respiración ruidosa o profunda? Sí No No se
6. ¿Tiene problemas o dificultad para respirar? Sí No No se

Alguna vez...

7. ¿Ha visto a su hijo parar de respirar por la noche?
Si es así, por favor describa lo que ocurrió: _____
 Sí No No se
8. ¿Ha estado preocupado por la respiración de su hijo durante el sueño? Sí No No se
9. ¿Ha tenido que mover o sacudir a su hijo mientras estaba durmiendo para conseguir que respire o se despierte y vuelva a respirar? Sí No No se
10. ¿Ha visto a su hijo despertarse con un bufido? Sí No No se

Su hijo...

11. ¿Tiene un sueño inquieto? Sí No No se
12. ¿Refiere inquietud o desasosiego en las piernas cuando está en la cama? Sí No No se
13. ¿Tiene dolores de crecimiento (dolor de piernas sin causa clara)? Sí No No se
14. Tiene dolores de crecimiento que empeoran cuando está en la cama? Sí No No se

Mientras su hijo duerme, ha visto alguna vez...

15. ¿Pequeñas patadas en una o ambas piernas? Sí No No se
 16. ¿Patadas repetidas o sacudidas de las piernas con intervalos regulares (p. ej., cada 20 o 40 s)? Sí No No se
- Por la noche, su hijo habitualmente...
17. ¿Suda o moja los pijamas por la transpiración? Sí No No se
 18. Se levanta de la cama (por el motivo que sea)? Sí No No se
 19. ¿Se levanta de la cama para orinar? Sí No No se
- Si es así,
20. ¿Cuántas veces lo hace por la noche por término medio? (n.º de veces) _____
 21. ¿Su hijo duerme habitualmente con la boca abierta? Sí No No se
 22. ¿Su hijo tiene habitualmente la nariz congestionada o tapada durante la noche? Sí No No se
 23. ¿Su hijo tiene algún tipo de alergia que le dificulte respirar por la nariz? Sí No No se
- Su hijo...
24. ¿Tiene tendencia a respirar con la boca abierta durante el día? Sí No No se
 25. ¿Tiene la boca seca cuando se despierta por las mañanas? Sí No No se
 26. ¿Tiene molestias en el estómago por las noches? Sí No No se
 27. ¿Tiene sensación de quemazón en la garganta por la noche? Sí No No se
 28. ¿Le rechinan los dientes por la noche? Sí No No se
 29. ¿De vez en cuando moja la cama? Sí No No se
 30. ¿Alguna vez su hijo ha caminado mientras dormía (sonambulismo)? Sí No No se

31. ¿Alguna vez ha oído hablar a su hijo cuando está durmiendo? Sí No No se
32. ¿Tiene su hijo pesadillas una o más veces por semana (por término medio)? Sí No No se
33. ¿Alguna vez su hijo se ha despertado chillando por la noche? Sí No No se
34. ¿Alguna vez su hijo, se ha movido o comportado de una forma que a Vd. le ha hecho pensar que no estaba ni completamente dormido ni despierto? Si es así, describa qué ocurrió: _____ Sí No No se
35. ¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches? Sí No No se
36. ¿Cuánto tiempo tarda su hijo en dormirse por las noches? (aproximadamente) minutos a la hora de irse a dormir, ¿tiene su hijo rutinas o "rituales" problemáticos, discute mucho o se porta mal? Sí No No se
- Su hijo...**
37. ¿Golpea su cabeza contra algo o balancea su cuerpo cuando está durmiéndose? Sí No No se
38. Se despierta más de dos veces por noche (por término medio)? Sí No No se
39. Si se despierta por las noches, le cuesta volverse a dormir? Sí No No se
40. Se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volverse a dormir? Sí No No se
41. ¿La hora a la que se acuesta su hijo, cambia mucho de un día para otro? Sí No No se
42. ¿Se levanta cada día a una hora diferente? Sí No No se
- A qué hora su hijo, habitualmente...**
43. Se acuesta entre semana? _____
44. Se acuesta los fines de semana o en vacaciones? _____
45. Se levanta entre semana? _____
46. Se levanta los fines de semana o en vacaciones? _____
- Su hijo...**
47. ¿Se despierta cansado por las mañanas? Sí No No se
48. Se va durmiendo durante el día? Sí No No se
49. Se queja de que tiene sueño durante el día? Sí No No se
50. ¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece que esté dormido durante el día? Sí No No se
51. ¿Su hijo duerme la siesta durante el día? Sí No No se
52. ¿Le cuesta despertar a su hijo por la mañana? Sí No No se
53. ¿Su hijo se queja de dolor de cabeza por las mañanas, cuando se despierta? Sí No No se
54. ¿Su hijo se queja de dolor de cabeza, como mínimo una vez al mes como media? Sí No No se
55. ¿Alguna vez su hijo, desde que nació, ha tenido un "parón" en su crecimiento? Si ha sido así, describa qué ocurrió: _____ Sí No No se
56. ¿Su hijo conserva todavía sus amígdalas? Sí No No se
57. Si no, ¿cuándo y por qué fue operado de amígdalas? _____
- Alguna vez su hijo**
58. ¿Ha tenido algún problema médico que le causara dificultad para respirar? Si es así, por favor descríbalos: _____ Sí No No se
59. ¿Ha sido operado de algo? Sí No No se
61. Si ha sido operado, ¿tuvo algún problema respiratorio antes, durante o después de la operación? Sí No No se
62. Ha tenido de forma repentina debilidad en las piernas o en alguna otra parte _____

Anexos

- después de reirse o de haber sido sorprendido por algo? Sí No No se
63. Ha tenido la sensación de no poder moverse durante un periodo corto de tiempo estando en la cama, a pesar de estar despierto y estar viendo lo que había a su alrededor? Sí No No se
64. ¿Ha sentido alguna vez su hijo una necesidad irresistible de dormir una siesta, teniendo incluso que dejar de hacer lo que estaba haciendo con tal de poder dormir? Sí No No se
65. ¿Ha tenido alguna vez su hijo la sensación de estar soñando (ver imágenes o escuchar sonidos) mientras estaba despierto? Sí No No se
66. ¿Su hijo bebe bebidas con cafeína en un día normal (cola, café o té)? Sí No No se
67. Si es así, ¿cuántas tazas o latas toma al día? _____ Tazas Latas
68. ¿Su hijo consume algún tipo de droga? Sí No No se
69. Si es así, ¿cuáles y con qué frecuencia? _____
70. ¿Su hijo fuma? Sí No No se
71. Si es así, ¿cuántos cigarrillos fuma al día por día? _____
72. Su hijo tiene sobrepeso (pesa más de lo normal para su edad)? Sí No No se
73. Si es así, ¿a qué edad empezó a ocurrirle? _____ años
74. ¿Alguna vez algún doctor le ha dicho que su hijo tiene el paladar (el techo de la boca) arqueado? Sí No No se
75. ¿Ha tomado alguna vez su hijo rubifén por problemas de conducta? Sí No No se
76. ¿Alguna vez algún profesional le ha dicho que su hijo padece déficit de atención o déficit de atención con hiperactividad (TDAH)? Sí No No se
- Su hijo:**
77. No pone atención en los detalles, comete errores por descuido en sus tareas Sí No No se
78. Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y en los juegos Sí No No se
79. No parece escuchar lo que se le dice Sí No No se
80. No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o en casa a pesar de comprender los órdenes Sí No No se
81. Tiene dificultad para organizar sus actividades Sí No No se
82. Evita hacer tareas o cosas que le exijan un esfuerzo mental sostenido Sí No No se
83. Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades Sí No No se
84. Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes Sí No No se
85. ¿Es descuidado en las actividades diarias? Sí No No se
86. ¿Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado? Sí No No se
87. ¿Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado? Sí No No se
88. Corre o salta en situaciones inadecuadas Sí No No se
89. ¿Dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio? Sí No No se
90. ¿Está permanentemente en marcha como si tuviera un motor? Sí No No se
91. ¿Habla demasiado? Sí No No se
92. ¿Contesta o actúa antes de que se termine de realizar la pregunta? Sí No No se
93. ¿Tiene dificultades para guardar su turno? Sí No No se
94. ¿Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás? Sí No No se

Bibliografía.

- AASM - American Academy of Sleep Medicine (2005). ICSD-2 – International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd Ed, Westchester.
- AASM - American Academy of Sleep Medicine (2007) Manual for scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester.
- AASM - American Academy of Sleep Medicine (2014a). International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine.
- AASM - American Academy of Sleep Medicine (2014b). The AASM Manual for the Scoring of the Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.1
- Abad VC (2013). Pharmacologic therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin.* 8:527-42.
- Abad VC, Guilleminault C (2003). Diagnosis and treatment of sleep disorders: a brief review for clinicians. *Dialogues Clin Neurosci.* 5(4):371-88. [PMID: 22033666].
- Abel B, Corrigan B, Hershberger E, et al (2005). Indiplon and warfarin, theophylline and digoxin: lack of pharmacokinetic interactions. *J Clin Pharmacol.* 45:1077.
- Abrishami A, Khojehdeh A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 57(5):423-38. [PMID: 20143278].
- Acobanis CD, Ferrie M, Koutroumanidis H, Oguni, Panayiotopoulos CP (2005). Panayiotopoulos syndrome and Gastaut Type idiopathic childhood occipital epilepsy: en J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, CA Tasinari, P Wolf. [Eds.] *Epileptic syndromes, in infancy, childhood and adolescence. Fourth Edition.* [pp.227-55]. Montrouge France. John Libbey Eurotext Ltd.
- Acuna-Castroviejo D, Escames G, Rodríguez M, López LC (2007). Melatonin role in the mitochondrial function. *Front Biosci.* 12:947-963. [PMID: 17127351].
- Acherman P, Borbély AA (2003). Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci.* 8:683-93. [PMID: 12700054].
- Adamantidis A, de Lecea L (2008). Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab.* 19(10):362-70. [PMID: 18938086].
- Adigüzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V (2004). The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *South Med J.* 97(7):651-5. [PMID: 15301122].
- Aguirre-Hernández E, Martínez AL, González-Trujano ME, Moreno J, Vibrians H, Soto-Hernández M (2007a). Pharmacological evaluation of the anxiolytic and sedative effects of *Tilia americana* L. var. *Mexicana* in mice. *J Ethnopharmacol.* 109(1):140-5. [PMID: 16930893].
- Aguirre-Hernández E, Rosas-Acevedo H, Soto-Hernández E, Martínez AL, Moreno J, González-Trujano ME (2007b). Bioactivity-guided isolation of beta-sitosterol and some fatty acids as active compounds in the anxiolytic and sedative effects of *Tilia Americana* var. *Mexicana*. *Planta Med.* 73(11):1148-55. [PMID: 17823876].
- AHFS Drug Information 2003. McEvoy GK, eds. Hydroxyzine hydrochloride hydroxyzine pamoate. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2003:1294-6.
- Ahn YM, Chang J, Joo YH, Kim SC, Lee KY, Kim YS (2008). Chronotype distribution in bipolar I disorder and schizophrenia in a Korean sample. *Bipolar Disord.* 10(2):271-5. [PMID: 18271906].
- AIPS - Comité de Líneas Directrices. Líneas directrices para la realización de polisomnografía respiratoria. *Vigilia-Sueño.* 1997; 9:9-12.
- Akashi S, Tomita K (2014). The impact of a history of childhood nocturnal enuresis on adult nicturia and urgency. *Acta Paediatr.* 103(9):e410-5. [PMID: 28344790].
- Akerstedt T (1998). Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep Med Rev.* 2(2):117-28. [PMID: 15310506].
- Akkari H, Belhadjoli H, Youssef M, Mokni S, Zili J (2013). Baboon syndrome induced by hydroxyzine. *Indian J Dermatol.* 58(3):244. [PMID: 23723506; PMCID: PMC3667318].
- Akoda K, Van den Bossche P, Lyaruu EA, et al (2009). Maturation of a *Trypanosoma brucei* infection to the infectious metacyclic stage is enhanced in nutritionally stressed tsetse flies. *J Med Entomol.* 46(6):1446-9 [PMID: 19960695].
- Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M (2011). Melatonin decrease delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 26(7):687-694. [PMID: 20845391]. Erratum in: *Int J Geriatr Psychiatry* (2014), 29(5):550.
- Al-Alawi A, Mulgrew A, Tench E, Ryan CF (2006). Prevalence, risk factors and impact on daytime sleepiness and hypertension of periodic leg movements with arousals in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2:281-7. [PMID: 17561540].
- Al-Omary FA (2013). Melatonin: comprehensive profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol.* 38:159-226. [PMID: 23668405].
- Al-Yassiri MM, Anker SI, Bridges PK (1981). Trazodone – a new antidepressant. *Life Sci.* 28:2449-58. [PMID: 7019617].
- Alderman CP, Gebauer MG, Gilbert AL, Condon JT (2001). Possible interaction of zopiclone and nefazodone. *Ann Pharmacother.* 35(11):1378-80. [PMID: 11724087].
- Alaez C, Lin L, Flores-A H, et al (2008). Association of narcolepsy-cataplexy with HLA-DRB1 and DQB1 in Mexican patients: a relationship between HLA and gender is suggested. *BMC Med Genet.* 9:79. [PMID: 18706091].
- Alessi CA, Martin JL, Webber AP, Cynthia Kim E, Harker JO, Josephson KR (2005). Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc.* 53:803-10.
- Ali T, Orr WC (2014). Sleep disturbances and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 20(11):1986-95. [PMID: 25025716].
- Alimian M, Imani F, Faiz SH, Pournajafian A, Navadegi SF, Safari S (2012a). Effect of oral pregabalin premedication on post-operative pain in laparoscopic gastric bypass surgery. *Anesth Pain Med.* 2(1):12-6. [PMID: 24223327; PMCID: PMC3821101].
- Alimian M, Imani F, Hassani V, Rahimzadeh P, Shorifian M, Safari S (2012b). Effects of single-dose pregabalin on postoperative pain in dacryocystorhinostomy surgery. *Anesth Pain Med.* 2(2):72-6. [PMID: 24223344; PMCID: PMC3821116].
- Allada R, Siegel JM (2008). Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Curr Biol.* 18(15):R670-9. [PMID: 18682212; PMCID: PMC2899675].
- Allen RP (2014a). Restless legs syndrome/Willis Ekboom disease: Evaluation and treatment. *Int Rev Psychiatry.* 26(2):248-62. [PMID: 24892899].
- Allen RP (2014b). Pregabalin versus pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 370(21): 2050-1. [PMID: 24849090].
- Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ (2013a). The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 88(4):261-4. [PMID: 23494945].
- Allen RP, Barker, Harska A, Earley CJ (2013b). Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology.* 80(22):2028-34. [PMID: 23624560].
- Allen RP, Barker PB, Wehri F, Song HK, Earley CJ (2001). MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 56(2):263-5. [PMID: 11160969].
- Allen RP, Connor JR, Hyland K, Earley CJ (2009). Abnormally increased CSF 3-Ortho-methyl dopa (3-OMD) in untreated restless legs syndrome (RLS) patients indicates more severe disease and possibly abnormally increased dopamine synthesis. *Sleep Med.* 10(1):123-8. [PMID: 18226951; PMCID: 2655320].
- Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, et al (2014). Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 370(7):621-631. [PMID: 24521108].
- Allen RE, Kirby KA (2012). Nocturnal leg cramps. *Am Fam Physician.* 86(4):350-5. [PMID: 22963024].
- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, et al (2003). Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the Restless Legs Syndrome Diagnostic and Epidemiology Workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med.* 4(2):101-19. [PMID: 14592341].
- Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al (2005). Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Int Med.* 165(11):1286-92. [PMID: 15956009].
- Allison KC, Ahima RS, O'Reardon JP, et al (2005). Neuroendocrine profiles associated with energy intake, sleep, and stress in the night eating syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(11):6214-7. [PMID: 16131578].
- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI (2010). Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology.*

Bibliografía

- 75(17):1527-32. [PMID: 20975054]. Comment in: Melatonin for migraine prevention. *Curr Pain Headache Rep.* 2011.
- Altat QA, Barnett AH, Tahrani AA (2014). Novel therapeutics for type 2 diabetes: insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 2014. [PMID: 25308775].
- Altun A, Ugur-Altun B (2007). Melatonin: therapeutic and clinical utilization. *Int J Clin Pract.* 61(5):835-845. [PMID: 17298593].
- Alvarez B, Dahlitz MJ, Vignau J, Parkes JD (1992). The delayed sleep phase syndrome: clinical and investigative findings in 14 subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 55(8):665-670. [PMCID: PMC489201].
- Altwood C (2007). Sleep Medicine Board Review Course. Why we sleep: Structure, Function, and Sleep deprivation. American College of Chest Physicians.
- Ambien, 2012. Ambien (zolpidem tartrate) tablets highlights of prescribing information. May 2012. <http://products.sanofi.us/ambien/ambien.pdf>.
- Ambien CR, Highlights of prescribing information. May 2012. <http://products.sanofi.us/ambien/ambienCR.html>.
- Ambrosius U, Lletzenmaier S, Wehrle R, et al (2008). Heritability of sleep electroencephalogram. *Biol Psychiatry.* 64(4):344-8. [PMID: 18405882].
- American Academy of Pediatrics: Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome (2002). Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 109:704-12. [PMID: 11927718].
- An S, Harang R, Meeker K, et al (2013). A neuropeptide speeds circadian entrainment by reducing intercellular synchrony. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(46):E4355-61. [PMID: 24167276; PMCID: PMC3832006].
- Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, et al (2003). Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med.* 1(1):22-36. [PMID: 15600135].
- Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Morier M, Klauber MR (2002). Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. *J Am Geriatr Soc.* 50(2):282-9. [PMID: 12028210].
- Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS (2005). Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep Med.* 6(2):107-113. [PMID: 15716214].
- Anders TF, Eiben LA (1997). Pediatric Sleep disorders: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adol Psychiatr.* 36:9-20. [PMID: 9000776].
- Anderson G, Moes M (2014). Local melatonin regulates inflammation resolution: a common factor in neurodegenerative, psychiatric and systemic inflammatory disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 13(5):817-27. [PMID: 25012620].
- Anderson KN, Smith IE, Shneerson JM (2006). Rhythmic movement disorder (head banging) in an adult during rapid eye movement sleep. *Mov Disord.* 21(6):866-7. [PMID: 16541454].
- Anderson SL, Vande Griend JP (2014). Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm.* 71(5):394-402. [PMID: 24534594].
- Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S (2002). Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 39(1):1-8. [PMID: 12013705].
- Andretic R, Franken P, Tafti M (2008). Genetics of sleep. *Annu Rev Genet.* 42:361-88. [PMID: 18983259].
- Angelini (2014). [http://www.angelini.it/wps/wcm/connect/it/Home/Patologie-e-cure/Ansia-e-depressione/Focus/Il-trazodone_\(italiano\)](http://www.angelini.it/wps/wcm/connect/it/Home/Patologie-e-cure/Ansia-e-depressione/Focus/Il-trazodone_(italiano)) [Revisado el 13 May 2014].
- Anghelescu I, Dettling M (2014). Pregabalin versus pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med.* 370(21):2049-50. [PMID: 24849091].
- Ankier SJ, Goa KL (1988). Quazepam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in insomnia. *Drugs.* 35(1):42-62. [PMID: 2894293].
- Ankier SJ, Martin BK, Rogers MS, Carpenter PK, Graham C (1981). Trazodone - a new assay procedure and some pharmacokinetic parameters. *Br J Pharmacol.* 11(5):505-9. [PMID: 7272162; PMCID: PMC1401599].
- Ansimov VN, Allimova IN, Baturin DA, et al (2003). The effect of melatonin treatment regimen on mammary adenocarcinoma development in HER-2/neu transgenic mice. *Int J Cancer.* 103(3):300-5. [PMID: 12471612].
- Antolini L, Preti C, Tosi G, Zannini P. *J Crystallograph Spectrosc Res.* 16(1):115-24.
- APA, American Psychiatric Association (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Third Edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- APA, American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- APA, American Psychiatric Association (2010). *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.* 3rd Ed. Arlington: American Psychiatric Association.
- APA, American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,* Fifth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association.
- Aranko K, Luurila H, Backman JT, Neuvonen PJ, Oikola KT (1994). The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. *Br J Clin Pharmacol.* 38(4):363-7. [PMID: 7833227].
- Araújo AQ (2013). Prionic diseases. *Arq Neuropsiquiatr.* 71(9B):731-7. [PMID: 24141515].
- Arcas JP (2012). Trastornos respiratorios del sueño. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Instituto del tórax-Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
- Arendt J (2000). Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *N Eng J Med.* 343:1114-6. [PMID: 11027748].
- Arendt J (2005). Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms.* 20:291-303. [PMID: 16077149].
- Arendt J, Rajaratnam SM (2008). Melatonin and its agonist: an update. *Br J Psychiatry.* 193(4):267-9. [PMID: 18827285].
- Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L (2008). Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol.* 8:33. [PMID: 18796160; PMCID: PMC2565674].
- Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, et al (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 50(3):944-52. [PMID: 15022338].
- Arnulf I, Lin L, Gadath N, et al (2008). Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol.* 63(4):482-93. [PMID: 18438947].
- Ariño H, Iranzo A, Gaig C, Santamaría J (2014). Sexomnia: Parasomnia associated with sexual behaviour during sleep. *Neurologia.* 29(3):146-52. [PMID: 23664055].
- Armstrong SM, Redman JR (1991). Melatonin: a chronobiotic with anti-aging properties? *Med Hypotheses.* 34(4):300-9. [PMID: 1865836].
- Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA (2000). Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 41(2):104-13. [PMID: 10749947].
- Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, et al (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 50(3):944-52. [PMID: 15022338].
- Arrigoni E, Mochizuki T, Scammell TE (2010). Activation of the basal forebrain by the orexin/hypocretin neurons. *Acta Physiol (Oxf).* 198(3):223-35. [PMCID: PMC2938067].
- Arroyo JF, Cohen ML (1993). Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 20(11):1925-31. [PMID: 7848390].
- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, et al (2004). Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia.* 45(1):20-7. [PMID: 14692903].
- Asano M, Ishitobi M, Kosaka H, Hiratani M, Wada Y (2014). Ramelteon monotherapy for insomnia and impulsive behavior in high functioning autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 34(3):402-3. [PMID: 24717259].
- Asano M, Ishitobi M, Tanaka Y, Wada Y (2013). Effects of ramelteon on refractory behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol.* 33(4):579-81. [PMID: 23764686].
- ASDA (1992). EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 15(2):173-84. [PMID: 11032543].
- ASDC/APSS (1979). *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition.* Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep.* 2(1):1-154. [PMID: 531417].
- Atack JR, Hutson PH, Collinson N, et al (2005). Anxiogenic properties of an inverse agonist selective for alpha3 subunit-containing GABA A

Bibliografía

- receptors. *Br J Pharmacol.* 144(3):357-66. [PMID: 15655523; PMCID: PMC1576012].
- Atarax side effects drug center. www.rxlist.com/atarax-side-effects-drug-center.htm (revisado el 23 Jun 2014).
- Aton SJ, Selbt J, Dumoulin MC, Coleman T, Shirraishi M, Frank MG (2009). The sedating antidepressant trazodona impairs sleep-dependent cortical plasticity. *PLoS ONE.* 4(7):e6078. [PMID: 19568418; PMCID: PMC2699540].
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 17(9):1113-e88. [PMID: 20402746].
- Audinat V, Mailliet F, Lahaye-Brasseur C, et al (2003). New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 367(6):553-61. [PMID: 12764576].
- Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al (2012). The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults—an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analysis: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Sleep.* 35(8):1039-62. [PMID: 22851801; PMCID: PMC3397811].
- Authier N, Balayssac D, Sautereau M, et al (2009). Benzodiazepine dependence: focus on withdrawal syndrome. *Ann Pharm Fr.* 67(6):408-13. [PMID: 19900604].
- Avidan AY, Kaplish N (2010). The parasomnias: epidemiology, clinical features, and diagnostic approach. *Clin Chest Med.* 31(2):353-70. [PMID: 20488293].
- Avram MJ, Spyker DA, Kehne JH, Cassella JV (2013). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zaleplon delivered as a thermally generated aerosol in a single breath to volunteers. *J Clin Pharmacol.* 53(2):140-50. [PMID: 23436259].
- Baas JM, Mol N, Kenemans JL, et al (2009). Validating a human model for anxiety using startle potentiated by cue and context: the effects of alprazolam, pregabalin, and diphenhydramine. *Psychopharmacology (Berl).* 205(1):73-84. [PMID: 19415242].
- Badawy RAB, Macdonell RAL, Jackson GD, Berkovic SF (2009). Why do seizures in generalized epilepsy often occur in the morning? *Neurology.* 73. 218-22. [PMID: 19620610].
- Baek JH, Kim JS, Kim MJ, et al (2014). Lifetime characteristics of evening-preference and irregular bed-rise time are associated with lifetime seasonal variation of mood and behavior: comparison between individuals with bipolar disorder and healthy controls. *Behav Sleep Med.* 10:1-14. [PMID: 25384190].
- Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Arora MK (2011). Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 27(3):307-14. [PMID: 21897498; PMCID: PMC3161452].
- Baldwin DS, Ajel K (2007). Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 3(2):185-91. [PMID: 19300552; PMCID: PMC2654626].
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R (2013). Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 9:883-92. [PMID: 23836974; PMCID: PMC3699256].
- Balestrieri G, Cerudelli B, Ciaccio S, Rizzoni D (1992). Hyponatremia and seizure due to overdose of trazodona. *BMJ.* 304(6828):686. [PMID: 1571643; PMCID: PMC1881523].
- Ban L, West J, Gibson JE, et al (2014). First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risk of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One.* 9(6):e100996. [PMCID: PMC4071000].
- Barbanti P, Fabbri G, Aurilia C, Vancore N, Cruccu G (2007). A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia.* 27(10):1115-9. [PMID: 17725651].
- Barclay NL, Gregory AM (2013). Quantitative genetic research on sleep: a review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. *Sleep Med Rev.* 17(1):29-40. [PMID: 22560641].
- Barion A, Zee PC (2007). A clinical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med.* 8(6):566-7. [PMID: 17395535; PMCID: PMC2679862].
- Barnard EA, Skolnick P, Olsen RW, et al (1998). International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acidA receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol Rev.* 50(2):291-313. [PMID: 96477870].
- Bartsch C, Bartsch H, Flutcher St H, Lippert TH (1993). Depleted pineal melatonin production in primary breast and prostate cancer is connected with circadian disturbances: possible role of melatonin for synchronization of circadian rhythmicity. In: Touitou Y, Arendt J, Pevet P, eds. *Melatonin and the pineal gland – from Basic Science to Clinical Application.* New York, NY: Elsevier; 1993:311-6.
- Bartsch C, Bartsch H, Jain AK, Laumas KR, Wetterberg L (1981). Urinary melatonin levels in human breast cancer patients. *J Neural Transm.* 52(4):281-94. [PMID: 6801199].
- Bartsch C, Bartsch H, Karasek M (2002). Melatonin in clinical oncology. *Neuro Endocrinol Lett.* 23(Suppl. 1):30-8. [PMID: 12019349].
- Basner M, Müller U, Elmenhorst EM (2011). Single and combined effects of air, road, and rail traffic noise on sleep and recuperation. *Sleep.* 34(1):11-23. [PMID: 21203365].
- Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN (2007). Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin.* 2(2):279-91. [PMID: 18071579; PMCID: PMC2128619].
- Batini C, Maruzzi G, Palestini M, Rossi GF, Zanchetti A (1958). Persistent patterns of wakefulness in the preterminal midpontine preparation. *Science.* 128(3314):30-2. [PMID: 13555923].
- Baumann CR, Scammell TE, Bassetti CL (2007). Parkinson's disease, sleepiness and hypocretin/orexin. *Brain.* 131(Pt. 3):e91. [PMID: 17898005].
- Bayer AJ, Pathy MSJ (1983). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic characteristics of trazodona in the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 16:371-6. [PMID: 6626432; PMCID: PMC1428042].
- Bazil CW, Short D, Crispin D, Zheng W (2000). Patients with intractable epilepsy have low melatonin, which increases following seizures. *Neurology.* 55(11):1746-8. [PMID: 11113238].
- Beaumont M, Batejat D, Pierard C, et al (2004). Caffeine or melatonin effects on sleep and sleepiness after rapid eastward transmeridian travel. *J Appl Physiol.* 96:50-8.
- Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, et al (1985). Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatr Scand.* 71(4):319-330. [PMID: 4039876].
- Beck-Friis J, van Rosen D, Kjellman BF, Ljunggren JG, Wetterberg L (1984). Melatonin in relation to body measures, sex, age, season and the use of drugs in patients with major affective disorders and healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology.* 9(3):261-77. [PMID: 6494381].
- Becker PM, Sattar M (2009). Treatment of sleep dysfunction and psychiatric disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 11(5):349-57. [PMID: 19744401].
- Becker PM, Jamieson AO, Brown WD (1993). Insomnia: use of a 'decision tree' to assess and treat. *Postgrad Med.* 93:66-85.
- Bequembourg L, Mouajjah S, Escaffre O, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P (1999). Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos.* 27(9):1068-73. [PMID: 10460808].
- Behrouz R, Benbadts SR (2008). Idiopathic Generalized Epilepsy of Adolescence. In: John M. Pellock, Blaise F. D. Bourgeois, W. Edwin Dodson. (Eds.) *Pediatric epilepsy diagnosis and therapy.* Third edition. (pp. 359-66) New York USA: Demos.
- Beiske KK, Russell MB, Stavem K (2013). Prevalence and predictors of headache in patients referred to polysomnography. *J Headache Pain.* 14:90. [PMID: 24246019].
- Bektas O, Arica B, Teber S, et al (2014). Chloral hydrate and/or hydroxyzine for sedation in pediatric EEG recording. *Brain Dev.* 36(2):130-6. [PMID: 23582501].
- Bell CC, Hildreth CJ, Jenkins EJ, Carter C (1988). The relationship of isolated sleep paralysis and panic disorder to hypertension. *J Natl Med Assoc.* 80(3):289-94. [PMID: 3351970; PMCID: PMC2625632].
- Belleville G (2010). Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry.* 55(9):558-67. [PMID: 20840803].
- Ben-Menachem E (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 45(Suppl. 6): 13-8. [PMID: 15315511].
- Benarroch EE, Stotz-Potter EH (1998). Dysautonomia in fatal familial insomnia as an indicator of the potential role of the thalamus in autonomic control. *Brain Pathol.* 8(3):527-30. [PMID: 9669703].
- Bendz LM, Scotas AC (2010). Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 44(1):185-91. [PMID: 20028959].
- Benca R, Schenck CH (2005). Sleep and eating disorders. In: MH Kryger, T Roth, Dement WC (Eds). *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005. pp. 1337-44.

Bibliografía

- Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M (2013). Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain Med.* 14(11): 1681-8. [PMID: 23915361].
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W (2006). Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 119(12):1005-12.
- Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD (2013). Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 173(9):754-61. [PMID: 23460413; PMCID: PMC3676706].
- Bertisch et al, Herzig SJ, Winkelman JW, Buettner C (2014). National use of prescription medications for insomnia: NHANES 1999-2010. *Sleep.* 37(2):243-9. [PMID: 24497662].
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, et al (2006). MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 67(5): 848-52. [PMID: 16966549].
- Bejdoun A, Uthman BM, Kugler AR, et al (2005). Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology.* 64(3):475-80. [PMID: 15699378].
- Bhargava S (2011). Diagnosis and Management of Common Sleep Problems in Children. *Pediatrics in Review* 32(3):91-8. [PMID: 21364012].
- Bhar A, Shafi F, El Solh AA (2008). Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother.* 9:351-62. [PMID: 18220487].
- Bhatia MS, Kohli GS (2014). Iatrogenic zolpidem dependence. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci.* 26(2):E38. [PMID: 24763787]
- Bidaki R, Zarei M, Khorram Toosi A, Hakim Shooshtari M (2012). A Review on Genetics of Sleep Disorders. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 6(1):12-9. Review. [PMID: 24644464; PMCID: PMC3939950].
- Billiard M, Jausset I, Dauvilliers Y, Besset A (2011). Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev.* 15(4):247-57. [PMID: 20970360].
- Bixler EO, Kales JD, Kales A, Jacoby JA, Soldatos R (1985). Rebound insomnia and elimination half-life: assessment of individual subject response. *J Clin Pharmacol.* 25(2):115-24 [PMID: 2859304].
- Björkqvist J, Paavonen J, Anderson S, et al (2014). Advanced sleep-wake rhythm in adults born prematurely: confirmation by actigraphy-based assessment in the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *Sleep Med.* 15(9):1101-6 [PMID: 24980065].
- Bjorvatn B, Grønli J, Pallesen S (2010). Prevalence of different parasomnias in the general population. *Sleep Med.* 11(10):1031-4. [PMID: 21093361].
- Black J, Houghton WC (2006). Sodium oxybate improves excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Sleep.* 29(7):939-46. [PMID: 16895262]
- Black JL 3rd, Silber MH, Krahn LE, et al (2005). Analysis of hypocretin (orexin) antibodies in patients with narcolepsy. *Sleep.* 28(4):427-31. [PMID: 16171287].
- Blader JC, Koplewicz HS, Abikoff H, Foley C. (1997) Sleep problems of elementary school children. A community survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 151(5):473-80. [PMID: 9158439].
- Blanco M, Kriber N, Cardinali DP. (2004) Encuesta sobre dificultades del sueño en una población urbana latinoamericana. *Rev Neurol.* 39(2):115-9. [PMID: 15264159].
- Blask DE, Cos S, Hill SM, Burns DM, Lemus-Wilson A, Grosso DS (1991). Melatonin action on oncogenesis. In: Fraschini F, Reiter RJ, eds. *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation*. New York, NY: Plenum; 1991:233-40.
- Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al (2009). Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 57(5):761-89. [PMID: 19484833; PMCID: PMC2748127].
- Blau JM (1990). Sleep deprivation headache. *Cephalalgia.* 10(4):157-60. [PMID: 2245462].
- Blum NJ, Mason TB 2nd (2007). Restless Legs Syndrome: What is a Pediatrician to Do? *Pediatrics.* 120(2):438-9. [PMID: 17671070].
- Bocca ML, Denise P (2000). Residual effects of hypnotics on disengagement of spatial attention. *J Psychopharmacol.* 14(4):401-5. [PMID: 11198059].
- Bode B, Shahmoradi A, Taneja R, Rossner MJ, Oster H (2011). Genetic interaction of Per1 and Dec1/2 in the regulation of circadian locomotor activity. *J Biol Rhythms.* 26(6):530-40. Erratum in: *J Biol Rhythms.* 2012; 27(2):180. Taneja, Reshma [added]. [PMID: 22215611].
- Bodkin CL, Schenck CH (2009). Rapid eye movement sleep behavior disorder in women—relevance to general and specialty medical practice. *J Women Health (Larchmt).* 18(12):1955-63. [PMID: 20044857].
- Boardman HF, Thomas E, Millson DS, Craft PR (2005). Psychological, sleep, lifestyle, and comorbid associations with headache. *Headache.* 45(6):657-69. [PMID: 15953298].
- Boeve BF (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 1184:15-54. [PMID: 20146689; PMCID: PMC2902006].
- Boeve B, Silber M, Ferman T, Lucas J, Parisi J (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord.* 16:622-30. [PMID: 11481685].
- Bonakis A, Howard RS, Ebrahim IO, Merrit S, Williams A (2009). REM sleep behavior disorder (RBD) and its association in young patients. *Sleep Med.* 10(6):641-5. [PMID: 19109063].
- Bonnet MH, Arand DL (1992). Caffeine use as a model of acute and chronic insomnia. *Sleep.* 15(6):526-36. [PMID: 1475567].
- Bonnet MH, Arand DL (2007). EEG Arousal Norms by Age. *J Clin Sleep Med.* 3(3): 271-4. [PMID: 17561594; PMCID: PMC2564772].
- Boot B, Boeve B, Roberts R, et al (2012). Probable REM sleep behavior disorder increases risk for mild cognitive impairment and Parkinson's disease: A population-based study. *Ann Neurol.* 71(1):49-56. [PMID: 22275251].
- Barbély AA (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1(3):195-204. [PMID: 7185792].
- Barbély AA, Achermann P (1999). Sleep Homeostasis and model of sleep regulation. *J Biol Rhythms.* 14(6):557-68. [PMID: 10643753].
- Born J, Spath-Schwalbe E, Schwakenhofer H, Kern W, Fehm HL (1987). Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 68(5):904-11. [PMID: 2541159].
- Batebol G, Aguilar M, Diaz R, Caballero M, Jimenez MD (2010). Trastornos alimentarios relacionados con el sueño: Una causa de la obesidad, Revisión monográfica. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 18(2):103-7.
- Bourgin P, Huitrón-Réndiz S, Spier AD, et al (2000). Hypocretin-1 modulates rapid eye movement sleep through activation of locus coeruleus neurons. *J Neurosci.* 20(20):7760-5. [PMID: 11027239].
- Boyle J, Erickson M, Stanley N, Fujita Y (2006). Allergy medication in Japanese volunteers: Treatment effect of single doses on nocturnal sleep architecture and next day residual effects. *Curr Med Res Opin.* 22(7):1343-51. [PMID: 16834833].
- Branco J, Atalaia A, Paiva T (1994). Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 21(6):1113-7. [PMID: 7932424].
- Breton DM, Vandel GI (1998). Zopiclone and delirium: a case report. *Therapie.* 53(1):78-80. [PMID: 9773104]. Abstract
- Briellemaier BD (2006). Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 19(1):54-59. [PMCID: PMC1325284].
- Brisbare-Roch C, Dingemans J, Koberstein R, et al (2007). Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. *Nat Med.* 13(2):150-55. [PMID: 17259994].
- Bragden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS (1981). Trazodone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs.* 21(6):401-29. [PMID: 7018873]
- Bronstein AC, Spyrker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Giffin SL (2009). 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila).* 47(10):911-1084. [PMID: 20028214]
- Broughton RJ (1968). Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep". *Science.* 159(3819):1070-8. [PMID: 4865791].
- Broughton R (2000). NREM arousal parasomnias. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine*. 3rd Ed., WB Saunders, Philadelphia. Pp.693-706.
- Brouillette RT, Horwood L, Constantin E, Brown K, Ross NA (2011). Childhood sleep apnea and neighborhood disadvantage. *J Pediatr.* 158(5):789-95. [PMID: 21146181].

- Brown R, Kocsis JH, Caroff S, et al (1985). Differences in nocturnal melatonin secretion between melancholic depressed patients and control subjects. *Am J Psychiatry*. 142(7):811-6. [PMID: 4014502].
- Brown RE, Bence RM, McKenna JT, Strecker RE, McCarley RW (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*. 92(3):1087-107. [PMCID: PMC3621793].
- Brunner H (2008). Success and failure of mirtazapine as alternative treatment in elderly stroke patients with sleep apnea—a preliminary open trial. *Sleep Breath*. 12(3):281-5. [PMID: 18369672]
- Bun H, Coassola P, Ba B, Aubert C, Cano JP (1986). Plasma quantification of quazepam and its 2-oxo and n-desmethyl metabolites by capillary gas chromatography. *J Chromatogr*. 378(1):137-45. [PMID: 3733966].
- Burgess CD, Hames TK, George CF (1982). The electrocardiographic and anticholinergic effects of trazodone and imipramine in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 23(5):417-21. [PMID: 7151845]
- Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P (2008). Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev*. 8(1):41-3. [PMID: 18706528].
- Butler R, Heron J (2008). The prevalence of infrequent bedwetting and nocturnal enuresis in childhood. A large British cohort. *Scand J Urol Nephrol*. 42(3):257-64. [PMID: 18432523].
- Buyse DJ, Bate G, Kirkpatrick P (2005). Fresh from the pipeline: Ramelteon. *Nat Rev Drug Discov*. 4(11):881-2. [PMID: 16299918]
- Buyse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Notzinger EA (2011). A neurobiological model of insomnia. *Drug Discov Today Dis Models*. 8(4):129-37. [PMID: 22081772; PMCID: PMC3212043].
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, et al (1994). Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the International Classification of Sleep Disorders (ICSD), DSM-IV and ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSM-IV Field Trial. *Sleep*. 17(7):630-7. [PMID: 7846462].
- Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 28(2):193-213. [PMID: 2748771].
- Buyse DJ, Szuba MP, Kloss JD (2003a). Diagnosis and Classification of Insomnia Disorders. In Dinges DF, Eds. *Insomnia: Principles and Management*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Buyse DJ, Young T, Edinger JD, Carrall J, Kotagal S (2003b). Clinician's use of the International Classification of Sleep Disorders: results of a national survey. *Sleep*. 26(1):48-51. [PMID: 12627732].
- Bylesjö I, Forsgren L, Wetterberg L (2000). Melatonin and epileptic seizures in patients with acute intermittent porphyria. *Epileptic Disord*. 2(4):203-8. [PMID: 11174150].
- Caille G, du Souich P, Spenard J, Locasse Y, Vezina M (1984). Pharmacokinetic and clinical parameters of zopiclone and trimipramine when administered simultaneously to volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 5(2):117-25. [PMID: 6743780]
- Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodríguez-López CM, Rico-Villademoros F (2011). Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two phase, 24 week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskelet Disord*. 12:95. [PMID: 21575194; PMCID: PMC3112435].
- Calem M, Bisla J, Begum A, et al (2012). Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotics use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000, and 2007 National Psychiatric Morbidity Surveys. *Sleep*. 35(3):377-84. [PMID: 22379244; PMCID: PMC3274339].
- Calhoun AH, Ford S, Finkel AG, Kahn KA, Mann JD (2006). The prevalence and spectrum of sleep problems in women with transformed migraine. *Headache*. 46(4):604-10. [PMID: 16643555].
- Camacho-Arroyo I, Alvarado R, Manjarrez J, Tapia R (1991). Microinjections of muscimol and bicuculline into the pontine reticular formation modify the sleep-waking cycle in the rat. *Neurosci Lett*. 129:95-7. [PMID: 1656343].
- Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nóbrega OT (2014). Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry*. pii: S1064-7481(14)00003-7. [PMID: 24495406]
- Camfield P, Camfield C (2002). Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*. 43(Suppl. 3):27-32. [PMID: 12060004].
- Camilleri S, Nilboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, Mundler OJ (2007). Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 34(8):1274-9. [PMID: 17431615].
- Campanelli CM (2012). American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 60(4):616-631. [PMID: 22376048; PMCID: PMC3571677].
- Canadian Pharmacists Association (2006). Repchisky C, Editor-in-Chief. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties: The Canadian drug reference for health professionals*. Ottawa, ON; Canadian Pharmacists Association; 2006.
- Cao Y, Wang H, Chiang CY, Dostrovsky JO, Sessle BJ (2013). Pregabalin suppresses nociceptive behavior and central sensitization in a rat trigeminal neuropathic pain model. *J Pain*. 14(2):193-204. [PMID: 23374941; PMCID: PMC3575215].
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandola NB, et al (2008). Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 31(5):619-26. [PMID: 18517032; PMC2398753].
- Caraballo RH, Cersósimo RO (2010a). Epilepsia Benigna de la niñez con espigas centrotemporales. En *Atlas de Electroencefalografía en la Epilepsia*. (pp. 21-37): Buenos Aires Argentina. Ed Méd Panam.
- Caraballo RH, Cersósimo RO (2010b). Síndromes focales idiopáticas familiares. En *Atlas de Electroencefalografía en la Epilepsia*. (pp. 62-8): Buenos Aires Argentina. Editorial Médica Panamericana.
- Cardinali DP (1981). Melatonin. I. A mammalian pineal hormone. *Endocr Rev*. 2(3):327-46. [PMID: 6268398].
- Cardinali DP, Gvozdenovich E, Kaplan MR, et al (2002). A double blind-placebo controlled study on melatonin efficacy to reduce anxiolytic benzodiazepine use in the elderly. *Neuro Endocrinol Lett*. 23(1):55-60. [PMID: 11880863].
- Carlsten A, Waern M (2009). Are sedatives and hypnotics associated with increased suicide risk of suicide in the elderly? *BMC Geriatr*. 9:20. [PMID: 19497093; PMCID: PMC2695460]
- Carr GE, Mokheles B, Gehlbach BK (2012). Acute cardiopulmonary failure from sleep-disorders breathing. *Chest*. 141(3):798-808. [PMID: 22396567].
- Carrillo Alduenda JL, et al (2010). Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. *Neumol Circ Tórax*. 69(2):103-15.
- Carskadon MA, Labyak SE, Acebo C, Seifer R (1999). Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony. *Neurosci Lett*. 260(2):129-32. [PMID: 10025716].
- Carskadon MA, Tarokh L (2014). Developmental changes in sleep biology and potential effects on adolescents behavior and caffeine use. *Nutr Rev*. 72(Suppl 1):60-4. [PMID: 25293544].
- Carter MD, Juurlink DN (2012). Melatonin. *CMAJ*. 184(17):1923. [PMID: 22508974].
- Cassidy SL, Pearson RM (1986). Effects of trazodone and nadolol upon human sperm motility. *Br J Clin Pharmacol*. 22(1):119-21. [PMID: 3741721; PMCID: PMC1401079].
- Cassano GB, Baldini Rossi N, Pini S (2002). Psychopharmacology of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 4(3):271-85. [PMID: 22033867; PMCID: PMC3181684].
- Cassone VM, Chesworth MJ, Armstrong SM (1986). Entrainment of rat circadian rhythms by daily injection of melatonin depends upon the hypothalamic suprachiasmatic nuclei. *Physiol Behav*. 36(6):1111-21. [PMID: 3014578].
- Catterall WA (2011). Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 3(8):a003947. [PMID: 21746798; PMCID: PMC3140680].
- Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J (2005). International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev*. 57(4):411-25. [PMID: 16382099].
- Celinski K, Konturek SJ, Konturek PC, et al (2011). Melatonin or L-tryptophan accelerates healing of gastroduodenal ulcers in patients treated with omeprazole. *J Pineal Res*. 50(4):389-94. [PMID: 21362032].
- Cespedes EM, Gillman MW, Kleinman K, Rifas-Shiman SL, Redine S, Taveras EM (2014). Television viewing, bedroom television and sleep duration from infancy to mild childhood. *Pediatrics*. 133(5):e1163-71. [PMID: 24733878].
- Cibula JE, Eisenschenk S, Gold M, Eskin TA, Gilmore RL, Heilmen KM (2002). Progressive dementia and hypersomnolence with dream-acting behavior: oniric dementia. *Arch Neurol*. 59(4):630-4. [PMID: 11939899].
- CICAD 2014. <http://www.cicad.oas.org/> (Rev. 10 May 2014).

Bibliografía

- Cimolai N [2007]. Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse. *Can Fam Physician*. 53(12):2124-9. [PMID: 18077750; PMCID: PMC2231551].
- Clauw DL [2014]. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 311(15):1547-55. [PMID: 24737367].
- Cohen V, Arnulf I, Demeure S, et al (2005). Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 128(Pt. 11):2535-45. [PMID: 16000335].
- Cole RJ, Smith JS, Alcala YC, Elliott JA, Kripke DF [2002]. Bright-light mask treatment of delayed sleep phase syndrome. *J Biol Rhythms*. 17(1):89-101. [PMID: 11837952].
- Coleman MP, Reiter RL (1992). Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur J Cancer*. 28(2-3): 501-3. [PMID: 1591073].
- Coleman P (2014). Pregabalin versus pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med*. 370(21):2050. [PMID: 24849092].
- Coleman RM, Miles LE, Guilleminault CC, et al (1981). Sleep-wake disorders in the elderly: polysomnographic analysis. *J Am Geriatr Soc*. 29:289-96. [PMID: 7240617].
- Colten HR, Altevogt MD, eds. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. Institute of Medicine (US). Committee on Sleep Medicine and Research. Washington (DC). The National Academies Press, 2006.
- Comella CL [2014]. Treatment of restless legs syndrome. *Neurotherapeutics*. 11(1):177-87. [PMID: 24363103].
- Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, et al (2003). Neuropathological examination suggest impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 61(3):304-9. [PMID: 12913188].
- Sleep and substance use disorder: an update. *Curr Psychiatry Rep*. 16(10):487. [PMID: 25135784].
- Contreras A [2009]. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Condes*. 20(4):458-69.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WV, Steffener J, Natelson BH (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 31(2):364-78. [PMID: 14760810].
- Coppin RJ, Wicke DM, Little PS (2005). Managing nocturnal leg cramps—calf-stretching exercises and cessation of quinine treatment: a factorial randomized controlled trial. *Br J Gen Pract*. 55(512):186-91. [PMID: 15808033; PMCID: PMC1463088].
- Cordeiro MG, Sanna E, Concas A, et al (1986). Enhancement of gamma-aminobutyric acid binding by quazepam, a benzodiazepine derivative with preferential affinity for type I benzodiazepine receptors. *J Neurochem*. 47(2):370-4. [PMID: 3016172].
- Cordova-Sintjago TC, Fang L, Bruysters M, Leurs R, Booth RG (2012). Molecular determinants of ligand binding at the human histamine H1 receptor: Site-directed mutagenesis results analyzed with ligand docking and molecular dynamics studies at H1 homology and crystal structure models. *J Chem Pharm Res*. 4(6):2937-51. [PMID: 25013351; PMCID: PMC4085681].
- Cortelli P, Gambetti P, Montagna P, Lugaresi E (1999). Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics. *J Sleep Res*. 8(Suppl. 1):23-9. [PMID: 10389103].
- Cos S, Alvarez-García V, González A, Alonso-González C, Martínez-Campa C (2014). Melatonin modulation of cross-talk among malignant epithelial, endothelial, and adipose cells in breast cancer (Review). *Oncol Lett*. 8(2):487-92. [PMID: 25009641].
- Cos S, Sánchez-Barceló EJ (2000a). Melatonin and mammary pathological growth. *Front Neuroendocrinol*. 21(2):133-70. [PMID: 10764528].
- Cos S, Sánchez-Barceló EJ [2000]. Melatonin, experimental basis for a possible application in breast cancer prevention treatment. *Histol Histopathol*. 15(2): 637-47. [PMID: 10809386].
- Costa G (1996). The impact of shift and night work on health. *Appl Ergon*. 27(1):9-16. [PMID: 15676307].
- Costa G (1997). The problema: shiftwork. *Chronobiol Int*. 14(2):89-98. [PMID: 9095370].
- Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al (2014). The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 13(1):106. [PMID: 25380732].
- Courtney JC (2011). Temazepam. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. 2479.
- Courtois F, Borrey D, Haufroid V, Hantson P (2014). Pregabalin-associated myoclonic encephalopathy without evidence of drug accumulation in a patient with acute renal failure. *Indian J Nephrol*. 24(1):48-50. [PMID: 24574633].
- Cox CD, Breslin MJ, Whitman DB, et al (2010). Discovery of the dual orexin receptor antagonist [7R-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. *J Med Chem*. 53(14):5320-32. [PMID: 20565075].
- Craig A (2003). Distribution of trigeminothalamic and spinothalamic lamina I terminations in the cat. *Somatosens Mot Res*. 20(3-4):209-22 [PMID: 14675960].
- Craig AD (2004). Trends Review Human feelings: why are some more aware than others? *Cogn Sci*. 8(6):239-41 [PMID: 15165543].
- Crenca R, Verdecchia P, Redondi A, et al (1999). Sleep Disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 3(1):31-3. [PMID: 10710828].
- Crestani F, Martin JR, Möhler H, Rudolph U (2000). Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. *Br J Pharmacol*. 131(7):1251-4. [PMID: 11090095; PMCID: PMC1572473].
- Crocker A, Sehgal A (2010). Genetic analysis of sleep. *Genes Dev*. 24(12):1220-35. [PMID: 20551171; PMCID: PMC2885658].
- Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA [2007]. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med*. 8(6):602-12. [PMID: 17383934].
- Cuijpers P, Smit F (2002). Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord*. 72(3):227-36. [PMID: 12450639].
- Culebras A (2005). Update on idiopathic narcolepsy and the symptomatic narcolepsies. Summary of presentations given at the teaching course at the 19th annual meeting of the Associated Professional Sleep Societies, June 18-23, 2005 *Re Neural Dis*. 2(4):203-310. [PMID: 16622398].
- Curtis BM, Catterall WA (1984). Purification of the calcium antagonist receptor of the voltage-sensitive calcium channel from skeletal muscle transverse tubules. *Biochemistry*. 23(10):2113-8 [PMID: 6329263].
- Curtis BM, Catterall WA (1986). Reconstitution of the voltage-sensitive calcium channel purified from skeletal muscle transverse tubules. *Biochemistry*. 25(11):3077-83. [PMID: 2425846].
- Cutando A, López-Valverde A, De Vicente J, Gimenez JL, García IA, De Diego RG (2014). Action of melatonin on squamous cell carcinoma and other tumors of the oral cavity (Review). *Oncol Lett*. 7(4):923-6. [PMID: 24944644].
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science*. 284(5423):2177-81. [PMID: 10381883].
- Czeisler, C.A., Cajochen, C., Turek, F.W., (2000). Principles and Practice of Sleep Medicine. Melatonin in the regulation of sleep and circadian rhythms. New York: McGraw-Hill, 400-6.
- Chakraborti D, Tampi DJ, Tampi RR (2014). Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients. *Am J Alzheimer Dis Other Dement*. pii: 1533317514539379. [PMID: 24946785].
- Chan TY (2014). Zopiclone induced methemoglobinemia and hemolytic anemia. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 52(5): 402-6. [PMID: 24569128].
- Chang FY, Lu CL (2009). Treatment of irritable bowel syndrome using complementary and alternative medicine. *J Chin Med Assoc*. 72(6):294-300. [PMID: 19541564].
- Chang RS, Tran VT, Snyder SH (1979). Heterogeneity of histamine H1 receptors: species variations in [3H]mepyramine binding of brain membranes. *J Neurochem*. 32(6):1653-63. [PMID: 448359].
- Channer KS, Dent M, Roberts CJ (1984). The effect of posture of the time of administration on the central depressant effect of the new hypnotic zopiclone. *Br J Clin Pharmacol*. 18(6):879-86. [PMCID: PMC1463687].
- Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A (2008). The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep*. 31:517-23 [PMID: 18457239].
- Charney DS, Mihic SJ, Adron Harris R. Hipnóticos y Sedantes, en Goodman E Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapéutica, 11 ed, Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker, editores. México, McGraw-Hill Interamericana, 2007: 401-14
- Chaturiyawong S, Gozal D, Khelrandish-Goza L, et al (2013). Polymorphisms in nitric oxide synthase and endothelin genes among children with obstructive sleep apnea. *BMC Med Genomics*. 6:29. [PMID: 24010499].
- Checchi F, Filipe JA, Haydon DT, Chandramohan D, Chappuis F (2008). Estimates of the duration of the early and late stage of gambiense sleeping sickness. *BMC Infect Dis*. 8:16. [PMID: 18261232; PMCID: PMC2259537].
- Chebbo A, Tfalli A, Ghamande S (2013). *Sleep Med Clin*. 8:425-31.

- Chen LF, Lin CE, Chou YC, Mao WC, Chen YC, Tzeng NS (2013). A comparison of complex sleep behaviors with two short-acting Z-hypnotic drugs in nonpsychotic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 9:1159-1162. [PMID: 23976857; PMCID: PMC3747020].
- Chen NC, Tsai MH, Chang CC, et al (2011). Sleep quality and daytime sleepiness in patients with epilepsy. *Acta Neurol Taiwan*, 20(4), 249-56. [PMID: 22315175].
- Chen Q, Wei W (2002). Effects and mechanisms of melatonin on inflammatory and immune responses of adjuvant arthritis rat. *Int Immunopharmacol*. 2(10):1443-1449. [PMID: 12400874].
- Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q (2004). Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet*. 74(5):876-85. [PMID: 15077200].
- Chen W, Shi W, Li L, et al (2013). Regulation of sleep by the short neuropeptide F (sNPF) in *Drosophila melanogaster*. *Insect Biochem Mol Biol*. 43(9):809-19. [PMID: 23796436].
- Chervin RD (2001). Periodic leg movements and sleepiness in patients evaluated for sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 164:1454-8. [PMID: 11704595].
- Chesson A Jr, Hartse K, Anderson WM, et al (2000). Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 23(2):237-41. [PMID: 0737341].
- Chesson AL Jr, Littner M, Davila D, et al (1999b). Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of Sleep disorders. Standards of the Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 22:641-60.
- Chesson AL Jr, Wise M, Davila D, et al (1999a). Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 22(7):961-8. [PMID: 10566915].
- Chetty M, Mattison D, Rostami-Hodjegan A (2012). Sex differences in the clearance of CYP3A4 substrates: exploring possible reasons for the substrate dependency and lack of consensus. *Curr Drug Metab*. 13(6):778-86. [PMID: 22452452].
- Chiu HF, Wing YK, Lam LC, et al (2000). Sleep-related injury in the elderly—an epidemiological study in Hong Kong. *Sleep*. 23(4):513-7. [PMID: 10875558].
- Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R, Levin MJ, Oxman MN, Irwin MR (2008). Sleep disturbance and depression recurrence in community-dwelling older adults: a prospective study. *Am J Psychiatry*. 165(12):1543-50. [PMID: 18765482; PMCID: PMC2707854].
- Association of seasonality and premenstrual symptoms in bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord*. 129(1-3):313-6. [PMID: 207193944].
- Chondra D, Korpi ER, Miralles CP, De Blas AL, Homanics GE (2005). GABA_A receptor gamma 2 subunit knockdown mice have enhanced anxiety-like behavior but unaltered hypnotic response to benzodiazepines. *BMC Neuroscience*. 6:30. [PMID: 15850489; PMCID: PMC1097738].
- Chopra A, Pendergrass DS, Bostwick JM (2011). Mirtazapine-induced worsening of restless legs syndrome (RLS) and ropinole-induced psychosis: challenges in management depression in RLS. *Psychosomatics*. 52(1):92-4. [PMID: 21300203].
- Chou TC, Scammell TE, Geoley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J (2003). Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J Neurosci*. 23(33):10691-702. [PMID: 14627654].
- Christensen HN (1990). Role of amino acid transport and counter-transport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev*. 70(1):43-77. [PMID: 2404290].
- Chuah YM, Venkatraman V, Dinges DF, Chee MW (2006). The neural basis of interindividual variability in inhibitory efficiency after sleep deprivation. *J Neurosci*. 26(27):7156-7162. [PMID: 16822972].
- Church DS, Church MK (2011). Pharmacology of antihistamines. *World Allergy Organ J*. 4(Suppl 3):S22-7. [PMID: 23282332; PMCID: PMC3666185].
- Church MK, Church DS (2013). Pharmacology of antihistamines. *Indian J Dermatol*. 58(3):219-24. [PMID: 23723474; PMCID: PMC3667286].
- Dahl R (1995). Sleep in behavioral and emotional problems. In Ferber R, Kryger M, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child*. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1995:147-53.
- Dahl RE (1998). The development and disorders of sleep. *Adv Pediatr*. 45:73-90. [PMID: 9742298].
- Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, English J, Arendt J, Parkes JD (1991). Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet*. 333(8750):1121-1124. [PMID: 1674014].
- Dalla Bernardina B, Vigenio SGR, Fejerman N (2005). Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes: en J Roger, M Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tasinari, P. Wolf. (Eds.) *Epileptic syndromes, in infancy, childhood and adolescence*. Fourth Edition. (pp.203-226). Montrouge France. John Libbey Eurotext Ltd
- Daniell HW (1979). Simple cure for nocturnal leg cramps. *N Eng J Med*. 301(4):216. [PMID: 449985].
- Daniels E, King MA, Smith IE, Shneerson JM (2001). Health-related quality of life in narcolepsy. *J Sleep Res*. 10(1):75-81. [PMID: 11285058].
- Danjou P, Paty I, Francillo R, et al. (1999). A comparison of the residual effects of zolpidem and zolpidem following administration 5 to 2 h before awakening. *Br J Clin Pharmacol*. 48(3):367-74. [PMCID: PMC2014318].
- Dauvilliers Y, Tafti M (2006). Molecular genetics and treatment of narcolepsy. *Ann Med*. 38(4):252-62. [PMID: 16754256].
- Dauvilliers Y, Touchon J (2001). Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin*. 31(1):18-33. [PMID: 11281066].
- Dauvilliers Y, Winkelmann J (2013). Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. 19(6):594-600. [PMID: 24048084].
- Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy. *Sleep Med*. 14(8):775-81. [PMID: 23219054].
- DCSAD (1979) – Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. 1979 first edition. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep.
- De Backer MD, Loonen I, Verhasselt P, Neefs JM, Luyten WH (1998). Structure of the human histamine H1 receptor gene. *Biochem J*. 355(Pt. 3):663-70. [PMID: 9794809; PMCID: PMC1219830].
- De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al (2013). The melatoninergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: Implications for clinical practice. *Int J Mol Sci*. 14(6):12458-85. [PMID: 23765220; PMCID: PMC3709794].
- De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Milan MJ (2010). Agomelatine, the first melatoninergic antidepressant: Discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 9(8):628-42. [PMID: 20577266].
- De Castro JR (2007). El síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la población pediátrica. *Rev Peru Pediatr*. 60(3), 2007.
- De Genaro L, Morzano C, Fratello F, et al (2008). The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study. *Ann Neurol*. 64(4):455-60. [PMID: 18688819].
- De Haas S, Otte A, de Weerd A, van Erp G, Cohen A, van Gerven J (2007). Exploratory polysomnographic evaluation of pregabalin on sleep disturbances in patients with epilepsy. *J Clin Sleep Med*. 3(5):473-8. [PMID: 17803010; PMCID: PMC1978334].
- De Jang E, Visscher TL, HiraSing RA, Heymans MW, Seidell JC, Renders CM (2013). Association between TV viewing, computer use and overweight, determinants and competing activities of screen time in 4- to 13-year-old children. *Int J Obes (Lond)*. 37(1):47-53. [PMID: 22158265].
- de Kluzenaar Y, Janssen SA, van Lenthe FJ, Miedema HM, Mackenbach JP (2009). Long-term road traffic noise exposure is associated with an increase in morning tiredness. *J Acoust Soc Am*. 126(2):626-33. [PMID: 19640028].
- de la Hoz-Alzupura JL, Díaz-Alonso E, LaTouche-Arbizu R, Meza-Jimenez J (2011). Sleep bruxism. Conceptual review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 16(2):e231-8. [PMID: 21196839].
- De la Paz Ponce Y, et al (2012). Síndrome de apnea obstructiva del sueño y sus repercusiones en el síndrome metabólico. *An Orl Mex*. 57(2).
- De la Rue-Evans L, Nesbitt K, Oka RK (2013). Sleep hygiene program implementation in patients with traumatic brain injury. *Rehab Nurs*. 38(1):2-10. [PMID: 23365000].
- De Lucas Ramos P, Rodríguez Gonzales Moro JM, De Miguel Díaz J (2004). La vía aérea superior durante el sueño: Fisiología y fisiopatología. En: Alvarez-Sala JL, González Mangado WN: *Trastornos Respiratorios del Sueño*. Monografías Neumología. Vol. 6:45-57.

Bibliografía

- de Vicente Alvarez-Manzaneda EE (2008). Advances in diagnosis and treatment of narcolepsy-cataplexy syndrome. *Rev Neurol*. 46(9):550-6. [PMID: 18446698].
- De Souza CM, Hidalgo MP (2014). The midpoint of sleep on working days: A measure for chronodisruption and its association to individuals well-being. *Chronobiol Int*. 13:1-8. [PMID: 25392279].
- De Weerd A, de Haas S, Otte A, et al (2004). Subjective sleep disturbance in patients with partial epilepsy; a questionnaire-based study on prevalence and impact on quality of life. *Epilepsia*. 45(11). 1397-404. [PMID: 15509241].
- DeCoursey PJ, Walker JK, Smith SA (2000). A circadian pacemaker in free-living chipmunks: essential for survival? *J Comp Physiol*, 186:169-80. [PMID: 10707315].
- Dela Herrán-Arita AK, García-García F (2013). Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy. *Drugs*. 73(16):1771-81. [PMID: 24122734].
- Delahoy P, Thompson S, Marschner IC (2010). Pregabalin versus gabapentin in partial epilepsy: a meta-analysis of dose-response relationships. *BMC Neurol*. 10:104. [PMID: 21040531; PMCID: PMC2989949].
- Dement W (1998). The study of human sleep: a historical perspective. *Thorax*. 53(Suppl 3):S2-7. [PMID: 10193352; PMCID: in bedroom associated with overweight risk among low income preschool children. [PMC1765910].
- Denesle R, Nicolas A, Gosselin A, et al (1998). Sleepwalking and aggressive behavior in sleep. *Sleep*. 21:70.
- Deng Y, Jiao C, Mi C, et al. (2015). Melatonin inhibits manganese-induced motor dysfunction and neuronal loss in mice: involvement of oxidative stress and dopaminergic neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 51(1):68-88. [PMID: 24969583].
- Dennison BA, Erb TA, Jenkins PL (2002). Television viewing and television in bedroom associated with overweight risk among low income preschool children. *Pediatrics*. 109(6):1028-35. [PMID: 12042539].
- Department of Justice, Drug Enforcement Administration (DEA). Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V. Final rule. *Fed Regist*. 2005; 70:43633-5 [PMID: 16050051].
- Derry CP, Harvey AS, Walker MC, Duncan JS, Berkovic SF (2009). NREM arousal parasomnias and their distinction from nocturnal frontal lobe epilepsy: a video EEG analysis. *Sleep*. 32(12):1637-44. [PMID: 20041600; PMCID: PMC2786048].
- Desantis AS, Diez Roux AV, Moore K, Baron KG, Mujahid MS, Nieto FJ (2013). Associations of neighborhood characteristics with sleep timing and quality: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Sleep*. 36(10):1543-51. [PMID: 24082314].
- Desautels A, Turecki G, Xiong L, Rochefort D, Montplaisir J, Rouleau GA (2004). Mutational analysis of neurotensin in familial restless legs syndrome. *Mov Disord*. 19(1):90-4. [PMID: 14743366].
- Dias R, Sheppard WF, Fradley RL, et al (2005). Evidence for a significant role of alpha 3-containing GABA receptors in mediating the anxiolytic effects of benzodiazepines. *J Neurosci*. 25(46):10682-88. [PMID: 16291941].
- Di Lorio G, Matarazzo I, Di Tizio L, Martinotti G (2013). Treatment-resistant insomnia treated with pregabalin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17(11):1552-62. [PMID: 23771546].
- Diederich NJ, McIntyre DJ (2012). Sleep disorders in Parkinson's disease: many causes, few therapeutic options. *J Neurol Sci*. 314(1-2):12-19. [PMID: 22118862].
- Dimitris G, Dikeos MD, Soldatos CR (2002). The pharmacotherapy of insomnia: efficacy and rebound with hypnotic drugs. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 4(Suppl. 1):27-32.
- Divoll-Allen M, Greenblatt DJ, Arnold JD (1979). Single- and multiple-dose kinetics of estazolam, a triazolobenzodiazepine. *Psychopharmacol*. 66(33):267-74.
- Dohnt H, Gradisar M, Short MA (2012). Insomnia and its symptoms in adolescents: comparing DSM-IV and ICD-II diagnostic criteria. *J Clin Sleep Med*. 8(3):295-9. [PMID: 22701387; PMCID: PMC3365088].
- Dolder CR, Nelson MH, Iler CA (2012). The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 24(3):215-24. [PMID: 22860241].
- Dolder CR, Nelson MH, Snider M (2008). Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 42(12):1822-31. [PMID: 19033480].
- Doroudgar S, Chou TI, Yu J, Trinh K, Pal J, Perry PJ (2013). Evaluation of trazodone and quetiapine for insomnia: An observational study in psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord*. 15(6):PCC.13m01558. [PMID: 24800124; PMCID: PMC3977773].
- Dragostav S, Ristic AJ, Vojvodic N, Jankovic S, Sindjelic AR. (2007). Frequency, causes and phenomenology of late seizures recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission; *Seizure*. 16(6). 533-537. [PMID: 17574449].
- Drake CL, Roth T (2006). Predisposition in the evolution of insomnia: Evidence, potential mechanisms, and future directions. *Sleep Med Clin*. 1(3):333-50.
- Drake C, Gumenyuk V, Roth T, Howard R (2014). Effects of armodafinil on simulated driving and alertness in shift work disorder. *Sleep*. 37(12):1987-94. [PMID: 25325498].
- Dridi D, Zouiten A, Ben Mansour H (2014). Depression: chronophysiology and chronotherapy. *Biol Rhythm Res*. 45(1):77-91.
- Drover DR (2004). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics: zaleplon, zolpidem and zopiclone. *Clin Pharmacokinet*. 43(4):227-238. [PMID: 15005637].
- Drugbank (2014) <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01065> Revisado el 26 Jun 2014.
- Drugs.com <http://www.drugs.com/ppa/pregabalin.html> [revisado el 1 may 2014].
- Drumond SP, Paulus MP, Tapert SF (2006). Effects of two nights sleep deprivation and two nights recovery sleep on response inhibition. *J Sleep Res*. 15(3):261-265. [PMID: 16911028].
- Dubocovich ML, Degargange P, Krause DN, Sugden D, Cardinali DP, Olesce J (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. *Pharmacol Rev*. 62(3):343-380. [PMCID: PMC2964901].
- Duffy JF, Cain SW, Chang AM, et al (2011). Sex difference in the near-24-hour intrinsic timing system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(Suppl 3):15602-8. [PMID: 21536890; PMCID: PMC3176605].
- Dugovic C, Shelton JE, Aluisio LE, et al (2009). Blockade of orexin-1 receptor attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 330(1):142-152. [PMID: 19363060].
- Durmer JS, Dinges DF (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 25:17-29. [PMID: 15798944].
- Durán RM, Medina MT, Martínez-Juárez IE, et al (2005). Seizures of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 46(Suppl. 9). 34-47. [PMID: 16302874].
- Durán RM, Arévalo D, Sierra F, et al (2015). Prevalencia de trastornos crónicos del sueño en una zona urbana de Honduras. Estudio piloto. En preparación.
- Dworkin RH, Kirkpatrick P (2005). Pregabalin. *Nature Rev Drug Disc*. 4:455-6. [PMID: 15959952].
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al (2003). Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 60(8):1274-83. [PMID: 12707429].
- Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al (2013). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 154(11):2249-61. [PMID: 23748119].
- Dzolfic MR, Okonmwan OE, Saxena PR (1992). 5-HT₁-like receptor agonists enhance wakefulness. *Neuropharmacology*. 31(7):623-33. [PMID: 1407402].
- Earley CJ (2014). Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry*. 75(4):e08. [PMID: 24813409].
- Earley CJ, Kuwabara H, Wang DF, et al (2011). The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*. 34(3):341-7. [PMID: 21358851; PMCID: PMC3041710].
- Ebbens MM, Verster JC (2010). Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep*. 2:115-126. [PMID: 23616704; PMCID: PMC3630939].
- Eck-Enriquez K, Kiefer TL, Spriggs LL, Hill SM (2000). Pathways through which a regimen of melatonin and retinoic acid induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat*. 61(3):229-239. [PMID: 10965999].
- Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al (2011). Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hipopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)*. 120(12): 505-514. [PMID: 21269278; PMCID: PMC3415379].
- Edinger JD, Means MK (2005). Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia. *Clin Psychol Rev*. 25(5):539-58. [PMID: 15951083].

- Edinger JD, Bonnet MH, Bootzin RR, et al (2004). Derivation of research diagnostic criteria for insomnia: report of an American Academy of Sleep Medicine Work Group. *Sleep*. 27(8):1567-96 [PMID: 15683149].
- Edinger JD, Wyatt JK, Stepanski EJ, et al (2011). Testing the reliability and validity of DSM-IV-TR and ICSD-2 insomnia diagnoses. Results of a multitrait-multimethod analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 68(10):992-1002. [PMID: 21646586].
- Egawa K, Fukuda A (2013). Pathophysiological power of improper tonic GABA_A conductances in mature and immature models. *Front Neural Circuits*. 7:170. [PMCID: PMC3807051].
- Eichling PS y Sahni J (2005). *J Clin Sleep Med*. 1 (3):291-300. [PMID: 17566192].
- Eidelman P, Talbot LS, Gruber J, Harvey AG (2010). Sleep, illness course, and concurrent symptoms in inter-episode bipolar disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 41(2):145-9. [PMID: 20004888; PMCID: PMC2824048].
- Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G (1997). Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 78(2):1B3-6. [PMID: 9048526].
- El-Shaheny RN, Alattas A, Nasr JJ, El-Enany N, Belal F (2012). Simultaneous determination of zopiclone and its degradation product and main impurity (2-amino-5-chloropyridine) by micellar liquid chromatography with time-programmed fluorescence detection: preliminary investigation for biological monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 907:49-55. [PMID: 22999478].
- El Helou J, Bélanger-Nelson E, Freyburger M, et al (2013). Neurotrophin-1 links neuronal activity to sleep-wake regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110(24):9974-9. [PMID: 23716671; PMCID: PMC3863757].
- El País [Sociedad]. 22 Ene 2013. El consumo de somníferos y sedantes supera al de cannabis por primera vez. http://socio-dad.elpais.com/sociedad/2013/01/22/actualidad/1358863540_624286.html [Revisado el 10 May 2014].
- Ellie R, Ruther E, Farr I, Emilien G, Salinas E (1999). Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel non-benzodiazepine hypnotic. Zaleplon Clinical Study Group. *J Clin Psychiatry*. 60(8):536-44. [PMID: 10485636].
- EMA (2006). European Medicines Agency (EMA) 2006. Question and answers on recommendation for refusal of marketing authorization for valdoxon/thymanox. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000656/WC500089538.pdf
- EMA (2008). European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment for valdoxon. London: 2008. Report No. EMEA/65525/2008.
- EMA (2009). European Medicine Agency (EMA). Sepracor Pharmaceuticals Ltd Withdraws its marketing authorization application for Lumivia (eszopiclone). Retrieved on Apr 8, 2014 from: http://www.ema.europa.eu/ema/in dex.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000083.jsp&isEnabled=true.
- EMA (2014a). European Medicine Agency (EMA). Valdoxon, agomelatine. http://www.ema.europa.eu/ema/in dex.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- EMA (2014b). European Medicine Agency (EMA). Valdoxon: Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf
- Engel Jr J, International League Against Epilepsy (ILAE) (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 42(6):796-803. [PMID: 11422340]
- Engstrem M, Hagen K, Bjerk MH, et al (2013). Sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study. *J Headache Pain*. 14(1):12. [PMID: 23565669].
- Erman M, Rosenberg R, Caron J (2004). Polysomnographic and patient reported evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone in elderly subjects with chronic insomnia. *Sleep*. 27:A257-8.
- Erman M, Seiden D, Zommit G, Sainati S, Zhang J (2006). An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 7(1):17-24. [PMID: 16309958].
- Ervik S, Abdelnoor M, Heier MS, Ramberg M, Strand G (2006). Health-related quality of life in narcolepsy. *Acta Neurol Scand*. 114(3):198-204. [PMID: 16911349].
- España RA, Baldo BA, Kelley AE, Berridge CW (2001). Wake-promoting and sleep suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience*. 106(4):699-715. [PMID: 11682157].
- Espeie CA, MacMahon F, et al (2005). Randomized clinical effectiveness trial of nurse-administered small-group cognitive behavior therapy for chronic insomnia: an exploratory study. *Behav Res Ther J*. 43:11611.
- Etweil F, Djokanovic N, Moretti ME, Boskovic R, Martinovic J, Koren G (2014). The fetal safety of cetirizine: An observational cohort study and meta-analysis. *J Obstet Gynecol*. 34(5):392-9. [PMID: 24678814]
- Everson CA (1995). Functional consequences of sustained sleep deprivation in the rat. *Behav Brain Res*. 69(1-2):43-54. [PMID: 7546317].
- Fabre Jr LF, Brachfeld J, Meyer LR, Slowe IA, Calvo R, Metzler C (1978). Multi-clinic double-blind comparison of triazolam (Halcion) and placebo administered for 14 consecutive nights in outpatients with insomnia. *J Clin Psychiatry*. 39 (8): 679-682. [PMID: 28313].
- Fallah R, Shoraki FF, Ferdosian F (2015). Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Curr Drug Saf*. 10(2):132-5. [PMID: 24909684].
- Fagioli A, Comandini A, Catenas Dell'Osso M, Kasper S (2012). Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 26(12):1033-49. [PMID: 23192413; PMCID: PMC3693429].
- Fanjul-Moles ML, Fernández-Guardiola A, Salgado A, Ayala F (1979). Efecto del delta-9-tetrahidrocannabinol en la atención del ser humano. *Cuadernos Científicos SEMESAM* 1979; 10:99-116.
- Farber RH, Burke PJ (2008). Post-bedtime dosing with indiplon in adults and the elderly: results from two placebo-controlled, active comparator crossover studies in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. 24(3):837-46. [PMID: 18257978].
- Fava GA (1996). Amnesic syndrome induced by zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol*. 50(6):509. [PMID: 8858280].
- FDA (2007). Food and Drug administration. FDA Drug Info: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=6292>
- FDA (2008a). Food and Drug administration. FDA Alerts: Information for healthcare professionals: suicidality and antiepileptic drugs. Rockville, MD; 2008 Jan 31.
- FDA (2008b). Food and Drug Administration. FDA News providers to risk of suicidal thoughts and behavior with antiepileptic medications. Rockville, MD; 2008 Jan 31.
- FDA (2009) Food and Drug Administration. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs: update 5/5/2009; Rockville, MD; 2009 May 5.
- Feighner JP, Boyer WF (1988). Overview of USA controlled trials of trazodone in clinical depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 95 Suppl:550-3. [PMID: 3133715].
- Fejerman N (2008). Bening childhood with centrotemporal spikes. In Jerome Engel Jr., Timothy A. Pedley. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. Second edition. (pp. 2369-78). Walters Kluwer-Lippincott Williams, Wilkins. Philadelphia, USA
- Fejerman N, Caraballo R, Dalla Bernardina D (2008a). Evoluciones atípicas de las epilepsias focales benignas de la niñez. en Natalio Fejerman, Roberto Caraballo. (Eds.). *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. (pp. 173-215). Buenos Aires. Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Fejerman N, Caraballo R, Dalla Bernardina B (2008b). Epilepsia benigna de la niñez con espigas centro temporales. en Natalio Fejerman, Roberto Caraballo. (Eds.). *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. (pp. 75-110). Buenos Aires. Argentina: Editorial Médica Panamericana.
- Ferentinos P, Paparrigopoulos T (2009). Zopiclone and sleepwalking. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12(1):141-2. [PMID: 18925983].
- Fernández Coutinho J, Gonçalves OF, Maia L, et al (2015). Differential activation of the default mode network in jet lag individuals. *Chronobiol Int*. 32(1):143-9. [PMID: 25180985].
- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH (2013). Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 8(5):e63773. [PMID: 23691095; PMCID: PMC3656905].

Bibliografía

- Ferrara M, De Gennaro L, Curcio G, Cristiani R, Corvasce C, Bertini M (2002). Regional differences of the human sleep electroencephalogram in response to selective slow-wave sleep deprivation. *Cereb Cortex*. 12(7):737-48. [PMID: 12050085].
- Fèvre EM, Picozzi K, Jannin J, Welburn SC, Maudlin I (2006). Human African trypanosomiasis: Epidemiology and control. *Adv Parasitol*. 61:167-221 [PMID: 16735165].
- Filbey WA, Sanford DT, Baghdoyan HA, Koch LG, Britton SL, Lydic R (2014). Eszopiclone and dexmedetomidine depress ventilation in obese rats with features of metabolic syndrome. *Sleep*. 37(5):871-80. [PMID: 24790265; PMCID: PMC3985114].
- Finnerup NB, Jensen TS (2007). Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 3(6):885-891. [PMID: 19300623; PMCID: PMC2656330].
- Fischbach R (1983). Efficacy and safety of midazolam and vesparax in treatment of sleep disorders. *Br J Clin Pharmacol*. 16(Suppl. 1):167S-71S. [PMID: 6138072; PMCID: PMC1428085].
- Fitzgerald AC, Wright BT, Heldt SA (2014). The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of $\alpha 1$ -containing GABAA receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 231(9):1865-96. [PMID: 24563183].
- Flemmons WW (2002). Clinical practice: Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 347(7):498-504. [PMID: 12181405].
- Flint RR, Chang T, Lydic R, Baghdoyan HA (2010). GABAA receptors in the pontine reticular formation of C57BL/6J mouse modulate neurochemical, electrographic, and behavioral phenotypes of wakefulness. *J Neurosci*. 30:12301-9. [PMID: 20844126].
- Flöckerzi V, Oeken HJ, Hofmann F, Pelzer D, Cavalié A, Trautwein W (1986). Purified dihydropyridine-binding site from skeletal muscle t-tubules is a functional calcium channel. *Nature*. 323(6083):66-8. [PMID: 2427959].
- Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ, Lockley SW (2014). Circadian rhythm disorder and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *J Biol Rhythms*. 29(3):215-24. [PMID: 24916394].
- Foldvary-Schaefer N (2008). Effects of sleep and sleep deprivation on seizures and the electroencephalography in epilepsy. In Hans O. Lüders. [Ed.] *Epilepsy surgery*, (pp. 588-94). Informa UK Ltd. London.
- Fontaine R, Chainard G, Annable L (1984). Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *Am J Psychiatry*. 141: 848-52. [PMID: 6145363].
- Förg A, Hein J, Volkmar K, et al (2012). Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol*. 47(2):149-55. [PMID: 22215002].
- Forrest Powell W (1982). The hypnotic activity of quazepam and placebo compared in pre-surgical patients. *Curr Ther Res*. 32:590-6.
- Foster AC, Pelleymounter MA, Cullen MJ, et al (2004). In vivo pharmacological characterization of indiplon, a novel pyrazopyrimidine sedative-hypnotic. *J Pharmacol Exp Ther*. 311(2):547-59. [PMID: 15256538].
- Fourman LT, Robert Meyer B (2013). Autoimmune hepatitis in association with ramelteon. *J Clin Gastroenterol*. 47(7):651-4. [PMID: 23632362].
- Fox SV, Gotter AL, Tye SJ, et al (2013). Quantitative electroencephalography within sleep/wake states differentiates GABAA modulators eszopiclone and zolpidem from dual orexin receptor agonists in rats. *Neuropsychopharmacology*. 38(12):2401-8. [PMID: 23722242].
- Fowler PM, Duffield R, Morrow I, Roach G, Valle J (2014). Effects of sleep hygiene and artificial bright light interventions on recovery from simulated international air travel. *Eur J Appl Physiol*. 115(3):541-53. [PMID: 25387805].
- Franken P, Dijk DJ (2009). Circadian clock genes and sleep homeostasis. *Eur J Neurosci*. 29(9):1820-9. [PMID: 19473235].
- Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, et al (2010). REM sleep behavior disorder in 703 sleep-disorder patients: the importance of eliciting a comprehensive sleep history. *Sleep Med*. 11(2):167-71. [PMID: 20022299].
- Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al (2012). Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 35(6):835-47. [PMID: 22654203; PMCID: PMC3353058].
- French J, Brandt C, Friedman D, et al (2014). Adjunctive use of controlled-release pregabalin in adults with treatment-resistant partial seizures: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 55(8):1220-8. [PMID: 24962242].
- French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA (2003). Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*. 60(10):1631-7. [PMID: 12771254].
- Frey DJ, Ortega JD, Wiseman C, Farley CT, Wright KP Jr (2011). Influence of zolpidem and sleep inertia on balance and cognition during nighttime awakening: a randomized placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 59(1):73-81. [PMID: 21226678].
- Freyhagen R, Strajek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M (2005). Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. 115:254-63. [PMID: 15911152].
- Friedman M. *Sleep Apnea and Snoring. Surgical and non-surgical therapy*. Saunders Elsevier. 2009: 1-472.
- Friedman H, Greenblatt DJ, Burstein ES, Scavone JM, Harmatz JS, Shader RI (1988). Triazolam kinetics: interaction with cimetidine, propranolol, and the combination. *J Clin Pharmacol*. 28(3):228-33. [PMID: 3360971].
- Friedman PD, Rose JS, Swift R, Stout R, Millman RP, Stein MD (2008). Trazodone for sleep disturbances after alcohol detoxification: A double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 32(9):1652-60. [PMID: 18616688; PMCID: PMC2567128].
- Frei P, Mahler E, Rössli M (2014). Effect of nocturnal road traffic noise exposure and annoyance on objective and subjective sleep quality. *Int J Hyg Environ Health*. 217(2-3):188-95. [PMID: 23684342].
- Franczek R, Lammers GJ, Balesar R, Urmehopa UA, Swaab DF (2005). The number of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons is not affected in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(9):5466-70. [PMID: 15985489].
- Fuccella L (1979). Biodisponibilidad de temazepam en cápsulas de gelatina blanda. *Br J Clin Pharmacol*. 8(1): 315-35S. [PMID: 41540; PMCID: PMC1429631].
- Fuccella L, Tamassia V, Tagnoni G, Ferrario L (1977). Human pharmacokinetics and bioavailability of temazepam administered in soft gelatin capsules. *Eur J Clin Pharmacol*. 12(5):383-6. [PMID: 598411].
- Fujita M, Lee D, Ismail MS, Tochihara Y (2003). Seasonal effects of sleep deprivation on thermoregulatory responses in a hot environment. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 22(6):273-8. [PMID: 14646261].
- Fukui H, Fujimoto K, Mizuguchi H, et al (1994). Molecular cloning of the human histamine H1 receptor gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 201(2):894-901. [PMID: 8003029].
- Fülöp T, Hickson DA, Wyatt SB, et al (2012). Sleep-disordered breathing symptoms among African-Americans in the Jackson Heart Study. *Sleep Med*. 13(8):1039-49. [PMID: 22841028; PMCID: PMC3427405].
- Fulda S, Klöiber S, Dose T, et al (2013). Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep*. 36(5):661-9. [PMID: 23633748; PMCID: PMC3624820].
- Furuya M, Miyaoka T, Yasuda H, et al (2012). Marked improvement in delirium with ramelteon: five case reports. *Psychogeriatrics*. 12(4):259-62. [PMID: 23279149].
- Gais S, Plihal W, Wagner U, Born J (2000). Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat Neurosci*. 3(12):1335-9. [PMID: 11100156].
- Gale JD, Houghton LA (2011). Alpha 2 delta ($\alpha 2\delta$) ligands, gabapentin and pregabalin: what is the evidence for potential use of these ligands in irritable bowel syndrome. *Front Pharmacol*. 2:28. [PMID: 21713059; PMCID: PMC3114047].
- Galeano S, Velosa D (2011). Interpretation of polysomnography. *Acta de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello*. Volumen 39, número 3. Septiembre de 2011- suplemento
- Gallego Pérez-Larraya J, Toledo JB, Urrestarazu E, Iriarte J (2007). Clasificación de los trastornos del sueño. *Anales Sis San Navarra*. V.30, Supl 1. Disponible en http://scielo.es-cii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=51137-66272007000200003&lng=es&nrm=iso.
- Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi, Frisoni GB (2000). Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 68(5):679-80. [PMID: 10836866; PMCID: PMC1736918].
- amaldo CE, Chung Y, Kang YM, Salas RM (2014). Tick-tock-tick-tock: the impact of circadian rhythm disorders on cardiovascular health and wellness. *J Am Soc Hypertens*. 8(12):921-29. [PMID: 25492836].

Bibliografía

- Gambetti O, Medori P, Manetto V, et al (1994). Fatal familial insomnia: S prion disease with distinctive histopathological and genotypic features. *Fatal Familial Insomnia Inherited Prion Disease, Sleep and the Thalamus*. In: Guilleminault C, Montagna P, Lugaresi E, Gambetti P, editors. New York, NY: Raven Press; 1994. pp. 7-32.
- Gammans RE, Mockenthun AV, Russell JW (1984). Comparative bioavailability of trazodone formulations using stable isotope methodology. *Br J Clin Pharmacol*. 18:431-7. [PMID: 6487481; PMCID: PMC1463651].
- Ganguly G, Mridha B, Khan A, Rison RA (2013). Exploding head syndrome: a case report. *Case Rep Neurol*. 5(1):14-7. [PMID: 23467433; PMCID: PMC3573786].
- Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, et al (2006). Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 47(5):833-9. [PMID: 16585410].
- García-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, et al (2012). European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 19(11):1385-96. [PMID: 22937989].
- García-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, et al (2013). The long term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: a report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 14(7):675-84. [PMID: 23859128].
- García-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, et al (2014). Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep*. 37(4):635-43. [PMID: 24899755].
- García de Gurtubay I (2007). Diagnosis of sleep disorders. *An Sist Sanit Navar*. 30 Suppl 1:37-51. [PMID: 17486146].
- Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, et al (2015). Quality of Life and Obstructive Sleep Apnea Symptoms After Pediatric Adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 135(2):e477-86. [PMID: 25601979].
- Gastaut H, Broughton RJ (1965). A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. *Recent Adv Biol Psychiatry*. 7:197-223.
- Gattfield J, Brisbare-Roch C, Jenck F, Boss C (2010). Orexin receptor antagonists: a new concept in CNS disorders. *ChemMed Chem*. 5(8):1197-1214. [PMID: 20544785].
- Gaus SE, Strecker RE, Tate BA, Parker RA, Saper CB (2002). Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience*. 115(1):285-94. [PMID: 12401341].
- Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*. 271(10):5768-76. [PMID: 8621444].
- Geisser ME, Casey KL, Brucksch CB, Ribbens CM, Appleton BB, Crofford LJ (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*. 102(3):243-50. [PMID: 12670665].
- Gelinaud J (1880). De la Narcolepsie. *Paris: Gaz d Hop*; 53:626-8.
- Gellad WF, Choi P, Mizah M, Good CB, Kesselheim AS (2014). Assessing the chiral switch: approval and use of single-enantiomer drugs, 2001 to 2011. *Am J Manag Care*. 20(3):e90-7. [PMID: 24773330].
- Gemain A, Kupfer DJ (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol*. 23(7):571-85. [PMID: 18680211; PMCID: PMC2612129].
- Gemain A, Nielsen TA (2003). Sleep pathophysiology in posttraumatic stress disorder and idiopathic nightmare sufferers. *Biol Psychiatry*. 54(10):1092-8. [PMID: 14625152].
- GES (2005). Grupo Español de Sueño. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Septiembre 2005.
- Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhwa R (2011). A randomized controlled trial to compare pre-gabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth*. 5(3):252-7. [PMID: 21957402; PMCID: PMC3168340].
- Ghanizadeh A (2013). Treatment of bruxism with hydroxyzine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17(6):839-41. [PMID: 23609369].
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G (1994). Pain altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 58(2):185-93. [PMID: 7816486].
- Gierlinsky KE, Wickstrom E (1980). A dose-response study in situational insomnia with zopiclone, a new tranquilizer. *Clin Ther*. 3(1):21-27. [PMID: 6996815].
- Gillar M, Van Der Perren C, Moquilevsky N, Massingham R, Chatelain P (2002). Binding characteristics of cetirizine and levocetirizine to human H(1) histamine receptors: contribution of Lys(191) and Thr(194). *Mol Pharmacol*. 61(2):391-9. [PMID: 11809864].
- Giorelli AS, Passos P, Carnaval T, Gomes Mda M (2013). Excessive daytime sleepiness and epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res Treat*. 2013:629469. [PMID: 24288600; PMCID: PMC3833197].
- Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA & Busto UE (2005). Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 331(7526):1169. [PMCID: PMC1285093].
- Glick TH (2002). The sleep-deprived electroencephalogram: evidence and practice. *Arch Neurol*. 59(8):1235-9. [PMID: 12164718].
- Glatzbaoh SF, Edgar D, Boeddiker M, Ariagno RL (1994). Biological Rhythmicity in Normal Infants During the First 3 Months of Life. *Pediatrics* 94(4 Pt. 1):482-8. [PMID: 7936856].
- Goethe JW, Kader G (1982). Short-term clinical study of quazepam 15mg in outpatient insomniacs. *Curr Ther Res*. 32:150-6.
- Goforth HW, Freud'homme XA, Krystal AD (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eszopiclone for the treatment of insomnia in patients with chronic low back pain. *Sleep*. 37(6):1053-60. [PMID: 24882900].
- Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L (2004). Review Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 292(19):2388-95 [PMID: 15547167].
- Gordon N (2000). The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain Dev*. 22(4):213-7. [PMID: 10838105].
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw JM (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 46(5):1333-43. [PMID: 12115241].
- Grad RM, 1995. Benzodiazepines for insomnia in community-dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract*. 41(5):473-81. [PMID: 7595266].
- Grandner MA, Patel NP, Jean-Louis G, et al (2013). Sleep-related behaviors and beliefs associated with race/ethnicity in women. *J Natl Med Assoc*. 105(1):4-15. [PMID: 23862291; PMCID: PMC3759527].
- Granges G, Littlejohn G (1993). Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 36(5):642-6. [PMID: 8489541].
- Gravensen C, Olesen SS, Olesen AE, et al (2012). The analgesic effect of pregabalin in patients with chronic pain is reflected by changes in pharmacoelectroencephalographic spectral indices. *Br J Clin Pharmacol*. 73(3):363-72. [PMID: 21950372].
- Green MW (2001). The exploding head syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 5(3):279-80. [PMID: 11309216].
- Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Ochs HR, Shader RI (1983). Clinical pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet*. 8(3):233-52. [PMID: 6133664].
- Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J, et al (1989). Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 45(4):356-65. [PMID: 2702793].
- Greenblatt DJ, Shader RI, Divoll M, Harmatz JS (1981). Benzodiazepines: A summary of pharmacokinetic properties. *Br J Clin Pharmacol*. 11 Suppl 1:115-165. [PMID: 6133528; PMCID: PMC1401650].
- Greenblatt DJ, von Moltke LL (2008). Gender has a small but statistically significant effect on clearance of CYP3A substrate drugs. *J Clin Pharmacol*. 48(11):1350-5. [PMID: 18757784].
- Greenblatt DJ, Zammit GK (2012). Pharmacokinetic evaluation of eszopiclone: clinical and therapeutic implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 8(12):1609-18. [PMID: 23126273].
- Griffith LC (2013). Neuromodulatory control of sleep in *Drosophila melanogaster*: integration of competing and complementary behaviors. *Curr Opin Neurobiol*. 23(5):819-23. [PMID: 23743247; PMCID: PMC3783581].
- Griffiths AN, Tedeschi G, Richens A (1986). The effects of repeated doses of temazepam and nitrazepam on several measures of human performance. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 332:119-26. [PMID: 2883819].

Bibliografía

- Grigg-Damberger, M (2007) Normal Sleep: impact of age, circadian rhythms, and sleep debt. *Continuum Lifelong Learning Neurol*, 13(3):31-84.
- Grillner S (2003). The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci*. 4(7):573-86. [PMID: 12838332].
- Grimaldi D, Silvani A, Benarroch EE, Cortelli P (2014). Orexin/hypocretin system and autonomic control: new insights and clinical correlations. *Neurology*. 82(3):271-8. Review. [PMID: 24363130].
- Gritti I, Mainville L, Mancía M, Jones BE (1997). GABAergic and other noncholinergic basal forebrain neurons, together with cholinergic neurons, project to the mesocortex and isocortex in the rat. *J Comp Neurol*. 383(2):163-77. [PMID: 9182846].
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Lain Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009. Guía de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2007/5-1.
- Grupo español de sueño. Consenso nacional sobre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Sep. 2005.
- GTGPCTSA (2009). Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos del Sueño en la Infancia y Adolescencia en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Lain Entralgo; 2011. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N° 2009/8.
- Guedj E, Taleb D, Cammillieri S, et al (2006). 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 34(1):130-4. [PMID: 16933135].
- Guedj E, Cammillieri S, Colavolpe C, et al (2007a). Predictive value of brain perfusion SPECT for ketamine response in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 34(8):1274-9. [PMID: 17431615].
- Guedj E, Cammillieri S, Colavolpe C, de Laforte C, Niboyet J, Mundler O (2007b). Follow-up of pain processing recovery after ketamine in hyperalgesic fibromyalgia patients using brain perfusion ECD-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 34(12):2115-9. [PMID: 18278530].
- Guentert TW (1984). Pharmacokinetics of benzodiazepines and of their metabolites. *Prog Drug Metab*. 8:241-386.
- Guilleminault C, Palombini L, Pelayo R, Chervin R (2003). Sleepwalking and Sleep Terrors in Prepubertal Children: What Triggers Them? *Pediatrics*. 111(1):e17-25. [PMID: 12509590].
- Guilleminault C, Kirisoglu C, da Rosa AC, Lopez C, Chan A (2006). Sleepwalking, a disorder of NREM sleep instability. *Sleep Med*. 7(2):163-70. [PMID: 1645913].
- Guilleminault C, Hagen CC, Khaja AM (2008). Catathrenia: parasomnia or uncommon feature of sleep disorder breathing? *Sleep*. 31(1):1329. [PMID: 18220087; PMID: PMC2225555].
- Guillin JC, Byerly WF (1990). The diagnosis and management of insomnia. *N Engl J Med*. 322:239-48. [PMID: 2242104].
- Gunja N (2013a). The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol*. 9(2):155-62. [PMID: 23404347; PMID: PMC3657020].
- Gunja N (2013b). In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol*. 9(2):163-171. [PMID: 23456542; PMID: PMC3657033].
- Gustavsen I, Al-Sammurraie M, Merland J & Bromness JG (2009). Impairment related to blood drug concentrations of zopiclone and zolpidem compared to alcohol in apprehended drivers. *Accid Anal Prev*. 41(3):462-6. [PMID: 19393793].
- Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, et al (2013). Pharmacological treatment patterns in neuropathic pain-lessons from Swedish administrative registries. *Pain Med*. 14(7):1072-80. [PMID: 23565727].
- Gvilia I, Xu F, McGinty D, Szymusiak R (2006). Homeostatic regulation of sleep: a role of preoptic area neurons. *J Neurosci*. 26(37):9426-33. [PMID: 16971526].
- Ha E, Lho YM, Seo HJ & Cho CH (2014). Melatonin plays a role as a mediator of nocturnal pain in patients with shoulder disorders. *J Bone Joint Surg Am*. 96(13):e108. [PMID: 24990982].
- Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E (2012). Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 26(4):461-70. [PMID: 21693549].
- Hagan JJ, Leslie RA, Patel S (1999). Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96(19):10911-6. [PMID: 10455925; PMID: PMC17982].
- Härmä M (2003). Are long workhours a health risk? *Scand J Work Environ Health*. 29(3):167-9. [PMID: 12828386].
- Hoe sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013:425697. [PMID: 24159386; PMID: PMC3789502].
- Hale L, Hill TD, Burdette AM (2010). Does sleep quality mediate the association between neighborhood disorder and self-rated physical health? *Prev Med*. 51(3-4):275-8. [PMID: 20600254].
- Hales R, Yudofsky S, Talbot J (2001). DSM-IV Tratado de Psiquiatría. [pp. 968-70]. The American Psychiatric Press.
- Hall-Porter JM, Schweitzer PK, Eisenstein RD, Ahmed HA, Walsh JK (2014). The effect of two benzodiazepine receptor agonist hypnotics on sleep-dependent memory consolidation. *J Clin Sleep Med*. 10(1):27-34. [PMID: 24426817; PMID: PMC3869065].
- Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH (1987). The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*. 262(1):105-24. [PMID: 2442206].
- Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al (2009). Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 41(6):708-11. [PMID: 19412176; PMID: PMC2803042].
- Hamoen AB, Redlich EM, de Weerd AW (2014). Effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: influence of slight-to-moderate depressive symptom severity and worrying. *Depress Anxiety*. 31(8):662-8. [PMID: 24706608].
- Hammond EC (1966). Smoking in relation to the deaths rates of one million men and women. *Natl Cancer Inst Monogr*. 19:127-204. [PMID: 5905667].
- Hansen MV (2014). Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients. *Dan Med J*. 61(9):B4914. [PMID: 25186550].
- Haria M, Fitton A, McTavish D (1994). Trazodone: a review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*. 4(4):331-55. [PMID: 8019056].
- Harder A, Gregor A, Wirth T, et al (2004). Early age of onset in fatal familial insomnia. Two novel cases and review of the literature. *J Neurol*. 251(6):715-24. [PMID: 15311348].
- Harding SM (1998). Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci*. 315(6):367-76. [PMID: 9638893].
- Hardy JL, Sirois A (1986). Reduction of prothrombin and partial thromboplastin times with trazodone. *CMAJ*. 135(12):1372. [PMID: 3779574; PMID: PMC1491677].
- Harris RE, Clouw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK (2007). Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 27(37):10000-6. [PMID: 17855614].
- Hatta K, Kishi Y, Wada K, et al (2014). Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 71(4):397-403. [PMID: 24554232].
- Haupt M, Sheldon SH, Lughmanee D (2013). Just a scary dream? A brief review of sleep terrors, nightmares, and rapid eye movement sleep behavior disorder. *Pediatr Ann*. 42(10):211-6. [PMID: 24126984].
- Hauri PJ (1998). Insomnia. *Clin Chest Med*. 19(1):157-68. [PMID: 9554225].
- Hauri PJ, Esther MS (1990). Insomnia. *Mayo Clin Proc*. 65:869-82. [PMID: 2195248].
- Hayes D Jr (2006). Narcolepsy with cataplexy in early childhood. *Clin Pediatr (Phila)*. 45(4):361-3. [PMID: 16703160].
- He Ch, Robb SW (2015). Re: "Low 25-hydroxyvitamin D concentrations may explain the link between breast cancer risk and shift work". *Int Arch Occup Environ Health*. 88(6):821-2. [PMID: 25471198].
- He Y, Jones CR, Fujiki N, et al (2009). The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science*. 325(5942):866-70. [PMID: 19679812; PMID: PMC2884988].
- He Ch, Taj Anand S, Ebell MH, Vena JE, Wagner Robb S (2014). Circadian disrupting exposure and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 88(5):533-47. [PMID: 25261318].
- Heckenbach K, Ostermann T, Schad F, Kröz M, Matthes H (2014). Medication and falls in elderly outpatients: an epidemiological study from a German Pharmacovigilance Network. *Springerplus*. 3:483. [PMID: 25207204].
- Heel C, Brogden RN, Speight TM, Avery GS (1981). Temazepam: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy as an Hypnotic. *Drugs*. 21(5):321-40. [PMID: 6112127].
- Hedli LC, Christos P, Krieger AC (2012). Unmasking of periodic limb movements with the resolution of obstructive sleep apnea during

Bibliografía

- continuous positive airway pressure application. *J Clin Neurophysiol*. 29(4):339-44. [PMID: 22854768; PMCID: PMC3617476].
- Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al (2008). Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 31(6):1308-12. [PMID: 18256066; PMCID: PMC2732198].
- Hemmelgam B, Sulissa S, Huang A, Bolvin JF, Pinard G (1997). Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA*. 278(1):27-31. [PMID: 9207334].
- Hening WA (2007). Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med*. 120(1 Suppl. 1):S22-7. [PMID: 17198767].
- Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Picchiotti DL, Silber MH (2004). An update on the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 27:560-83. [PMID: 15164915].
- Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW (2007). Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics*. 62:26-9. [PMID: 17824723].
- Henny P, Jones BE (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *Eur J Neurosci*. 27(3):654-70. [PMID: 18279318; PMCID: PMC2426826].
- Herman AI, Waters AJ, McKee SA, Sofuoglu M (2011). Effects of pregabalin on smoking behavior, withdrawal symptoms, and cognitive performance in smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 220(3):611-7. [PMID: 21947318; PMCID: PMC3654651].
- Hernández-Duarte AM, Dominguez-Dieppa F, Roca-Molina MC (2007). Neonatal polysomnography in newborn infants with severe birth asphyxia. *Rev Neurol*. 44 (7): 392-6. [PMID: 17420964].
- Herring WJ, Snyder E, Budd K, et al (2012). Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*. 79(23):2265-74. [PMID: 23197752].
- Herxheimer A, Petrie KJ (2001). Melatonin for preventing and treating jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. (1):CD001520. [PMID: 11279722].
- Herxheimer A & Petrie KJ (2002). Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD001520. [PMID: 12076414].
- Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ (2003). Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs*. 17(7):513-2. [PMID: 12751920].
- Hibbs AM, Starfer-Isser A, Rosen C, Ievers-Landis CE, Taveras EM, Redline S (2014). Advanced sleep phase in adolescents preterm. *Behav Sleep Med*. 12(5):412-24. [PMID: 24283662; PMCID: PMC4035471].
- Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al (2014). Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci Rep*. 4:6309. [PMID: 25201053; PMCID: PMC4158573].
- Hiddinga AE, Beersma DG, Van den Hoofdakker RH (1997). Endogenous and exogenous components in the circadian variation of core body temperature in humans. *J Sleep Res*. 6(3):156-63. [PMID: 9358393].
- Hilbert JM, Gural RP, Symchowicz S, Zampaglione N (1984). Excretion of quazepam into human breast milk. *J Clin Pharmacol*. 24(10):457-62. [PMID: 6150944].
- Hilbert JM, Ning J, Symchowicz S, Zampaglione N (1986). Placental transfer of quazepam in mice. *Drug Metab Dispos*. 14(3):310-2. [PMID: 2872030].
- Hill SJ (2006). G-protein-coupled receptors: past, present and future. *Br J Pharmacol*. 147(Suppl 1):S27-37. [PMID: 16402114; PMCID: PMC1760739].
- Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, et al (1997). International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev*. 49(3):253-78. [PMID: 9311023].
- Hill TD, Burdette AM, Hale L (2009). Neighborhood disorder, sleep quality, and psychological distress: testing a model of structural amplification. *Health Place*. 15(4):1006-13. [PMID: 19447667].
- Hindmarch I (1977). A repeated dose comparison of three benzodiazepine derivative (nitrazepam, flurazepam and flunitrazepam) on subjective appraisals of sleep and measures of psychomotor performance the morning following night-time medication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 56(5): 373-81. [PMID: 22990].
- Hindmarch I, Dawson J, Stanley N (2005). A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*. 28(2):187-93. [PMID: 16171242].
- Hines LE, Murphy JE (2011). Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 9(6):364-77. [PMID: 22078863].
- Hipolide DC, D'Almeida V, Raymond R, Tufik S, Nobrega JN (2002). Sleep deprivation does not affect indices of necrosis or apoptosis in rat brain. *Int J Neurosci*. 112:155-66. [PMID: 12325404].
- Hirsch E, Valenti MP, Rudolf G, et al (2006). Landau-Kleffner syndrome is not an eponymic badge of ignorance. *Epilepsy Res*. 70 Suppl 1: 239-247. [PMID: 16806832].
- Hita-Contreras F, Martínez-López E, Latorre-Román PA, Garrido F, Santos MA, Martínez-Amat A (2014). Reliability and validity of the Spanish version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 34(7):929-36. [PMID: 24509897].
- Hoban T (2013). *Sleep Disorders in Children*. Continuum (Minneapolis, Minn). 19(1 Sleep Disorders):185-98. [PMID: 23385701].
- Hobson JA (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of proto-consciousness. *Nat Rev Neurosci*. 10(11):803-13. [PMID: 19794431].
- Hobson JA, Pace-Schott EF, Stickgold R (2000). Dreaming and the brain: toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci*. 23(6):793-842; discussion 904-1121.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (2000a). The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ*. 162(2):216-20. [PMID: 10674058; PMCID: PMC1232275].
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D (2000b). Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*. 162(2):225-33. [PMCID: PMC1232276].
- Hollingsworth SA, Siskind DJ (2010). Anxiolytic, hypnotic and sedative medication use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 19(3):280-8. [PMID: 20073039].
- Homyak M, Scholz H, Kohlen R, Bengel J, Kassubek J, Trenkwalder C (2014). What treatment works best for restless legs syndrome? Meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev*. 18(2):153-64. [PMID: 23746768].
- Honda K, Hashimoto M, Yatabe Y, et al (2013). The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 25(5):851-8. [PMID: 23425512].
- Honma K, Honma S, Hoshida M, Fukuda N (1992). Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol* R885-891. [PMID: 1590482].
- Hopkins CR (2012). ACS chemical neuroscience molecule spotlight on suvorexant. *ACS Chem Neurosci*. 3(9):647-8. [PMID: 23024835; PMCID: PMC3447389].
- Hoque R, Chesson AL Jr (2010). Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med*. 6(1):79-83. [PMID: 20191944].
- Hori S, Tanaka N (1993). Adaptive changes in physiological responses of men to heat induced by acclimatization and physical training. *Jpn J Trop Med Hyg* 21: 193-199.
- Horowitz TS, Tanigawa T (2002). Circadian-based new technologies for night workers. *Ind Health*. 40(3):223-36. [PMID: 12141370].
- Hornfeldt CS, Lohridge K, Downs JCU (2002). Forensic Science Update: Gamma-Hydroxybutyrate (GHB). Available at: <http://www.fbi.gov/hq/lab/fsc/backissu/jan2002/hornfeldt.htm>
- Hosey MM, Barhanin J, Schmid A, et al (1987). Photo-affinity labeling and phosphorylation of a 165 kilodalton peptide associated with dihydropyridine and phenylalkylamine-sensitive calcium channels. *Biochem Biophys Res Commun*. 147(3):1137-45. [PMID: 2444223].
- Hosny KM, Banjar ZM (2013). The formulation of a nasal nanoemulsion zaleplon in situ gel for the treatment of insomnia. *Expert Opin Drug Deliv*. 10(8):1033-41. [PMID: 23795561].
- Houben T, Coomans CP, Mijer JH (2014). Regulation of circadian and acute activity levels by the murine suprachiasmatic nuclei. *PLoS One*. 9(10):e110172. [PMID: 25295522; PMCID: PMC4190325].
- Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD (2007). Effect of a second-generation of $\alpha\delta$ ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel

Bibliografía

- syndrome. *Gut*. 56(9):1218-25. [PMID: 17446306; PMCID: PMC1954959]
- Houghton WC, Scammell TE, Thorpy M (2004). Pharmacotherapy for cataplexy. *Sleep Med Rev*. 8(5):355-66. [PMID: 15336236].
- Hoyle TT, Butschek RA, Turner DP, Smitherman TA, Rains JC, Penzien DB (2012). Stress and sleep duration predict headache severity in chronic headache sufferers. *Pain*. 153(12):2432-40. [PMID: 23073072; PMCID: PMC3626265].
- Howland RH (2014). Delirium and its prevention with melatonergic drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 52(5):13-16. [PMID: 24815757].
- Huang CW, Lai MC, Cheng JT, Tsai JJ, Huang CC, Wu SN (2013). Pregabalin attenuates excitotoxicity in diabetes. *PLoS One*. 8(6):e65154. [PMID: 23785408; PMCID: PMC3681790]
- Huang MP, Radadia K, Macone BW, Auerbach SH, Datta S (2010). Effects of eszopiclone and zolpidem on sleep-wake behavior, anxiety-like behavior and contextual memory in rats. *Behav Brain Res*. 210(1):54-66. [PMID: 20153782; PMCID: PMC2844486]
- Huang YS, Lin YH, Guilleminault C (2008). Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology*. 70(10):795-801. [PMID: 18316691].
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Heikkilä K, Koskenvuo M (1997). Prevalence and genetics of sleepwalking: a population-based twin study. *Neurology*. 48(1):177-81. [PMID: 9008515].
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M (1999). Nightmares: familial aggregation and association with psychiatric disorders in a nationwide twin cohort. *Am J Med Genet*. 88(4):329-36. [PMID: 10402498].
- Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M (2001). Insufficient sleep—a population-based study in adults. *Sleep*. 24(4):392-400. [PMID: 11403523].
- Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J (2013). Genetic factors in evolution of sleep length—a longitudinal twin study in Finnish adults. *J Sleep Res*. 22(5):513-8. [PMID: 23509990].
- Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN (2012). Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ*. 345:e8343. [PMID: 23248080].
- Huh J, Goebert D, Takeshita J, Lu BY, Kang M (2011). Treatment of generalized anxiety disorder: A comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord*. 13(2):PCC.08r00709. [PMID: 21977338; PMCID: PMC3184575]
- Hull M, Jones R, Bendall M (1994). Fatal hepatic necrosis associated with trazodone and neuroleptic drugs. *BMJ*. 309(6951):378. [PMID: 7915924; PMCID: PMC2541185].
- Huppertz HJ, Feuerstein TJ, Schulze-Bonhage A (2001). Myoclonus in epilepsy patients with anticonvulsive add-on therapy with pregabalin. *Epilepsia*. 42:790-2. [PMID: 11422338].
- Hussain N, Mackinnon M, Akbari A (2003). Zopiclone-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis*. 41(5):E17. [PMID: 12778435].
- Hussain SA, Al-Khalifa H, Jasim NA, Gorial FI (2011). Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 50(3):267-271. [PMID: 21158908].
- Huthwaite M, Cleghorn M, MacDonald J (2014). "Out of the frying pan": the challenges of prescribing for insomnia in psychiatric patients. *Australas Psychiatry*. 22(3):288-291. [PMID: 24696412].
- Hyslop DK, Taylor DP (1980). The interaction of trazodone with rat brain muscarinic cholinergic receptors. *Br J Pharmacol*. 71(2):359-61. [PMID: 7470750; PMCID: PMC2044452].
- ICD-9 (1977). International Classification of Diseases, 9th Revision, Geneva, OMS.
- ICD-9-CM (2014). International Classification of Sleep Disorders ICD-9-CM. American Academy of Sleep Medicine 2014.
- ICD.10 (1992). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, Geneva, OMS.
- Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH (2003). Sleep duration from infancy to adolescence: Reference values and gestational trends. *Pediatrics*. 111(2):302-7. [PMID: 12563055].
- Ioachimescu OC, El-Solh AA (2012). Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 13(9): 1243-60. [PMID: 22578014].
- Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 76(11):5962-6. [PMCID: PMC411773].
- Inoue Y, Nakao M, Okudaira S, Ueda H, Araki T (1995) Seasonal variation in sweating responses of older and younger men. *Eur J Appl Physiol* 70: 6–12, [PMID: 7729440].
- Intermezzo (zolpidem tartrate) sublingual tablets. Highlights of prescribing information. 2012. <http://app.purduepharma.com/xmlpub/submitting/pl.aspx?id=1>.
- Internationale Federation of Clinical Neurophysiology. (1999). Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 52:1-304. [PMID: 10617380].
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 5(7):572-7. [PMID: 24814208].
- Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Viteri C, Artieda J (2005). Parasomnias: Episodios anormales durante el sueño. *Rev Med Univ Navarra*. 489(1):46-52.
- Isaac SO, Berridge CW (2003). Wake-promoting actions of dopamine D1 and D2 receptor stimulation. *J Pharmacol Exp Ther*. 307(1):386-94. [PMID: 12944496].
- Isern F, Raure N, Estivill E (2010). Trastornos respiratorios obstructivos en los niños. *Polisomnografía y otros métodos de registro*. *Acta Otorinolaringol Esp*. 61(Supl. 1):45-8.
- Iskandar JW, Griffith B, Rubio-Céspedes C (2011). Successful treatment with hydroxyzine of acute exacerbation of panic disorder in a healthy man: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 13(3):PCC.10101126. [PMID: 21977373; PMCID: PMC3184565]
- Iturrino J, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Zinsmeister AR (2011). Effect of the $\alpha 2$ ligand, pregabalin, on colonic sensory and motor functions in healthy adults. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 301(2): G377-84. [PMID: 21596994; PMCID: PMC3154609].
- Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW (2004). Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia. A randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Int Med*. 164(17):1888-9.
- Jain P, Jolly A, Bholia V, Adatia S & Jayashree S (2012). Evaluation of efficacy of oral pregabalin in reducing postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty. *Indian J Orthop*. 46(6):646-52. [PMID: 23325966; PMCID: PMC3543881].
- Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ (1996). Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol*. 51(3-4):331-4. [PMID: 9010708].
- Jan JE, Espezel H & Appleton RE (1994). The treatment of sleep disorders with melatonin. *Dev Med Child Neurol*. 36(2):97-107. [PMID: 8132132].
- Janković SM, Sokić DV, Vojvadić NM, Ristić AJ, Kostić VS (2008). Multiple rhythmic movement disorders in a teenage boy with excellent response to clonazepam. *Mov Disord*. 23(5):767-8. [PMID: 18307267].
- Janson C, Lindberg E, Gislason T, Elmasry A, Baman G (2001). Insomnia in men—a 10-year prospective population based study. *Sleep*. 24(4):425-30. [PMID: 11403527].
- Jansson C, Alexanderson K, Kecklund G, Åkerstedt T (2013). Clinically diagnosed insomnia and risk of all-cause and diagnosis-specific disability pension: a nationwide cohort study. *Sleep Disord*. 2013:209832. [PMID: 24490078].
- Jantos R, Vermeeren A, Sabljic D, Ramaekers JG, Scoop G (2013). Degradation of zopiclone during storage of spiked and authentic whole blood and matching dried blood spots. *Int J Legal Med*. 127(1):69-76. [PMID: 22532152].
- Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ (2014). Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest*. 146(2):514-23. [PMID: 25091757].
- Jehle J, Ficker W, Wan X, et al (2013). Mechanisms of zolpidem-induced long QT syndrome: acute inhibition of recombinant HERG K(+) channels and action potential prolongation in human cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells. *Br J Pharmacol*. 168(5):1215-29. [PMCID: PMC3594678].
- Jennum P, Drewes AM, Andreassen A, Nielsen KD (1993). Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol*. 20(10):1756-9 [PMID: 8295190].
- Jindal RD (2009). Insomnia in patients with depression: some pathophysiological and treatment considerations. *CNS Drugs*. 23(4):309-329. [PMID: 19374460].
- Johns MW (1991). A New Method for measuring Daytime Sleepiness; The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14(6):540-54. [PMID: 1798888].

- Jones BE (2003). Arousal systems. *Front Biosci.* 8:438-51. [PMID: 12700104].
- Jones KE, Otten JJ, Johnson RK, Harvey-Berino JR (2010). Removing the bedroom television set: a possible method for decreasing television viewing time in overweight and obese adults. *Behav Modif.* 34(4):290-8. [PMID: 20562322].
- Johnson SL, Saloman BS, Shields WC, McDonald EM, McKenzie LB, Gielen AC (2009). Neighborhood violence and its association with mothers' health: assessing the relative importance of perceived safety and exposure to violence. *J Urban Health.* 86(4):538-50. [PMID: 19343500; PMCID: PMC2704268].
- Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS (2014). Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev.* 18(1):7-17. [PMID: 23669094].
- Jufe GS (2007). New hypnotics: perspectives from sleep physiology. *Vertex.* 18(74):294-9. [PMID: 18265473].
- Jullien J, Vital C, Delisle MB, Géraud G (1998). The French FFI cases. *Brain Pathol.* 8(3):555-8. [PMID: 9669709].
- Jung SH, Park JM, Moon E, et al (2014). Delay in recovery of normal sleep-wake cycle after disruption of the light-dark cycle in mice: a bipolar disorder-prone animal model? *Psychiatry Investig.* 11(4):487-91. [PMID: 25395982; PMCID: PMC4225215].
- Jung-Hung Tu A, Wei-Ching Chung C, Chun-Yuh Yang D, Dong-Sheng Tzeng AB (2012). A comparison between acupuncture versus zolpidem in the treatment of primary insomnia. *Asian J Psychiatry.* 5:231-5.
- Juniper EF, Ståhl E, Dotty RL, Simons FE, Allen DB & Howarth PH (2005). Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 115(Suppl. 1):S390-413. [PMID: 15746880].
- Juszczak M, Stempniak B (2003). Melatonin inhibits the substance P-induced secretion of vasopressin and oxytocin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system: In vitro studies. *Brain Res Bull.* 59(5):393-7. [PMID: 12507691].
- Kakkar RK, Hill GK (2007). Interpretation of the Adult polysomnogram. *Otolaryngol Clin North Am.* 2007; 40: 713-43. [PMID: 17606020]
- Kales A, Soldatos CR, Caldwell AB, et al (1980). Somnambulism. Clinical characteristics and personality patterns. *Arch Gen Psychiatry.* 37(12):1406-10. [PMID: 7447621].
- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD (1983). Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology.* 26(3):121-37. [PMID: 6132413].
- Kales A, Bixler EO, Vela-Buena A, Soldatos CR, Nikiaou DE, Manfredi RL (1986). Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and quazepam. *Clin Pharmacol Ther.* 40(4):378-86. [PMID: 3530586].
- Kales A, Soldatos CR, Kales JD. Sleep disorders: insomnia, sleepwalking, night terrors, nightmares, and enuresis. *Ann Intern Med.* 106(4):582-92. [PMID: 3548525].
- Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Bixler EO, Vela-Buena A, Fee EC (1991). Rebound insomnia after only brief and intermittent use of rapidly eliminated benzodiazepines. *Clin Pharmacol Ther.* 49(4):468-76. [PMID: 2015735].
- Kanba S, Richelson E (1983). Antidepressants are weak competitive antagonists of histamine H2 receptors in dissociated brain tissue. *Eur J Pharmacol.* 94(3-4):313-8. [PMID: 6140176].
- Kaneko S, Okumura K, Namaguchi Y, et al (2000). Melatonin scavenges hydroxyl radical and protects isolated rat hearts from ischemic reperfusion injury. *Life Sci.* 67(2):101-12. [PMID: 10901278].
- Kang SG, Park YM, Choi JE, et al (2010). Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 25(5):397-403. [PMID: 20589923].
- Kao CH, Sun LM, Liang JA, Chang SN, Sung FC & Muo CH (2012). Relationship of zolpidem and cancer risk: a Taiwanese population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 87(5):430-6. [PMID: 22560522; PMCID: PMC3498427].
- Kaplan AP (2012). Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 4(6):326-31. [PMCID: PMC3479225]
- Karam-Hage M, Brower KJ (2003). An open pilot study of Gabapentin vs. Trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 57(5):542-4. [PMID: 12950711; PMCID: PMC2967491].
- Karasek M, Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Winczyk K, Pawlikowski M (2002). Expression of melatonin MT(1) and MT(2) receptors, and ROR alpha(1) receptor in transplantable murine colon 38 cancer. *Neuro Endocrinol Lett.* 23(Suppl. 1):55-60. [PMID: 12019353].
- Karasek M, Fraschini F (1991). Is there a role for the pineal gland in neoplastic growth? In: Fraschini F, Reiter RJ, eds. *Role of melatonin and pineal peptides in neuroimmunomodulation.* New York, NY: Plenum; 1991:243-51
- Karatas M (2007). Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep: diagnosis and treatment. *Neurologist.* 13:294-301. [PMID: 17848868].
- Karim A, Talbert D, Cao C (2006). Disposition kinetics and tolerance of escalating single doses of ramelteon, a high-affinity MT1 and MT2 melatonin receptor agonist indicated for treatment of insomnia. *J Clin Pharmacol.* 46(2):140-8. [PMID: 16432265].
- Kasanuki K, Iseki E, Nishida Y, et al (2013). Effectiveness of ramelteon for treatment of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies: a report of 4 cases. *J Clin Psychopharmacol.* 33(4):581-3. [PMID: 23771196].
- Kato K, Hirai K, Nishiyama K, et al (2005). Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology.* 48(2):301-10. [PMID: 15695169].
- Katsi V, Katsimichos T, Kallistratos MS, et al (2014). The association of restless legs syndrome with hypertension and cardiovascular disease. *Med Sci Monit.* 20:654-9. [PMID: 24747872; PMCID: PMC3999161].
- Katz DA, McHorney CA (1998). Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Arch Intern Med.* 158(10):1099-1107. [PMID: 9605781].
- Kawakami N, Araki S, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H (1999). Over-time, psychosocial working conditions, and occurrence of non-insulin dependent diabetes mellitus in Japanese men. *J Epidemiol Community Health.* 53(6):359-63. [PMID: 10396483; PMCID: PMC1756890].
- Keene AC, Duboué ER, McDonald DM, et al (2010). Clock and cycle limit starvation-induced sleep loss in *Drosophila*. *Curr Biol.* 20(13):1209-15. [PMID: 20541409; PMCID: PMC2929698].
- Kelly TL, Neri DF, Grill JT, et al (1999). Nonentrained circadian rhythms of melatonin in submariners scheduled to an 18-hour day. *J Biol Rhythms.* 14(3):190-6. [PMID: 10452330].
- Kelman L, Rains JC (2005). Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 45(7):904-10. [PMID: 15985108].
- Kennedy PG (2008). The continuing problem of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Ann Neurol.* 64(2):116-26. [PMID: 18756506].
- Kerenyi NA, Pandula E, Feuer G (1990). Why the incidence of cancer is increasing: the role of "light pollution". *Med Hypotheses.* 33(2):75-8. [PMID: 2259296].
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 62(6):593-602. [PMID: 15939837].
- Kessler RC, Berglund PA, Coulouvrat C, et al (2011). Insomnia and the performance of US workers: results from the America Insomnia survey. *Sleep.* 34(9):1161-71. [PMID: 21886353; PMCID: PMC3157657]. Erratum in: *Sleep* 2011; 34(11):1608. *Sleep* 2012; 35(6):725.
- Kewabe K, Horiuchi F, Oka Y, Ueno S (2014). The melatonin receptor agonist ramelteon effectively treats insomnia and behavioral symptoms in autistic disorder. *Case Rep Psychiatry.* 2014:561071. [PMCID: PMC4052092].
- Khalsa SB (2004). Treatment of chronic insomnia with yoga: a preliminary study with sleep-wake diaries. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 29(4):269-78.
- Khatami R, Zutter D, Siegel A, Mathis J, Donati F, Bassetti CL (2006). Sleep-wake habits and disorders in a series of 100 adult epilepsy patients-a prospective study. *Seizure.* 15(5):299-306. [PMID: 16546407].
- Khatwa U, Kothare SV (2010). Restless legs syndrome and periodic limb movements disorder in the pediatric population. *Curr Opin Pulm Med.* 16(6):559-67. [PMID: 20859209].
- Khazalé H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M (2013). Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res.* 210(3):901-5. [PMID: 23993464].
- Kiefer T, Ram PT, Yuan L & Hill SM (2002). Melatonin inhibits estrogen receptor transactivation and cAMP levels in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 71(1):37-45. [PMID: 11859872]
- Kim J, Bhattacharjee R, Khalifa A, et al (2011). DNA methylation in inflammatory genes among children with obstructive sleep apnea. *Am*

Bibliografía

- J Respir Crit Care Med. 185(3):330-8. [PMID: 22077067; PMCID: PMC3297110].
- Kim SW, Shin IS, Kim JM, Park KH, Youn T & Youn JS (2008). Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol*. 23(7):615-20. [PMID: 18756499].
- Kirchoff LV (2009). Agents of African trypanosomiasis (sleeping sickness). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolan R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill-Livingstone; 2009; chap 278.
- Kishi C, Amano H, Shimizu A, Nagai Y & Ishikawa O (2014). Cutaneous necrosis by extravasation of hydroxyzine. *Eur J Dermatol*. 24(1):131-2. [PMID: 24508797].
- Kitamura S & Sugihara K (2014). Current status of prediction of drug disposition and toxicity in human using chimeric mice with humanized liver. *Xenobiotica*. 44(2):123-134. [PMID: 24329499].
- Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J, et al (2006). Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 [EHMT1] cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet*. 79(2):370-7. [PMID: 16826528; PMCID: PMC1559478].
- Klem K, Murray GR, Laake K (1986). Pharmacokinetics of temazepam in geriatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 30(6):745-7. [PMID: 2876901].
- Ko CH, Takahashi JS (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*. 15 Spec No 2:R271-7. [PMID: 16987893].
- Koh K, Joiner WJ, Wu MN, Yue Z, Smith CJ, Sehgal A (2008). Identification of SLEEPLESS, a sleep-promoting factor. *Science*. 321(5887):372-6. [PMID: 18635795; PMCID: PMC2271549].
- Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, et al (2011). Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother*. 11(10):1389-97. [PMID: 21955196].
- Koo DL, Hong SB, Joo EY (2012). Acoustic characteristics of catathrenia and snoring: different subtypes of catathrenia. *Sleep Med*. 13(7):961-4. [PMID: 22613219].
- Koren D, O'Sullivan KL, Mokhlesi B (2015). Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Curr Diab Rep*. 15(1):562. [PMID: 25398202].
- Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, et al (2011). Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet*. 43(1):66-71. Erratum in: *Nat Genet*. 43(10):1040. [PMID: 21170044; PMCID: PMC3019286].
- Kosek E, Hansson P (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*. 70(1):41-51. [PMID: 9106808].
- Kos-Kudla B, Ostrowska Z, Kozłowski A, et al (2002). Circadian rhythm of melatonin in patients with colorectal carcinoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 23(3):239-42. [PMID: 129080285].
- Kosek E, Ekholm J, Hansson P (1996). Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain*. 68(2-3):375-83. [PMID: 9121827].
- Koski A, Ojanperä I, Vuori E (2003). Interaction of alcohol and drugs in fatal poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 22(5):281-7. [PMID: 12774892].
- Kotagal S (2008). Parasomnias of childhood. *Curr Opin Pediatr*. 20(6):659-65. [PMID: 19005335].
- Kotagal S, Hartse KM, Walsh JK (1990). Characteristics of Narcolepsy in Preteen aged Children. *Pediatrics*, 85(2):205-9. [PMID: 2296508].
- Kotecha BT, Hall AC (2014). Role of surgery in adult obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 18(5):405-13. [PMID: 24703204].
- Kothare SV, Kaleylos J (2008). The clinical and laboratory assessment of the sleepy child. *Semin Pediatr Neurol*. 15(2):61-9. [PMID: 18555192].
- Kotorii T, Kotorii T, Uchimura N, et al (2001). Questionnaire relating to sleep paralysis. *Psychiatr Clin Neurosci*. 55:265-6. [PMID: 11422869].
- Kovacic P, Somanathan R (2013). Cell signaling, receptors, electrical effects and therapy in circadian rhythm. *J Recept Signal Transduct Res*. 33(5):267-75. [PMID: 23914781].
- Krahn LE, Black JL, Silber MH (2001). Narcolepsy: new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin Proc*. 76(2):185-94. [PMID: 11213307].
- Krasnianski A, Sanchez Juan P, Ponto C, et al (2014). A proposal of new diagnostic pathway for fatal familial insomnia. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 85(6):654-9. [PMID: 24249784; PMCID: PMC4033028].
- Krause N, Lynch J, Kaplan GA, Cohen RD, Goldberg DE, Salonen JT (1997). Predictors of disability retirement. *Scand J Work Environ Health*. 23(6):403-13. [PMID: 9476803].
- Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Asmus JD & Garfinkel L (1998). Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biol Psychiatry*. 43(9):687-93. [PMID: 9583003].
- Kripke DF, Klimecki WT, Nievergelt CM, et al (2014). Circadian polymorphism in night owls, in bipolars and in non-24-hour sleep cycles. *Psychiatry Investig*. 11(4):345-62. [PMID: 25395965; PMCID: PMC4225198].
- Kripke DF, Simmons RN, Garfinkel L, Hammond EC (1979). Short and long sleeping pills. Is increased mortality associated? *Arch Gen Psychiatry*. 36(1):103-16. [PMID: 760693].
- Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS (2013). Understanding the sleep-wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. *J Clin Psychiatry*. 74(Suppl. 1):3-20. [PMID: 24107804].
- Krystal AD, Erman M, Zimmit GK, Soubriane C & Roth T (2008). Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks in patients with chronic primary insomnia: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*. 31(1):79-90. [PMCID: PMC2225552].
- Krystal AD, McCall WV, Fava M, et al (2012). Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord*. 14(4). pii: PCC.11m01296. [PMID: 23251857; PMCID: PMC3505126].
- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al (2003). Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*. 26(7):793-9. [PMID: 14655910].
- Kubi C, Van den Abbeele J, De Deken R, Marcotty T, Dorny P, Van den Bossche P (2009). The effect of starvation on the susceptibility of teneral and non-teneral tsetse flies to trypanosome infection. *J Med Entomol*. 46:1446-9. [PMID: 17199750].
- Kubo N, Shirakawa O, Kuno T & Tanaka C (1987). Antimuscarinic effects of antihistamines: quantitative evaluation by receptor-binding assay. *Jpn J Pharmacol*. 43(3):277-82. [PMID: 2884340].
- Kucuk U, Olgun Kucuk H, Deniz S & Balta S (2013). Treatment of bruxism with hydroxyzine: a possible mechanism of action. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 17(9):1278. [PMID: 23690201].
- Kuitunen T, Mattila MJ, Seppala T (1990). Actions and interactions of hypnotics on human performance: single doses of zopiclone, triazolam and alcohol. *Int Clin Psychopharmacol*. 5(Suppl. 2):115-30. [PMID: 2201724].
- Kumar SL, Rai R (2011). Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis: an uncommon side effect of a common drug. *Indian J Dermatol*. 56(4):447-8. [PMID: 21965865; PMCID: PMC3179020].
- Kung S, Epinel Z, Lapid MI (2012). Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc*. 87(9):890-900. [PMID: 22883741; PMCID: PMC3538493].
- Kunz D, Mahlberg R (2010). A two-part, double-blind, placebo-controlled trial of exogenous melatonin in REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res*. 19(4):591-6. [PMID: 20561180].
- Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd (1997). Management of insomnia. *N Engl J Med*. 336(5):341-6. [PMID: 9011788].
- Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y (2014). Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 15(4):385-392. [PMID: 24656909].
- Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al (2000). Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*. 43(12):2823-33. [PMID: 11145042].
- Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J (2000). Development of parasomnias from childhood to early adolescence. *Pediatrics*. 106(1 Pt. 1):67-74. [PMID: 10878151].
- Lack LC, Gradisar M, Van Someren EJ, Wright HR, Lushington K (2008). The relationship between insomnia and body temperatures. *Sleep Med Rev*. 12(4):307-17. [PMID: 18603220].
- Lader MH (2001). Implications of hypnotic flexibility on patterns of clinical use. *Int J Clin Pract Suppl*. 116:14-9. [PMID: 11219327].
- Lader MH (2006). Rebound and withdrawal with benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotic medication. In: Pandi-Perumal SR, Monti JM. *Clinical Pharmacology of Sleep*. Birkhäuser Basel. 225-34.

- Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, et al (2004). Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. 60(7):523-9. [PMID: 15338086].
- Lagneaux C, Joyeux M, Demenge P, Ribout C, Godin-Ribout D (2000). Protective effects of melatonin against ischemia-reperfusion injury in the isolated rat heart. *Life Sci*. 66(6):503-9. [PMID: 10794067].
- Lai MM, Lin CC, Lin CC, Liu CS, Li TC & Kao CH (2014). Long-term use of zolpidem increases the risk of major injury: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc*. 89(5):589-94. [PMID: 24684782].
- Lami MJ, Martinez MP, Sánchez AI (2013). Systematic review of psychological treatment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 17(7):345. [PMID: 23715945].
- Lancel M (1999). Role of GABA-A receptors in the regulation of sleep: initial sleep response to peripherally administered modulators and agonists. *Sleep*. 22(1):33-42. [PMID: 9989364].
- Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK (2014). Circadian clock and stress interaction in the molecular biology of psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 16(10):483. [PMID: 25135782].
- Landis CA, Savage MW, Lenz MJ, Brengelmann GL (1998). Sleep deprivation alters body temperature dynamics to mild cooling and heating not sweating threshold in women. *Sleep*. 21(1):101-8. [PMID: 9485537].
- Lange T, Dimitrov S, Fehm HL, Westermann J, Born J (2006). Shift of monocyte function toward cellular immunity during sleep. *Arch Intern Med*. 166(16):1695-700. [PMID: 16983046].
- Lange T, Dimitrov S, Born J (2010). Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci*. 1193:48-59. [PMID: 20398008].
- Lankford A (2007). Indiplon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 3(6):765-73. [PMID: 19300612; PMCID: PMC2656319].
- Lapin IP, Krzaev SM, Ryzov IV, Oxenkrug GF (1998). Anticonvulsant activity of melatonin against seizures induced by quinolinate, kainite, glutamate, NMDA, and pentylenetetrazole in mice. *J Pineal Res*. 24(4):215-8. [PMID: 9572530].
- Lasselin J, Rehman JU, Akerstedt T, Lekander M, Axelsson J (2014). Effect of long-term sleep restriction and subsequent recovery sleep on the diurnal rhythms of white blood cell subpopulations. *Brain Behav Immun*. pii: S0889-1591(14)00479-6. [PMID: 25451611].
- Laustsen G (2005). Eszopiclone (lunesta) for treatment of insomnia. *Nurse Pract*. 30(9):67-8. [PMID: 16151317].
- Lavie P (2001). Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *N Engl J Med*. 345(25):1825-32. [PMID: 11752360].
- Le Ystrat Y, Gorwood P (2008). Agomelatine, an innovative pharmacological response to unmet needs. *J Psychopharmacol*. 22(7 Suppl):4-8. [PMID: 18753276].
- LeBlanc M, Beaulieu-Bonneau S, Mérette C, Savard J, Ivers H, Morin CM (2007). Psychological and health-related quality of life factors associated with insomnia in a population-based sample. *J Psychosom Res*. 63(2):157-66. [PMID: 17662752].
- LeBourgeois MK, Gianotti F, Cortesi F, Wolfson AR, Harsh J (2005). The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics*. 115(1 Suppl):257-65. [PMID: 15866860; PMCID: PMC3928632].
- Lee HJ, Rex KM, Nievergelt CM, Kelson JR, Kripke DF (2011). Delayed sleep phase syndrome is related to seasonal affective disorder. *J Affect Disord*. 133(3):573-9. [PMID: 21601293; PMCID: PMC3163003].
- Lee YJ, Lee JH, Moon JH & Park SY (2014). Overcoming hypoxic-resistance of tumor cells to TRAIL-induced apoptosis through melatonin. *Int J Mol Sci*. 15(7):11941-56. [PMID: 25000265].
- Leffler AS, Hansson P, Kosek E (2002). Somatosensory perception in a remote pain-free area and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from long-term trapezius myalgia. *Eur J Pain*. 6(2):149-59. [PMID: 11900475].
- Leja-Szpak A, Jaworek J, Pierzchalski P, Reiter RJ (2010). Melatonin induces pro-apoptotic signaling pathway in human pancreatic carcinoma cells (PANC-1). *J Pineal Res*. 49(3):248-55. [PMID: 20626591].
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007). Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 68:1723-32. [PMID: 18052566].
- Lemon MD, Strain JD, Hegg AM, Farver DK (2009). Indiplon in the management of insomnia. *Drug Des Devel Ther*. 21:131-42. [PMID: 19920929; PMCID: PMC2769245].
- Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM (2004). Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 63(11):2104-10. [PMID: 15596757].
- Lettieri CF, Lettieri CJ, Carter K (2011). Does home sleep testing impair continuous positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea? *Chest*. 139(4):849-54. [PMID: 21292757].
- Leu-Semenescu S, Nittur N, Golmard JL, Arnulf I (2014). Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review. *Sleep Med*. 15(6):681-7. [PMID: 24854887].
- Leufkens TR, Ramaekers JG, de Weerd AW, Riedel WJ & Vermeeren A (2014). Residual effects of zopiclone 7.5 mg on highway driving performance in insomnia patients and healthy controls: a placebo controlled crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 231(14):2785-98. [PMID: 24458443].
- Leufkens TR, Vermeeren A (2014). Zopiclone's residual effects on actual driving performance in a standardized test: a pooled analysis of age and sex effects in 4 placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 36(1):141-50. [PMID: 24360801].
- Leung AT, Imagawa T & Campbell KP (1987). Structural characterization of the 1,4-dihydropyridine receptor of the voltage-dependent Ca²⁺ channel from rabbit skeletal muscle. Evidence for two distinct high molecular weight subunits. *J Biol Chem*. 262(17):7943-6. [PMID: 2439496].
- Levin R, Fireman G (2002). Nightmare prevalence, nightmare distress, and self-reported psychological disturbance. *Sleep*. 25(2):205-12. [PMID: 11902430].
- Lieberman HR (1986). Behavior, sleep and melatonin. *J Neural Transm Suppl*. 21:233-41. [PMID: 3462333].
- Lieberman HR, Garfield G, Waldhauser F, Lynch HJ & Wurtman RJ (1985). Possible behavioral consequences of light-induced changes in melatonin availability. *Ann N Y Acad Sci*. 453:242-52. [PMID: 3865584].
- Lieberman JA (2007). Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 9(1):25-31. [PMID: 17599165; PMCID: PMC1894851].
- Lin XL, Tang SY (2013). Sodium valproate may be a treatment for sleep bruxism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 23(9):636-7. [PMID: 24168714].
- Lissoni P, Vigore L, Rescaldani R, et al (1995). Neuroimmunotherapy with low-dose subcutaneous interleukin-2 plus melatonin in AIDS patients with CD4 cell number below 200/mm³: a biological phase-II study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 9(4):155-58. [PMID: 8844341].
- Littner MR, Kushida C, Anderson WM, et al (2004). Practice parameters for the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep*. 27:557-9. [PMID: 15164914].
- Littner MR, Kushida C, Wise M, et al (2005). Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 28(1):113-21. [PMID: 15700727].
- Liu J, Hay J, Faught BE (2013). The Association of Sleep Disorder, Obesity Status, and Diabetes Mellitus among US Adults—The NHANES 2009-2010 Survey Results. *Int J Endocrinol*. 2013:234129. [PMID: 23956743].
- Liu RJ, van den Pol AN & Aghajanian GK (2002). Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions. *J Neurosci*. 22(21):9453-4. [PMID: 12417670].
- Llovar S, Zelger D, Castrillon E, et al (2014). Biofeedback for treatment of awake and sleep bruxism in adults: systematic review protocol. *Syst Rev*. 3(1):42. [PMID: 24886985; PMCID: PMC4028105].
- Lobbezoo F, Ahlberg J, Glaros AG, et al (2013). Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 40(1):2-4. [PMID: 23121262].
- Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J (1997). Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms*. 12(1):16-25. [PMID: 9104687].
- Lodenkemper T, Lockley SW, Kalesias J, Kithares SV (2011). Chronobiology of epilepsy: diagnostics and therapeutic implications of chrono-epileptology. *J Clin Neurophysiol*. 28(2):146-53. [PMID: 21399517].
- Lopez R, Jaussent I, Scholz S, Bayard S, Montplaisir J, Dauvilliers Y (2013). Functional impairment in adult sleepwalkers: a case-control study. *Sleep*. 36(3):345-51. [PMID: 23450499; PMCID: PMC3571741].

Bibliografía

- Lovenberg W, Jequier E & Sjoerdsma A (1967). Tryptophan hydroxylation: measurement in pineal gland, brainstem, and carcinoma tumor. *Science*. 155(3759):217-19. [PMID: 6015530].
- Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB (2006). A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature*. 441(1093):589-94. [PMID: 16688184].
- Luan B, Goodarzi MO, Phillips NG, et al (2014). Leptin-Mediated Increases in Catecholamine Signaling Reduce Adipose Tissue Inflammation via Activation of Macrophage HDAC4. *Cell Metab*. 19(6):1058-65. [PMID: 24768298].
- Luca A, Luca M, Calandra C (2013). Sleep disorders and depression: brief review of the literatura, case report, and nonpharmacological interventions for depression. *Clin Interv Aging*. 8:1033-9. [PMID: 24019746; PMCID: PMC3760296].
- Lugaresi E, Montagna P, Tinuper P, et al (1998a). Endozepine stupor. Recurring stupor linked to endozepine-4 accumulation. *Brain*. 121(Pt. 1):127-33. [PMID: 9549493].
- Lugaresi E, Tabler I, Gambetti P, Montagna P (1998). The pathophysiology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol*. 1998 8(3):521-6. [PMID: 9669702].
- Luigetti M, Del Grande A, Testani E, et al (2013). Restless legs syndrome in different types of demyelinating neuropathies: a single-center pilot study. *J Clin Sleep Med*. 9(9):945-9. [PMID: 23997707; PMCID: PMC3746722].
- Luo JJ, Truant AL, Kong Q, Zou W-Q (2012). Sporadic fatal insomnia with clinical, laboratory, and genetic findings. *J Clin Neurosci*. 19(8):1188-92. [PMID: 22717776].
- Luppi PH, Gervasoni D, Verret L, et al (2006). Paradoxical (REM) sleep genesis: the switch from an aminergic-cholinergic to a GABAergic-glutamatergic hypothesis. *J Physiol Paris*. 100(5-6):271-83. [PMID: 17689057].
- Lusardi P, Piazza E, Fogari R (2000). Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study. *Br J Clin Pharmacol*. 49(5):423-27. [PMCID: PMC2014953].
- Lydiard RB, Lankford DA, Seiden DJ, Landin R, Farber R & Walsh JK (2006). Efficacy and tolerability of modified-release indiplon in elderly patients with chronic insomnia: results of a 2-week double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2(3):309-15. [PMID: 17561543].
- Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE (2010). Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 13(2):229-41. [PMID: 19737439].
- Lyrice side effects center <http://www.rxlist.com/lyrice-side-effects-drug-center.htm> (revisado el 5 Jun 2014).
- Lyseng-Williamson KA & Siddiqui MA (2008). Pregabalin: a review of its use in fibromyalgia. *Drugs*. 68:2205-23. [PMID: 18840008].
- Mackiewicz M, Paigen B, Naidoo N, Pack AI (2008). Analysis of the QTL for sleep homeostasis in mice: *Homer1a* is a likely candidate. *Physiol Genomics*. 33(1):91-9. [PMID: 18171722].
- Macado RM, Kolke MK (2014). Circadian rhythm, sleep pattern, and metabolic consequences: an overview on cardiovascular risk factors. *Harm Mol Biol Clin Invest*. 18(1):47-52. [PMID: 25390000].
- Madan A, Fisher A, Jin L, Chapman D & Bozigan HP (2007). In vitro metabolism of indiplon and an assessment of its drug interaction potential. *Xenobiotica*. 37(7):736-52. [PMID: 17620220].
- Maestroni GJ & Conti A (1989). Beta-endorphin and dynorphin mimic the circadian immunoenhancing and anti-stress effects of melatonin. *Int J Immunopharmacol*. 11(4):333-40. [PMID: 2570759].
- Maestroni GJ, Conti A, Pierpoli W (1986). Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J Neuroimmunol*. 13(1):19-30. [PMID: 2944914].
- Maestroni GJM & Conti A (1993). Melatonin and the immune system. In: Touitou Y, Arendt J, Pevet P, eds. *Melatonin and the Pineal Gland from Basic science to Clinical Application*. New York, NY: Elsevier; 1993:295-302.
- Mahowald MW (2012). Narcolepsy and other causes of hypersomnia. *Continuum*, *Sleep Disorders*, AAN. 8(6):51-62.
- Mahowald MW, Ettinger MG (1990). Things that go bump in the night: the parasomnias revisited. *J Clin Neurophysiol*. 7(1):119-43. [PMID: 2406282].
- Mahowald MW, Schenck CH (2005). Non-rapid eye movement sleep parasomnias. *Neurol Clin*. 23(4):1077-106. [PMID: 16243617].
- Mahowald MW, Bundlie SR, Hurwitz TD, Schenck CH (1990). Sleep violence-forensic science implications: polygraphic and video documentation. *J Forensic Sci*. 35(2):413-32. [PMID: 2329333].
- Mahowald MW, Schenck CH, Goldner M, Bachelder V, Cramer-Bornemann M (2003). Parasomnia pseudo-suicide. *J Forensic Sci*. 48(5):1158-62. [PMID: 14535686].
- Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH (2004). Parasomnias. *Semin Neurol*. 24(3):283-92. [PMID: 15449221].
- Mahowald MW, Schenck CH, Cramer-Bornemann MA (2005). Sleep-related violence. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 5(2):153-8. [PMID: 15743554].
- Mackay DL, Blumberg JB (2006). A review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L). *Phytother Res*. 20(7):519-30. [PMID: 16628544].
- Mailherbe P, Borroni E, Pinard E, Wettstein JG & Knoflach F (2009). Biochemical and electrophysiological characterization of almorexant, a dual orexin 1 receptor (OX1)/orexin 2 receptor (OX2) antagonist: comparison with selective OX1 and OX2 antagonists. *Mol Pharmacol*. 76(3):618-31. [PMID: 19542319].
- Malhotra S, Kushida CA (2013). Primary hypersomnias of central origin. *Continuum (Minneapolis)*. 19(1 Sleep Disorders):67-85. [PMID: 23385695].
- Mallon L, Broman JE, Hetta J (2000). Relationship between insomnia, depression, and mortality: a 12-year follow-up of older adults in the community. *Int Psychogeriatr*. 12(3):295-306. [PMID: 11081951].
- Mallon L, Broman JE, Hetta J (2009). Is usage of hypnotics associated with mortality? *Sleep Med*. 10(3):279-86. [PMID: 19269892].
- Malow BA, Bowes FJ, Lin X. (1997). Predictors of sleepiness in epilepsy patients. *Sleep*. 20(12):1105-10. [PMID: 9493919].
- Mamelak M, Csima A, Price V (1985). Effects of quazepam and triazolam on the sleep of chronic insomniacs: a comparative 25-night sleep laboratory study. *Clinical Neuropharmacology*. B Suppl 1:563-73. [PMID: 3837688].
- Man GC, Wong JH, Wang WW, et al (2011). Abnormal melatonin receptor 1B expression in osteoblasts from girls with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pineal Res*. 50(4):395-402. [PMID: 21480980].
- Manford M, Andermann F (1998). Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain*. 121(Pt. 10):1819-40. [PMID: 9798740].
- Mangin IK, Sherry BD, Yin J & Fleitz FJ (2012). Enantioselective synthesis of a dual orexin receptor antagonist. *Org Lett*. 14(13):3458-61. [PMID: 22725839].
- Manjunath NK, Telles S (2005). Influence of yoga and Ayurveda on self-rated sleep in a geriatric population. *Indian J Med Res*. 121(5):683-90. [PMID: 15937373].
- Mauri et al, 1993 (17) Mauri MC, Gianetti S, Pugnelli L, Altamura AC (1993). Quazepam versus triazolam in patients with sleep disorders: a double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Res*. 13(3):173-7. [PMID: 7901174].
- Marcus CL (2006). The toll of poverty: no respite even in sleep. *J Pediatr*. 149:293-4. [PMID: 16939735].
- Maret S, Franken P, Dauvilliers Y, Ghyselinck NB, Chambon P, Tafti M (2005). Retinoic acid signaling affects cortical synchrony during sleep. *Science*. 310(5745):111-3. [PMID: 16210540].
- Maret S, Dorsaz S, Gurcel L, et al (2007). *Homer1a* is a core brain molecular correlate of sleep loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 104(50):20090-5. [PMID: 18077435; PMCID: PMC2148427].
- Mariotti M, Ongini E (1983). Differential effects of benzodiazepines on EEG activity and hypnogenic mechanisms of the brain stem in cats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 264(2):203-19. [PMID: 6139096].
- Maroo N, Hazra A, Das T (2013). Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 45(1):34-9. [PMID: 23543804; PMCID: PMC3608291].
- Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Anisau D (2014). Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISA T longitudinal study. *Occup Environ Med*. pii: oemed-2013-101993. [PMID: 25367246].
- Marshall NS, Yee BJ, Desai AV, et al (2008). Two randomized placebo-controlled trials to evaluate the efficacy and tolerability of mirtazapine for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 31(6):824-831. [PMID: 18548827].
- Martin López M & Navarro JF (2009). Papel de las sub-unidades alfa del receptor GABA en la regulación de la conducta agresiva. *Psic Biol*. 16(4):167-174.

Bibliografía

- Martínez S, Guilleminault C (2004). Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. *Dev Med Child Neurol* 46:765-70. [PMID: 15540638].
- Martínez-Mir MI, Pollard H, Moraou J, et al (1990). Three histamine receptors (H1, H2 and H3) visualized in the brain of human and non-human primates. *Brain Res* 526(2):322-7. [PMID: 1979518].
- Martínez-Salio A, Soler-Algarra S, Calvo-García I, Sánchez-Martín M (2007). Nocturnal sleep related eating disorder that responds to topiramate. *Rev Neurol* 45(5):276-9. [PMID: 17876738].
- Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, et al (2010). Pregabalin, tiapride and Lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-center, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction* 105(2):288-99. [PMID: 20078487].
- Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, et al (2012). Effect of pregabalin add-on treatment on seizure control, quality of life, and anxiety in patients with brain tumor-related epilepsy: a pilot study. *Epileptic Disord* 14(4):388-97. [PMID: 23248037].
- Mason M, Welsh EJ & Smith I (2013). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD003002. [PMID: 23728641].
- Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al (2013). PRECISE – pregabalin in addition to usual care for sciatica: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:213. [PMID: 23845078; PMCID: PMC3711833].
- Mattila ME, Mattila MJ & Nuotto E (1992). Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* 70(4):286-9. [PMID: 1351673].
- Mattoo SK, Mahajan S, Sarkar S & Nebhinani N (2013). PLMD-like nocturnal movements with mirtazapine. *Gen Hosp Psychiatry* 35(5):576.e7-8. [PMID: 23273829].
- Maurer VO, Rizzi M, Bianchetti MG, Romelli GP (2010). Benign Neonatal Sleep Myoclonus: A Review of the Literature. *Pediatrics* 125:e919-24. [PMID: 20351003].
- Maurizi CP (1984). Disorder of the pineal gland associated with depression, peptic ulcers, and sexual dysfunction. *South Med J* 77(12):1516-8. [PMID: 6390695].
- Mahyar A, Ayazi P, Dalirani R, et al (2014). Melatonin's effect in febrile seizures and epilepsy. *Iran J Child Neurol* 8(3):24-9. [PMCID: PMC4135277].
- Mayo Clinic Drugs <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/melatonin/evidence/hrb-20059770> Revisado el 22 Jun 2014
- Mayos Pérez M (2008). Estrategias diagnósticas en el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS). *Medicina Respiratoria* 1(2):21-9.
- McBeth J, Jones K (2007). Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(3):403-425. [PMID: 17602991].
- McCarley RW (2007). Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med* 8(4):302-30. [PMID: 17468046].
- McCarter SJ, St Louis EK, Boeve BF (2012). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia as an early manifestation of degenerative neurological disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12(2):182-92. [PMID: 22328094; PMCID: PMC3656587].
- McCleery J, Cohen DA & Sharpley AL (2014). Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD009178. [PMID: 24659320].
- McClung CA (2013). How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biol Psychiatry* 74(4):242-9. [PMID: 23558300; PMCID: PMC3725187].
- McCrae CS, Ross A, Stripling A & Dautovich ND (2007). Eszopiclone for late-life insomnia. *Clin Interv Aging* 2(3):313-326. [PMID: 18044182; PMCID: PMC2685268].
- McCurry SM, Gibbons LE, Lagsdon RG, Vitiello MV, Teri L (2005). Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 53:793-802.
- McGeer PL, McGeer EG (1981). Amino Acid Neurotransmitters, in *Basic Neurochemistry* third edition, edited by George Siegel, Wayne Albers, Bernard Agranoff, Robert Katzman, Boston, Little, Brown and Company. 233-246.
- McGivern JG (2007). Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3(1):69-85 [PMID: 19300539; PMCID: PMC2654521].
- McIntyre IM, Judd FK, Marriatt PM, Burrows GD & Norman TR (1989). Plasma melatonin levels in affective states. *Int J Clin Pharmacol Res* 9(2):159-64. [PMID: 2714920].
- McIsaac WM & Page IH (1959). The metabolism of serotonin [5-hydroxytryptamine]. *J Biol Chem* 234(4):858-864. [PMID: 13654278].
- McNicholas WT, Bassetti CL (2013). Sleep and breathing disorders: a multidisciplinary approach. *Eur Respir Rev* 22(129):197-8. [PMID: 23997044].
- Medscape (2014). www.medscape.com (revisado el 19 May 2014).
- MedLine Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/940.html> Revisado el 20 Jun 2014
- Mehra R (2014). Sleep Apnea ABCs: Airway, Breathing, Circulation. *Clev Clin J Med* 81(8).
- Melton ST, Wood JM & Kirkwood CK (2005). Eszopiclone for insomnia. *Ann Pharmacother* 39(10):1659-1666. [PMID: 16131537].
- Mendels J (1994). Evaluation of the safety and efficacy of quazepam for the treatment of insomnia in psychiatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 55(2):60-65. [PMID: 7915708].
- Mendelson WB, Jain B (1995). An assessment of short-acting hypnotics. *Drug Saf* 13(4):257-70. [PMID: 8573298].
- Menzin J, Lang KM, Levy P & Levy E (2001). A general model of the effects of sleep medications on the risk and cost of motor vehicle accidents and its application to France. *Pharmacoeconomics* 19(1):69-78. [PMID: 11252547].
- Merikanto I, Lahti T, Kronholm E, et al (2013). Evening types are prone to depression. *Chronobiol Int* 30(5):719-25. [PMID: 23688117].
- Merlino G, Serafini A, Dolso P, Canesin R, Valente M, Gigli GL (2008). Association of body Rolling, leg Rolling, and rhythmic feet movements in a young adult: A video-polysomnographic study performed before and after one night of clonazepam. *Mov Disord* 23(4):602-7. [PMID: 18175344].
- Merlo J, Hedblad B, Ogren M, et al (1996). Increased risk of ischaemic heart disease mortality in elderly men using anxiolytics-hypnotics and analgesics. Results of the 10-year follow-up of the prospective population study "Men born in 1924", Malmo, Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 49(4):261-5. [PMID: 8857070].
- Metz-Lutz MN, Filippini M (2006). Neurophysiological finding in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 47(Suppl. 2):71-5. [PMID: 17105467].
- Mets MA, van Deventer KR, Olivier B & Verster JC (2010). Critical appraisal of ramelteon in the treatment of insomnia. *Nat Sci Sleep* 2:257-66. [PMCID: PMC3630951].
- Mevissen M & Ebert U (1998). Anticonvulsant effects of melatonin in amygdala-kindled rats. *Neurosci Lett* 257(1):13-6. [PMID: 9857954].
- Meyer P, Pache M, Loeffler KU, et al (2002). Melatonin MT-1-receptor immunoreactivity in the human eye. *Br J Ophthalmol* 86(9):1053-1057. [PMCID: PMC17711283].
- Middleton B, Arendt J, Stone BM (1996). Human circadian rhythms in constant dim light (8 lux) with knowledge of clock time. *J Sleep Res* 5(2):69-76. [PMID: 8795806].
- Mieda M, Sakurai T (2013). Orexin [hypocretin] receptor agonists and antagonists for treatment of sleep disorders. Rationales for development and current status. *CNS Drugs* 27(2):83-90. [PMID: 23359095].
- Migliis MG, Guilleminault C (2014). Kleine-Levin syndrome: a review. *Nat Sci Sleep* 6:19-26. eCollection 2014. Review. [PMID: 24470783; PMCID: PMC3901778].
- Mignorance L, Friesland M, Coto-Llerana M, et al (2014). Selective inhibition of hepatitis C virus infection by hydroxyzine and benzotropin. *Antimicrob Agents Chemother* 58(6):3451-60. [PMID: 24709263].
- Mignot E (2008). Why we sleep: the temporal organization of recovery. *PLoS Biol* 6(4):e106. [PMCID: PMC2689703].
- Mignot E, Nishino S (2005). Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep* 28(6):754-63. [PMID: 16477963].
- Mignot E, Takahashi JS (2007). A circadian sleep disorder reveals a complex clock. *Cell* 128(1):22-3. [PMID: 17218251; PMCID: PMC3758472].
- Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al (2002a). The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch Neurol* 59(10):1553-62. [PMID: 12374492].
- Mignot E, Taheri S, Nishino S (2002b). Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 5 Suppl:1071-5. [PMID: 12403989].
- Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM (2005). Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron* 46:787-9.
- Millon MJ, Gobert A, Lejeune F, et al (2003). The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine

Bibliografía

- 2C receptors, blockade of which enhances the activity of fronto cortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther.* 306(3):954-964. [PMID: 12750432].
- Millar WJ (1991). A trend to a healthier life-style. *Health Rep.* 3:363-70. [PMID: 181873].
- Millman RP, Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults, AAP Committee on Adolescence (2005). Excessive Sleepiness in Adolescents and Young Adults: Causes, Consequences, and Treatment Strategies. *Pediatrics* 115(6):1774-86. [PMID: 15930245].
- Mindell JA, Owens JA (2003). *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams, Wilkins.
- Mirmiran M, Moas YG, Ariagno RL (2003). Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 7(4):321-34. [PMID: 14505599].
- Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S (2013). *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 150(3):791-804. [PMID: 24140586].
- Mistri NH, Jangid AG, Pudoge A & Shrivastav P (2008). HPLC-ESI-MS/MS validated method for simultaneous quantification of zopiclone and its metabolites, N-desmethyl zopiclone and zopiclone-N-oxide in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 864(1-2):137-148. [PMID: 18313371].
- Mitchell HA & Weinschenker D (2009). Good nights and good luck: Norepinephrine in sleep pharmacology. *Biochem Pharmacol.* 79(6):801-9. [PMID: 19833104; PMCID: PMC2812689].
- Miura M, Otani K, Ohkubo T (2005). Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the formation of 4-hydroxyestazolam from estazolam. *Xenobiotica.* 35(5):455-65. [PMID: 16012077].
- Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, et al (2008). Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nat Genet.* 40(11):1324-28. [PMID: 18820697].
- Miyamoto A, Fukuda I, Tanaka H, Oka R, Araki A & Cho K (2013). [Treatment with ramelteon for sleep disturbance in severely disabled children and young adults]. No To Hottatsu. 45(6):440-4. [Article in Japanese]. [PMID: 24313003]. Abstract.
- Miyamoto M (2009). Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther.* 15(1):32-51. [PMID: 19228178] [PMCID: PMC2871175].
- Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, et al (2005). CSF iron, ferritin and transferin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 14:43-7.
- Maldofsky H, Gilbert R, Lue FA, MacLean AW (1995). Sleep-related violence. *Sleep.* 18(9):731-9. [PMID: 8638065].
- Mähler H (2006). GABA A receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res.* 326(2):505-516. [PMID: 16937111].
- Maloney I, Breen EG, El-Hassan H & Kelly BD (2007). Extreme agitation occurring with zopiclone. *Ir Med J.* 100(6):511. [PMID: 17668690].
- Manchesky TC, Billings BJ & Phillips R (1986). Zopiclone: a new non-benzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin Ther.* 8(3):283-291. [PMID: 3521857].
- Montagna P (1999). Fatal familial insomnia: clinical, laboratory and pathological features. *Rev Neurol.* 29(11):1006-9. [PMID: 10637858].
- Montagna P (2005). Fatal familial insomnia: a model disease in sleep physiopathology. *Sleep Med Rev.* 9(5):339-53. [PMID: 16109494].
- Montagna P, Cortelli P, Tinuper P, et al (1994). Fatal familial insomnia. Fatal Familial Insomnia: Inherited Prion Disease, Sleep and the Thalamus. In: Gulleminault C, Montagna P, Lugaresi E, Gambetti P, editors. New York, NY: Raven Press; 1994. pp. 1-14.
- Montagna P, Cortelli P, Avoni P, et al (1998). Clinical features of fatal familial insomnia: phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene. *Brain Pathol.* 8(3):515-20. [PMID: 9669701].
- Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E (2003). Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol.* 2(3):167-76. [PMID: 12849238].
- Montagna P, Provini F, Vetrugno R (2006). Propriospinal myoclonus at sleep onset. *Neurophysiol Clin.* 36(5-6):351-5. [PMID: 17336781].
- Manti JM & Pandi-Perumal SR (2007). Eszopiclone: its use in the treatment of insomnia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 3(4):441-453. [PMID: 19300573; PMCID: PMC2655082].
- Moore CB & Slopes TD (2002). Melatonin can produce immunoenhancement in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) without prior immunosuppression. *Gen Comp Endocrinol.* 192(2):122-126. [PMID: 12441122].
- Moore RY (1973). Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study. *Brain Res.* 49(2):403-9. [PMID: 4124397].
- Moore RY, Eichler VB (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 42(1):201-6. [PMID: 5047187].
- Moradey-Romero C & Fass R (2014). New therapies for non-cardiac chest pain. *Curr Gastroenterol Rep.* 16(6):390. [PMID: 24743955].
- Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al (2006). Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American academy of sleep medicine report. *Sleep.* 29(11):1415-9. [PMID: 17162987].
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al (2007a). Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 30(12):1705-11. Erratum In: *Sleep.* 2008 Feb 1; 31(2): table of contents. [PMID: 18246980; PMCID: PMC2276123].
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al (2007b). Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep.* 30(11):1445-59. [PMID: 18041479; PMCID: PMC2082098].
- Mori W, Aoyama H & Mori N (1984). Melatonin protects rats from injurious effects of a glucocorticoid dexamethasone. *Jpn J Exp Med.* 54(6):255-261. [PMID: 6535854].
- Morichi R, Pepeu G (1978). A study of the potentiation of morphine antinociception by hydroxyzine in the rat (proceedings). *Br J Pharmacol.* 62(3):391P-392P. [PMID: 638325; PMCID: PMC1668217].
- Morillas-Arques P, Rodríguez-López CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F & Calandre EP (2010). Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 11:204. [PMID: 20831796; PMCID: PMC2945951].
- Morin AK (2006). Strategies for treating chronic insomnia. *Am J Manag Care.* 12(8 Suppl):S230-45 [PMID: 16686593].
- Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM (1994). Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry.* 151:1172-80.
- Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC & Wooten V (2005). Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep.* 28:1465-71. [PMID: 16335333].
- Morin CM, Kwentus JA (1988). Behavioral and pharmacological treatments for insomnia. *Ann Behav Med.* 10:91-100.
- Morin CM, Rodrigue S, Ivers H (2003). Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosom Med.* 65(2):259-67. [PMID: 12651993].
- Morin LP, Stedholme KM (2014). Light pulse duration differentially regulates mouse locomotor suppression and phase shifts. *J Biol Rhythms.* 29(5):346-54. [PMID: 25231948].
- Morris HV, Dawson GR, Reynolds DS, Atack JR & Stephens DN (2006). Both alpha2 and alpha3 GABAA receptor subtypes mediate the anxiolytic properties of benzodiazepine site ligands in the conditioned emotional response paradigm. *Eur J Neurosci.* 23(9):2495-2504. [PMID: 16706856].
- Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, et al (2011). Influence of oral and craniofacial dimension on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 139(6):1331-9. [PMID: 21292761].
- Motta E, Czuczwar SJ, Ostrowska Z, et al (2014). Circadian profile in salivary melatonin secretion and its concentration after epileptic seizure in patients with drug-resistant epilepsy - preliminary report. *Pharmacol Rep.* 66(3):492-498. [PMID: 24905529].
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al (1995). Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 38(7):926-38. [PMID: 7612042].
- MSSSI (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad) 2014. Informe de utilización de medicamentos U/HAY/V1/17012014: Utilización de medicamentos en España durante el periodo 2000-2012. Fecha de publicación 27 Ene 2014. http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf (revisado el 10 may 2014).
- Müller FO, Van Dyk M, Hundt HK, et al (1987). Pharmacokinetics of temazepam after day-time and night-time oral administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 33(2): 211-4. [PMID: 2891534].
- Mukherjee SB, Gupta Y, Aneja S (2014). Study of television viewing habits in children. *Indian J Pediatr.* 81(11):1221-4. [PMID: 24682808].

- MBD5 haploinsufficiency is associated with sleep disturbance and disrupts circadian pathways common to Smith-Magenis and fragile-X syndromes. *Eur J Hum Genet.* 23(6):781-9. [PMID: 25271084].
- Murphy NG & Masher L (2008). Severe myoclonus from pregabalin (Lyrica) due to chronic renal insufficiency. *Clin Toxicol (Phila).* 46:594.
- Murtagh DR, Greenwood KM (1995). Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* 63(1):79-89. [PMID: 7896994].
- Mustian KM, Sprond LK, Janelsin M, et al (2013). Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol.* 31(26):3233-41. [PMID: 23940231; PMCID: PMC3757292].
- Muzet A (2007). Environmental noise, sleep and health. *Sleep Med Rev.* 11(2):135-42. [PMID: 17317241].
- Nakanishi N, Nishina K, Yoshida H, et al (2002). Hours of work and the risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes mellitus in Japanese male office workers. *Occup Environ Med.* 58(9):569-74. [PMID: 11511743; PMCID: PMC1740182].
- National Sleep Foundation. (2004) Sleep in America Poll. Summary of findings. Disponible en: <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/FINAL%20SOP%202004.pdf>.
- Navarro JF, Burón E & Martín-López M (2006). Anxiolytic-like activity of SB-205384 in the elevated plus-maze test in mice. *Psicothema.* 18(1):100-4. [PMID: 17296016].
- Out of synch with society: an update on delayed sleep phase disorder. *Curr Opin Pulm Med.* 20(6):581-7. [PMID: 21160887].
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 131(7):485-91. [PMID: 10507956].
- Neubauer DN (2010). Almorexant, a dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Curr Opin Investig Drugs.* 11(1):101-10. [PMID: 20047164].
- Nevéus T, von Gantard A, Hoebcke P, et al (2006). The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 176(1):314-24. [PMID: 16753432].
- Nevéus T, Eggert P, Evans J, et al (2008). Evaluation and treatment of monosymptomatic enuresis – a standardization document from the International Children's Continence Society (ICCS). (Texto completo disponible en http://www.i-c-c-s.org/pdfs/mne_document.pdf)
- Nicholson AN & Stone BM (1982). Zopiclone: sleep and performance studies in healthy man. *Int Pharmacopsychiatry.* 17(Suppl. 2):92-7. [PMID: 7188378].
- Nigro CA (2013). Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño: Polisomnografía o poligrafía respiratoria. *Rev Am Med Resp.* 1:2-3.
- Nikaido AM, Ellinwood Jr EH (1987). Comparison of the effects of quazepam and triazolam on cognitive-neuromotor performance. *Psychopharmacology (Berl).* 92:459-64. [PMID: 2888152].
- Nilsson GH, Kugelberg FC, Kronstrand R & Ahlner J (2010). Stability test of zopiclone in whole blood. *Forensic Sci Int.* 200(1-3):130-135. [PMID: 20434282].
- Nishino S, Kanbayashi T (2005). Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev.* 9(4):269-310. [PMID: 16006155].
- Nishino S, Tafti M, Reid MS, et al (1995). Muscle atonia is triggered by cholinergic stimulation of the basal forebrain: implication for the pathophysiology of canine narcolepsy. *J Neurosci.* 16(7 Pt. 1):4806-14. [PMID: 7623112].
- Nishino S, De Guzmán C, et al (2012). Neurochemistry and biomarkers of narcolepsy and other primary and secondary hypersomnias. *Sleep Med Clin.* 7(2):233-48.
- Nishiyama K, Nishikawa H, Kato K, Miyamoto M, Tsukamoto T & Hirai K (2014). Pharmacological characterization of M-II, the major human metabolite of ramelteon. *Pharmacology.* 93(3-4):197-201. [PMID: 24923230].
- Nofzinger EA (2005). Functional neuroimaging of sleep. *Semin Neurol.* 25(1):9-18. [PMID: 15798933].
- Nofzinger EA, Busse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry.* 161(11):2126-8. [PMID: 15514418].
- Nomura T, Kawase S, Watanabe Y & Nakashima K (2013). Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Intern Med.* 52(18):2123-2126. [PMID: 24042525].
- Nordlander NB (1953). Therapy in restless legs. *Acta Med Scand.* 145(6):453-7. [PMID: 13079659].
- Norris ER, Burke K, Carrell JR, et al (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord.* 144(1-2):141-147. [PMID: 22963894].
- Noveck RJ, La Nasa JA (1982). A single dose, double-blind comparison of the hypnotic activity of quazepam with placebo in pre-surgical patients. *Clin Res.* 30: 819A.
- Nowfar S, Teplitzky SR, Melancon K, et al (2002). Tumor prevention by 9-cis-retinoic acid in the N-nitroso-N-methylurea model of mammary carcinogenesis is potentiated by the pineal hormone melatonin. *Breast Cancer Res Treat.* 72(1):33-43. [PMID: 12004806].
- Nutt D (2006). GABA_A Receptors: Subtypes, Regional Distribution, and Function. *J Clin Sleep Med.* 2(2):S7-S11. [PMID: 17557501].
- Nutt D, Mandel F, Baldinetti F (2009). Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol.* 23(8):867-73. [PMID: 18635690].
- Nutt DJ, Stahl SM (2010). Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABA_A receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol.* 24(11):1601-12. [PMID: 19942638].
- Nylén L, Voss M, Floderus B (2001). Mortality among women and men relative to unemployment, part time work, overtime work, and extra work: a study based on data from the Swedish twin registry. *Occup Environ Med.* 58(1):52-7. [PMID: 11119635; PMCID: PMC1740025].
- Obach RS & Ryder TF (2010). Metabolism of ramelteon in human liver microsomes and correlation with the effect of fluvoxamine on ramelteon pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos.* 38(8):1381-1391. [PMID: 20478852].
- Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N (2014). Light exposure at night is associated with subclinical carotid atherosclerosis in the general elderly population: The HEIJO-KYO cohort. *Chronobiol Int.* 32(3):310-7 [PMID: 25357212].
- Odagaki Y, Toyoshima R & Yamauchi T (2005). Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT_{1A} receptors assessed by [^{35S}]GTPγS binding. *J Psychopharmacol.* 19(3):235-41. [PMID: 15888508].
- Ohayon MM (2000). Prevalence of hallucinations and their pathological associations in the general population. *Psychiatry Res.* 97(2-3):153-64. [PMID: 11166087].
- Ohayon MM (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 6(2):97-111. [PMID: 12531146].
- Ohayon MM, Ferini-Strambi L, Piazza G, Smirne S, Castronovo V (2005). Frequency of narcolepsy symptoms and other sleep disorders in narcoleptic patients and their first-degree relatives. *J Sleep Res.* 14(4):437-45. [PMID: 16364145].
- Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, et al (1997). An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the SLEEP-EVAL system. *Sleep.* 20:1086-92. [PMID: 9493916].
- Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG (1999). Night terrors, sleepwalking, and confusional arousals in the general population: their frequency and relationship to other sleep and mental disorders. *J Clin Psychiatry.* 60(4):268-76. [PMID: 10221293].
- Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV (2012). Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 16(4):283-95. [PMID: 21795081; PMCID: PMC3204316].
- Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, Guilleminault C (1996). Hypnagogic and hypnopompic hallucinations: pathological phenomena? *Br J Psychiatry.* 169(4):459-67. [PMID: 8894197].
- Ohayon MM, Priest RG, Zulley J, Smirne S (2000a). The place of confusional arousals in sleep and mental disorders: findings in a general population sample of 13057 subjects. *J Nerv Ment Dis.* 188(6):340-8. [PMID: 10890342].
- Ohayon MM, Reynolds CF 3rd (2009). Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Med.* 10(9):952-60. [PMID: 19748312; PMCID: PMC3715324].
- Ohayon MM, Roberts RE, Zulley J, Smirne S, Priest RG (2000b). Prevalence and patterns of problematic sleep among older adolescents. *J Am Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000, 39(12):1549-56. [PMID: 11128333].

Bibliografía

- Ohayon MM, Roth T (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 37(1):9-15. [PMID: 12482465].
- Ohayon MM, Schenck CH (2010). Violent behavior during sleep: prevalence, comorbidity and consequences. *Sleep Med.* 11(9):941-6. [PMID: 20817553].
- Ohayon MM, Shapiro CM (2000). Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Comprehensive Psychiatry.* 41:469-78. [PMID: 11086154].
- Ohta T, Murao K, Miyake K & Takemoto K (2013). Melatonin receptor agonists for treating delirium in elderly patients with acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 22(7):1107-1110. [PMID: 23017429].
- Okoth JO, Kapaata R (1986). Trypanosome infection rates in *Glossina fuscipes fuscipes* Newst. in the Busoga sleeping sickness focus, Uganda. *Ann Trop Med Parasitol.* 80(4):459-61. [PMID: 3789847].
- Okun ML, Kravitz HM, Sowers MF, Maul DE, Buysse DJ, Hall M (2009). Psychometric evaluation of the Insomnia Symptom Questionnaire: a self-report measure to identify chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 5(1):41-51. [PMID: 19317380].
- Okura T, Higaki J (2014). Metabolic syndrome. *Nihon Rinsho.* 72(8):1424-8. [PMID: 25167747].
- Olcese J & Beesley S (2014). Clinical significance of melatonin receptors in the human myometrium. *Fertil Steril.* pii: S0015-0282(14)00566-4. [PMID: 25015556].
- Oleptro™ (trazodone hydrochloride) extended release tablets. P.T. 2011 Feb; 36(2):2-18. [PMID: 21431085; PMCID: PMC3059557].
- Oliva G; Drex C (1977). Bases farmacológicas de uso de benzodiazepinas en medicina perinatal. *Arch Fr Pediatr.* 34(1):74-89. [PMID: 851373].
- Olsen RW & Sieghart W (2009). GABA A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology.* 56(1):141-148. [PMID: 18760291; PMCID: PMC3525320].
- Olson EJ, Boeve BF, Silber MH (2000). Rapid eye movement sleep behavior disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain.* 123(Pt. 2):331-9. [PMID: 10648440].
- O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL (2000). Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 15(9):659-66. [PMID: 11029681].
- Ondo WG (2014). Restless legs syndrome: pathophysiology and treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 16(11):317. [PMID: 25238731].
- Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD (2000). Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord.* 15:154-8. [PMID: 10634257].
- Ongini E, Marliotti M, Mancía M (1982). Effects of a new benzodiazepine hypnotic (quazepam — SCH 16134) on EEG synchronization and sleep-inducing mechanisms in cats. *Neuropharmacology.* 21(5):405-12. [PMID: 7110529].
- Orellana Ayala, CE. Guías de higiene de sueño. UNEDgt, 2014, comunicación personal.
- Orestes P & Todorovic SM (2010). Are neuronal voltage-gated calcium channels valid cellular targets for general anesthetics? *Channels.* 4(6):518-22. [PMID: 21164281; PMCID: PMC3021099].
- Oswald I, Evans J (1985). On serious violence during sleep-walking. *Br J Psychiatry.* 147:688-91. [PMID: 3830330].
- Oulis P, Nakkas G & Masdrakis VG (2011). Pregabalin in zolpidem dependence and withdrawal. *Clin Neuropharmacol.* 34(2):90-91. [PMID: 21407000].
- Owens JA (2001). The practice of pediatric sleep medicine: results of a community survey. *Pediatrics.* 108(3):E51. [PMID: 11533369].
- Owens JA, Belon B, Moss P (2010). Impact of delaying school start time on adolescent sleep, mood, and behavior. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 164(7):608-14. [PMID: 20603459].
- Oxender DL & Christensen HN (1963). Evidence for two types of mediation of neutral and amino-acid transport in Ehrlich cells. *Nature.* 197:765-767. [PMID: 13940861].
- Oyiengo D, Louis M, Hott B, Bourjeily G (2014). Sleep disorders in pregnancy. *Clin Chest Med.* 35(3):571-587. [PMID: 25156772].
- Paine SJ, Fink J, Gander PH, Warman GR (2014). Identifying advanced and delayed sleep phase disorder in the general population: a national survey of New Zealand adults. *Chronobiol Int.* 31(5):627-36. [PMID: 25548144].
- Pakes GE, Brogden RN, Heel RC, et al. Triazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with insomnia. *Drugs.* 22(2):81-110. [PMID: 6114852].
- Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, et al (2004). Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med.* 169(12):1314-21. [PMID: 15070816].
- Panayiotopoulos CP (2010a). Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. In *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* Second edition. (pp. 275-325). London England. Springer Healthcare Ltd.
- Panayiotopoulos CP (2010b). Idiopathic generalized epilepsies. In *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment.* Second edition. (pp. 376-421). London England. Springer Healthcare Ltd.
- Pandi-Perumal SR, Spence DW, Verster JC, et al (2011). Pharmacotherapy of insomnia with ramelteon: safety, efficacy and clinical applications. *J Cent Nerv Syst Dis.* 3:51-65. doi: 10.4137/JCNSD.S1611. [PMID: 23861638].
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, et al (2009). Ramelteon: a review of its therapeutic potential in sleep disorders. *Adv Ther.* 26(6):613-626. [PMID: 19568703].
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, et al (2008). Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 85(3):335-353. [PMID: 18571301].
- Papantoniou K, Kogevinas M, Martín Sánchez V, et al (2014). 0058 Colorectal cancer risk and shift work in a population-based case-control study in Spain (MCC Spain). *Occup Environ Med.* 71(Suppl. 1):A5-A6. [PMID: 25018382].
- Paparrigopoulos T (2002). Melatonin response to ateno-lol administration in depression: indication of beta-adrenoreceptor dysfunction in a subtype of depression. *Acta Psychiatr Scand.* 106(6):440-445. [PMID: 12392487].
- Paradis CM, Friedman S, Hatch M (1997). Isolated sleep paralysis in African Americans with panic disorder. *Cultural Diversity and Mental Health.* 3:69-76. [PMID: 9231535].
- Parchi P, Petersen RB, Chen SG, et al (1998). Molecular pathology of fatal familial insomnia. *Brain Pathol.* 8(3):539-48. [PMID: 9669705].
- Parek PJ, Oldfield IV EC, Challapallisi V, Ware JC, Johnson DA (2014). Sleep disorders and inflammatory disease activity: Chicken or the egg? *Am J Gastroenterol.* (Epub ahead of print). [PMID: 25155226].
- Parish JM (2013). Genetic and immunologic aspects of sleep and sleep disorders. *Chest.* 143(5):1489-99. Review. [PMID: 23648914; PMCID: PMC3734884]. Erratum in: *Chest.* 2013 Aug; 144(2):721.
- Park JG, Olson EJ & Morgenthaler TI (2013). Impact of zaleplon on continuous positive airway pressure therapy compliance. *J Clin Sleep Med.* 9(5):439-444. [PMID: 23674934; PMCID: PMC3629317].
- Parry BL (2002). Jet lag: minimizing its effects with critically timed bright light and melatonin administration. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 4(5):463-466. [PMID: 12432956].
- Parsons MJ, Lester KJ, Barclay NL, Nolan PM, Eley TC, Gregory AM (2013). Replication of Genome-Wide Association Studies (GWAS) loci for sleep in the British G1219 cohort. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 162B(5):431-8. [PMID: 23780892].
- Pascual M, Estivill E (2008a). Indicaciones y métodos de exploración del sueño. www.jano.es.
- Pascual M, Estivill E (2008b). Indicaciones y nolaringolmétodos de exploración del sueño. *JANO* 21-27 de noviembre de 2008. No.1.717. www.jano.es.
- Passani MB, Lin JS, Hancock A, Crachet S & Blandina P (2004). The histamine H3 receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 25(12):618-25. [PMID: 15530639].
- Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G & Fellin R (2000). Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: the GIFA study. *Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano.* *J Clin Epidemiol.* 53(12):1222-9. [PMID: 11146268].
- Patel SR, Hu FB (2008). Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 16(3):643-53. [PMID: 18239586; PMCID: PMC2723045].
- Patil S, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL (2007). Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 132(1):325-37. [PMID: 17625094; PMCID: PMC2813513].
- Paulke A, Wunder C, Toennes SW (2014). Sleep self-intoxication and sleep driving as rare zolpidem-induced complex behavior. *Int J Leg Med.* 129(1):85-8. [PMID: 24770472].
- Pavel S, Goldstein R & Petrescu M (1980). Vasotocin, melatonin and narcolepsy: possible involvement of the pineal gland in its patho-

Bibliografía

- physiological mechanism. *Peptides*. 1(4):281-284. [PMID: 7301633].
- Pawlikowsky M, Winczyk K & Karasek M (2002). Oncostatic action of melatonin: facts and question marks. *Neuro Endocrinol Lett*. 23(Suppl. 1):24-29. [12019348].
- Pearson NJ, Johnson LL, Nahin RL (2006). Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 National Health Interview Survey data. *Arch Intern Med*. 166(16):1775-82. [PMID: 16983058].
- Pedrazzini B, Waldvogel S, Vaucher P, et al (2014). Prevalence of restless legs syndrome in female blood donors 1 week after blood donation. *Vox Sang*. 107(1):44-9. [PMID: 24329401].
- Pedroso JL, Bor-Seng-Shu E, Felicio AC, et al (2012). Severity of restless legs syndrome is inversely correlated with echogenicity of the substantia nigra in different neurodegenerative movement disorders. A preliminary observation. *J Neurol Sci*. 319:59-62. [PMID: 22632781].
- Peled N, Shorer Z, Peled E & Pillar G (2001). Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders. *Epilepsia*. 42(9):1208-1210. [PMID: 11580772].
- Pereira DS, Tufik S, Louzada FM, et al (2005). Association of the length polymorphism in the human Per3 gene with the delayed sleep-phase syndrome: does latitude have an influence upon it? *Sleep*. 28(1):29-32. [PMID: 15700718].
- Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guillon E, Rascol O, Montastruc AJ & French Association of Regional Pharmacovigilance Centers (2012). Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol*. 32(6):824-827. [PMID: 23131889].
- Pérez-Ortega G, Guevara-Fefer P, Chávez M, et al (2008). Sedative and anxiolytic efficacy of *Tilia americana* var *mexicana* inflorescences used traditionally by communities of State of Michoacan, Mexico. *J Ethnopharmacol*. 116(3):461-8. [PMID: 18242902].
- Pergalizzi Jr JV, Taylor Jr R, Raffa RB, Nalamachu S & Chopra M (2014). Fast-acting sublingual zolpidem for middle-of-the-night wakefulness. *Sleep Disorders*. Vol. 2014, Article ID 527109, 9 pages. [PMID: 24649369; PMCID: PMC3932650].
- Perlis M, Jungquist C, Smith M, Posner D. Cognitive behavioral treatment of insomnia: A session-by-session guide. 2008.
- Perogramvros L, Dang-Vu TT, Deseilles M, Shwartz S (2013). Sleep and dreaming are for important matters. *Frontiers in Psychology*. 4:474. [PMID: 2389315; PMCID: PMC3722492].
- Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J (2007). Dys-somnias and Parasomnias in Early Childhood. *Pediatrics*. 119(5):e1016-25. [PMID: 17438080].
- Petkova Z, Tchekalarova J, Pechlivanova D, et al (2014). Treatment with melatonin after status epilepticus attenuates seizure activity and neuronal damage but does not prevent the disturbance in diurnal rhythms and behavioral alterations in spontaneously hypertensive rats in kainite model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 31:198-208. [PMID: 2440891].
- Petri Jr WA (2011). African sleeping sickness. In: Goldman L, Schafer AJ, eds. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011:chap 354.
- Petrie K, Conaglen JV, Thompson L & Chamberlain K (1989). Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ*. 298(6675):705-707. [PMCID: PMC1835985].
- Petrie K, Dawson AG, Thompson L & Brook R (1993). A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry*. 33(7):526-530. [PMID: 8513037].
- Petroski RE, Pomeroy JE, Das R, et al (2006). Indiplon is a high-affinity positive allosteric modulator with selectivity for alpha1 subunit-containing GABAA receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 317(1):369-377. [PMID: 16399882].
- Petzke F, Clouw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*. 105(3):403-13. [PMID: 8489541].
- Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*. 18(23):9996-10015. [PMID: 9822755].
- Pfizer Inc. (2001) Vistaril capsules and oral suspension prescribing information. New York, NY; 2001 Oct.
- Pfizer Inc. (2006) Atarax (Hydroxyzine hydrochloride) tablets prescribing information. New York, NY; 2006 Jun.
- Pfizer Inc. (2007) Lyrica (Pregabalin) capsules prescribing information. New York, NY; 2007 Jun.
- Pfizer Inc. (2009) Lyrica (Pregabalin) capsules and oral solution prescribing information. New York, NY; 2009 Dec.
- Phillip E, Kapp W (1983). Comparative study of midazolam and vespax in moderate or severe insomnia in female surgical patients. *Br J Clin Pharmacol*. 16(Suppl. 1):161S-165S. [PMID: 6138071; PMCID: PMC1428104].
- Phillip P, Akerstedt T (2006). Transport and industrial safety, how are they affected by sleepiness and sleep restriction? *Sleep Med. Rev*. 2006, 10: 347-56. [16930370].
- Physicians Desk Reference, 48 ed. PDR, LLC at Montavale, NJ. 1994:422-425, 451-452, 1559-1560, 2422-2425, 2472-2473.
- Picard F, Scheffer IE (2005). Recently defined genetic epilepsy syndromes: en J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tasinori, P. Wolf. (Eds.) *Epileptic syndromes, in infancy, childhood and adolescence*. Fourth Edition. [pp.519-534]. Montrouge France. John Libbey Eurotext Ltd.
- Picchielli DL, Walters AS (1999). Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep*. 22(3):297-300. [PMID: 10341379].
- Picchielli D, Allen RP, Walters AS, Davidson JE, Myers A, Ferini-Strambi L (2007). Restless Legs Syndrome: Prevalence and Impact in Children and Adolescents: The Peds REST Study. *Pediatrics*. 120(2):253-66. [PMID: 17671050].
- Pichler I, Marroni F, Volpato CB, et al (2006). Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet*. 79(4):716-23. [PMID: 16960808; PMCID: PMC1592574].
- Pierard C, Beaumont M, Enslin M, et al (2001). Resynchronization of hormonal rhythms after an eastbound flight in humans: effects of slow-release caffeine and melatonin. *Eur J Appl Physiol*. 85:144-50.
- Pierce MW, Shu VS, Groves LJ (1990). Safety of estazolam. The United States clinical experience. *Am. J. Med*. 88(3A): 125-175. [PMID: 1968713].
- Pigeon WR, Campbell CE, Possemato K, Quimette P (2013). Longitudinal relationships of insomnia, nightmares, and PTSD severity in recent combat veterans. *J Psychosom Res*. 75(6):546-50. [PMID: 24290044].
- Pilz LK, Trojan Y, Quiles CL, et al (2014). Effects of N-acetylcysteine and imipramine in a model of acute rhythm disruption in *BALB/c* mice. *Chronobiol Int*. 6:1-8. [PMID: 25286136].
- Piper DC, Upton N, Smith MI, Hunter AJ (2000). The novel brain neuropeptide, orexin-A, modulates the sleep-wake cycle of rats. *Eur J Neurosci*. 12(2):726-30. [PMID: 10712652].
- Pirrerá S, De Valck E, Cluydts R (2010). Nocturnal road traffic noise: A review on its assessment and consequences on sleep and health. *Environ Int*. 36(5):492-8. [PMID: 20406712].
- Pizzolato R, Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A & Sette G (2011). Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraines: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain*. 12:521-5. [PMID: 21479703; PMCID: PMC3173619].
- Plante DT (2014). Leg actigraphy to quantify periodic limb movements of sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. pii: S1087-0792(14)00020-3. [PMID: 24726711].
- Plante DT, Jensen JE, Schoerling L, Winkelmann JW (2012). Reduced gamma-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? *Neuropsychopharmacology*. 37(6):1548-57. [PMCID: PMC3327859].
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Montplaisir JY (2009a). Idiopathic REM sleep behavior disorder in the transition to degenerative disease. *Mov Disord*. 24(15):2225-32. [PMID: 19768814].
- Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J (2009b). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 72(15):1296-300. [PMID: 19109537].
- Pressman MR, Mahowald MW, Schenck CH, et al (2013). Alcohol, sleepwalking and violence: lack of reliable scientific evidence. *Brain*. 136(Pt. 2):e229. [PMID: 23065483].
- Prospéro-García O, Guzmán K, Méndez-Díaz M, Herrera-Solis A, Ruiz-Contreras A (2009). Sleep genes. *Rev Neurol*. 48(4):199-206. Review. Spanish. [PMID: 19226488].
- Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugaresi E (2011). Arousal disorders. *Sleep Med*. 12(Suppl. 2):S22-6. [PMID: 22136894].
- Clinical neurophysiology in childhood headache. *Cephalalgia*. 19(3):137-46. [PMID: 10234460].

Bibliografía

- Punjabi NM, Aurora RN, Patil SP (2013). Home sleep testing for obstructive sleep apnea: one night is enough! *Chest*. 143(2):291-4 [PMID: 23381307; PMCID: PMC3566993].
- Quera Salva MA & Hartley S (2012). Mood disorders, circadian rhythms, melatonin, and melatonin agonists. *J Cent Nerv Syst Dis*. 4:15-26. [PMID: 23650464; PMCID: PMC3619438]
- Qureshi IA, Mehler MF (2014). Epigenetics of sleep and chronobiology. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 14(3):432. [PMID: 24477387]; [PMCID: PMC3957188].
- Rack M, Davis J, Roffwarg HP, Richert A, Baran AS (2005). The Multiple Sleep Latency Test in the diagnostic of narcolepsy. *Am J Psychiatry*. 162(11):2198-9. [PMID: 16263876].
- Rahman SA, Castanano-Cervantes O, Scheer FA, et al (2014). Endogenous circadian regulation of pro-inflammatory cytokines and chemokines in the presence of bacterial lipopolysaccharide in humans. *Brain Behav Immun*. pii: S0889-1591(14)00518-2. [PMID: 25452149].
- Raizen DM, Zimmerman JE, Maycock MH, et al (2008). Lethargus is a *Caenorhabditis elegans* sleep-like state. *Nature*. 451(7178):569-72. Erratum in: *Nature*. 2008. 453(7197):952. [PMID: 18185515].
- Rall WT (1991). Hipnóticos y Sedantes; etanol en Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Octava edición en español. Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Alan S Nies. Palmer Taylor. México. Editorial Panamericana 1991:345-356.
- Ramchandani P, Wiggs L, Webb V, Stores G (2000). A systematic review of treatments for settling problems and night walking in young children. *BMJ* 320(7229):209-213. [PMID: 10642226; PMCID: PMC27265].
- Ramirez OG (2015). *Farmacología de las benzodiazepinas*. En Jerez AA & Lara JC (Eds.) *Guías regionales de trastornos del sueño*. 1ª. Ed., Grunenthal.
- Ramos Palatón MJ. Sueño y procesos cognitivos. Cap. 14, pp.293-300.
- Randall S, Roehrs TA & Roth T (2012). Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*. 35(11):1551-1557. [PMID: 23115404; PMCID: PMC3466802]
- Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA & Bockbrader HN (2003). Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol*. 43(3):277-83. [PMID: 12638396].
- Ratremis M, Guy C, Nelva A, et al (2001). Drug-induced taste disorders: analysis of the French Pharmacovigilance Database and literature review. *Therapie*. 56(1):41-50. [PMID: 11322016].
- Rauch PK, Stern TA (1986). Life-threatening injuries resulting from sleepwalking and night terrors. *Psychosomatics*. 27(1):62-4. [PMID: 3952247].
- Ravnefjord A, Brusberg M, Larsson H, Lindström E & Martínez V (2008). Effects of pregabalin on visceral pain responses and colonic compliance in rats. *Br J Pharmacol*. 155(3):407-16 [PMID: 18574457; PMCID: PMC2567880].
- Rechtschaffen A, Kales A (1968). *A manual of Standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: NIH publications 804; 1968.
- Recla JM (2010). New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res*. 3:89-103. [PMID: 21197313; PMCID: PMC3004640].
- Recla JM, Sarantopoulos CD (2009). Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: A novel analgesic and neuroprotective strategy?. *Med Hypotheses*. 73(2):177-83. [PMID: 19362430; PMCID: PMC2739678]
- Reder AT, Mednick AS, Brown P, et al (1995) Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia. *Neurology*. 45(6):1068-75. [PMID: 7783865].
- Regelson W & Pierpaoli W (1987). Melatonin: a rediscovered antitumor hormone? Its relation to surface receptors, sex steroid metabolism, immunologic response, and chronobiologic factors in tumor growth and therapy. *Cancer Invest*. 5(4):379-385. [PMID: 3311315].
- Reiner PB & Kamondi A (1994). Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience*. 59(3):579-88. [PMID: 8008209].
- Reiss AL, Hoefl F, Tenforde AS, Chen W, Mobbs D, Mignot EJ (2008). Anomalous hypothalamic responses to humor in cataplexy. *PLoS One*. 3(5):e2225. [PMCID: PMC2377337].
- Reiter RJ (1991). Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol Cell Endocrinol*. 79(1-3):C153-C158. [PMID: 1936532].
- Reiter RJ, Tamura H, Tan DX & Xu XY (2014). Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril*. pii: S0015-0282(14)00547-0. [PMID: 24996495].
- Reppert SM (1997). Melatonin receptors: molecular biology of a new family of G protein-coupled receptors. *J Biol Rhythms*. 12(6):528-531. [PMID: 9406026].
- Reppert SM, Weaver DR (2002). Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 418(6901):935-41. [PMID: 12198538].
- Reppert SM, Weaver DR, Godson C (1996). Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes. *Trends Pharmacol Sci*. 17(3):100-102. [PMID: 8936344].
- Rétey JV, Adam M, Honegger E, et al (2005). A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(43):15676-81. [PMID: 16221767].
- Rho JM, Sankar R (1999). The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia*. 40(11):1471-83. [PMID: 10565572].
- Riar SK, Leu RM, Turner-Green TC, et al (2013). Restless legs syndrome in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 28(5):773-95. [PMID: 23334386].
- Richardson GS, Zee PC, Wang-Weigand S, Rodriguez L & Peng X (2008). Circadian phase-shifting effects of repeated ramelteon administration in healthy adults. *J Clin Sleep Med*. 4(5):456-461. [PMCID: PMC2576313].
- Riemann D, Klein T, Rodenbeck A, et al (2002). Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. *Psychiatry Res*. 113(1-2):17-27. [PMID: 12467942].
- Riemann D, Voderholzer U (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression?. *J Affect Disord*. 76(1-3):255-9. [PMID: 12943956].
- Rimier A, Lupowitz Z & Zisapel N (2002). Differential regulation by melatonin of cell growth and androgen receptor binding to the androgen response element in prostate cancer cells. *Neuro Endocrinol Lett*. 13(Suppl. 1):45-49. [PMID: 12019351].
- Rios Romanets S & Postuma RB (2013). Treatment of restless legs syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 15(4):396-409. [PMID: 23703310].
- Ripley B, Overeem S, Fujiki N, et al (2001). CSF hypocretin/orexin levels in narcolepsy and other neurological conditions. *Neurology*. 57(12):2253-8. [PMID: 11756606].
- Risse GL (2006) Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47 (Suppl. 2): 87-89. [PMID: 17105471].
- Rivara S, Mor M, Bedini A, Spadoni G & Tarzia G (2008). Melatonin receptor agonists: SAR and applications to the treatment of sleep-wake disorders. *Curr Top Med Chem*. 8(11):954-968. [PMID: 18673165].
- Rivello Jr JJ, Hadjilazou S (2008). The Landau-Kleffner Syndrome and Epilepsy with continuous spike-Waves during sleep. In John M. Pellack, Blaise F. D. Bourgeois, W. Edwin Dodson. (Eds.) *Pediatric epilepsy diagnosis and therapy*. Third edition. pp. 351-358) New York USA. Demos.
- Rivkees SA (2003). Developing Circadian Rhythmicity in Infants. *Pediatrics* 111(2):373-81. [PMID: 12897290].
- Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al (2004). Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*. 31(6):1193-9. [PMID: 15170935].
- Rizzo G, Tonon C, Testa C, et al (2012). Abnormal medial thalamic metabolism in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Brain*. 135(Pt. 12):3712-20. [PMID: 23183234].
- Roberts RE, Ramsay Roberts C, Ger Chen I (2002). Impact of insomnia on future functioning of adolescents. *J Psychosom Res*. 53:561-69. [PMID: 12127172].
- Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al (2013a). Delayed sleep phase in young people with unipolar or bipolar affective disorders. *J Affect Disord*. 145(2):260-3 [PMID: 22877966].
- Robillard R, Naismith SL, Rogers NL, et al (2013b). Sleep-wake cycle and melatonin rhythms in adolescents and young adults with mood disorders: Comparison of unipolar and bipolar phenotypes. *Eur Psychiatry*. 28(7):412-6. [PMID: 23769680].
- Robson WL (2009). *Clinical practice. Evaluation and management of enuresis*. *N Engl J Med*. 360(14):1429-36. [PMID: 19339722].
- Robson WL, Leung AK, Van Howe R (2005). Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics*. 115(4):956-9. [PMID: 15805370].
- Rod NH, Vahtera J, Westerlund H, et al (2011). Sleep disturbances and cause-specific mortality: Results from the GAZEL cohort study. *Am J*

Bibliografía

- Epidemiol. 173(3):300-309. [PMID: 21193534; PMCID: PMC3105272].
- Rodenstein D (2009). Sleep apnea: traffic and occupational accidents- individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration*, 78(3):241-8. [PMID: 19494476].
- Roecker AJ & Coleman PJ (2008). Orexin receptor antagonists: medicinal chemistry and therapeutic potential. *Curr Top Med Chem*. 8(11):977-987. [PMID: 18673167].
- Rojas-Zamorano JA, Esqueda-León E, Jiménez-Anguiano A, Cintra-McGlone L, Mendoza Meléndez MA & Velasquez Mactezuma J (2009). The H₁ histamine receptor blocker, chlorpheniramine, completely prevents the increase in REM sleep induced by immobilization stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 91(3):291-294. [PMID: 18700151].
- Rogers AE, Meehan J, Guilleminault C, Grumet FC, Mignot E (1997). HLA DR15 (DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy. *Neurology*. 48(6):1550-6. [PMID: 9191765].
- Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, Pinto LR, Hilario MO, Feldman D. (1997) Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol*. 24(3):579-85. [PMID: 9058669].
- Ramijn HJ (1978). The pineal, a tranquilizing organ? *Life Sci*. 23(23):2257-2273. [PMID: 366320].
- Rosenberg R, Caron J, Roth T & Amato D (2005). An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med*. 6(1):15-22. [PMID: 15680290].
- Rosenberg R, Roth T, Scharf MB, Lankford DA & Farber R (2007). Efficacy and tolerability of indiplon in transient insomnia. *J Clin Sleep Med*. 3(4):374-379. [PMID: 17694726].
- Rosenthal NE, Joseph-Vanderpool JR, Levensdosky AA, et al (1990). Phase-shifting effects of bright morning light as a treatment for delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 13(4):354-61. [PMID: 2267478].
- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L & Sharma U (2004). Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 110(3):628-38. [PMID: 15288403].
- Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G (1999). Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev*. 21(2):80-98. [PMID: 10206525].
- Roth AJ, McCall WV & Liguori A (2011b). Cognitive, psychomotor, and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res*. 20(4):552-558. [PMID: 21623982; PMCID: PMC3165092].
- Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M & Clair AG (2014). A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev*. 18(3):261-271. [PMID: 24119681].
- Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, et al (2011a). Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. *Biol Psychiatry*. 69(6):592-600. [PMID: 21195389].
- Roth T, Mayleben D, Corser BC & Singh NN (2008). Daytime pharmacodynamics and pharmacokinetic evaluation of low-dose sublingual transmucosal zolpidem hemitartrate. *Hum Psychopharmacol*. 23(1):13-20. [PMID: 17907263; PMCID: PMC2871168].
- Roth T, Roehrs TA, Zorick FJ (1983). Pharmacology and hypnotic efficacy of triazolam. *Pharmacotherapy*. 3(3):137-48. [PMID: 6136026].
- Roth T, Roehrs T, Pies R (2007a). Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med Rev*. 11(1):71-9. [PMID: 17175184].
- Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J & Zee P (2006). E on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med*. 7(4):312-318. [PMID: 16709464].
- Roth T, Stubbs C & Walsh JK (2005a). Ramelteon (TAK-375), a selective MT₁/MT₂-receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*. 28(3):303-307. [PMID: 16173650]. (Erratum in *Sleep*. 2006 Apr 1; 29(4):417. Dosage error in article text).
- Roth T, Tietz El, Kramer M, Kaffeman M (1979). The effect of a single dose of quazepam (Sch-16134) on the sleep of chronic insomniacs. *J. Int. Med. Res*. 7(6):583-7. [PMID: 42593].
- Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T & Roehrs TA (2005b). An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 6(6):487-495. [PMID: 16230048].
- Roth T, Zammit GK, Scharf MB & Farber R (2007b). Efficacy and safety of as-needed, post bedtime dosing with indiplon in insomnia patients with chronic difficulty maintaining sleep. *Sleep*. 30(12):1731-1738. [PMID: 18246982; PMCID: PMC2276136].
- Rosthschild AJ (1992). Disinhibition, amnesic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J. Clin Psychiatry*. 53 Suppl:69-79. [PMID: 1487483].
- Rothschild-Fuentes B, Roche A, Jiménez-Genchi A, Sánchez-Ferrer JC, Fresan A & Muñoz-Delgado J (2013). Effects of mirtazapine on the sleep wake rhythm of geriatric patients with major depression: an exploratory study with actigraphy. *Pharmacopsychiatry*. 46(2):59-62. [PMID: 22915486].
- Rottach KG, Schaner BN, Kirch MH, et al (2008). Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*. 43(1):70-75. [PMID: 18468624].
- Rowlett JK, Spealman RD, Lelas S, Cook JM, Yin W (2003). Discriminative stimulus effects of zolpidem in squirrel monkeys: role of GABA(A)/alpha 1 receptors. *Psychopharmacology (Berl)*. 165(3):209-15. [PMID: 12420154].
- Rozarem (2014). www.rozaremhcp.com [revisado el 2 Jun 2014].
- Rudolph U, Crestani F, Benke D, et al (1999). Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes. *Nature*. 401(6755):796-800. [PMID: 10548105].
- RXLIST (2014). www.rxlist.com/lyrica-drug/clinical-pharmacology.htm [revisado el 1 may 2014].
- Rybka J, Kedziora-Kornatowska K, Kupczyk D, Muszalik M, Kornatowski M & Kedziora J (2014). Antioxidant effect of immediate- versus sustained-release melatonin in type 2 diabetes mellitus and healthy controls. *Drug Deliv*. 28:1-4 [PMID: 24865293].
- Rye DB (2004). The two faces of Eve: dopamine's modulation of wakefulness and sleep. *Neurology*. 63(8 Suppl 3):52-7. [PMID: 15505137].
- Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al (2004). Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 109(1-2):26-35. [PMID: 15082123].
- Sabino FC, Ribeiro AO, Tufik S, et al (2014). Evolutionary history of the PER3 variable number of tandem repeats (VNTR): idiosyncratic aspect of primate molecular circadian clock. *PLoS One*. 9(9):e107198. [PMID: 25222750; PMCID: PMC4164614].
- Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al (2007). Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. *An American Academy of Sleep Medicine Review*. *Sleep*. 30(11):1460-83. [PMID: 18041480; PMCID: PMC2082105].
- Saddichha A (2010). Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol*. 13(2):94-102. [PMID: 20814491; PMCID: PMC2924526].
- Sadeh A, McGuire JP, Sachs H, et al (1995). Sleep and psychological characteristics of children on a psychiatric inpatient unit. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 34(6):813-9 [PMID: 7608056].
- Sadowska-Bartosz I & Bartosz G (2014). Effect of antioxidants supplementation on aging and longevity. *Biomed Res Int*. 2014:404680. [PMCID: PMC3982418].
- Saeedi M, Shamsikhani S, Varvani Farahani P, Haghverdi F (2014). Sleep hygiene training program for patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis*. 8(1):65-9. [PMID: 24413724].
- Sagrillo-Fagundes L, Soliman A & Vaillancourt C (2014). Maternal and placental melatonin: actions and implications for successful pregnancies. *Minerva Ginecol*. 66(3):251-256. [PMID: 24971781].
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 92(4):573-585. [PMID: 9491897].
- Saletu B, Grünberger J, Sieghart W (1985). Nocturnal traffic noise, sleep, and quality of awakening: neurophysiologic, psychometric, and receptor activity changes after quazepam. *Clinical Neuropharmacology*. 8(Suppl. 1):574-90.
- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 92(5):1 page following 696. [PMID: 9527442].
- Saldaña MT, Navarro A, Pérez C, Masramón X & Rejas J (2010). Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical

Bibliografía

- radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int.* 30(8):1005-15. [PMID: 19798503; PMCID: PMC2877314]
- Saletu B, Gruber G, Mandl M, et al (1995). Clinical diagnosis in sleep laboratory patients based on ICD-10, DSM-III-R and ICSD classification criteria. *Wien Med Wochenschr.* 145(24):656-62. [PMID: 8585219].
- Samaranayake CB, Arroll B, Fernando AT 3rd (2014). Sleep disorders, depression, anxiety and satisfaction with life among Young adults: a survey of university students in Auckland, New Zealand. *N Z Med J.* 127(1399):13-22. [PMID: 25145302].
- Samuels CH (2012). Jet lag and travel fatigue: a comprehensive management plan for sport medicine physicians and high performance support teams. *Clin J Sport Med.* 22(3):268-73. [PMID: 22450594].
- Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J (1991). Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci intertemporal lobe epilepsy. *Neurology.* 41(2):290-297. [PMID: 1992379].
- Sánchez-Barceló EJ, Cos S, Fernández R & Mediavilla MD (2003). Melatonin and mammary cancer: a short review. *Endocr Relat Cancer.* 10(2):153-159. [PMID: 12790777].
- Sánchez-Barceló EJ, Cos S, Mediavilla D, Martínez-Campa C, Gonzales A & Alonso-Gonzales C (2005). Melatonin-estrogen interactions in breast cancer. *J Pineal Res.* 38(4):217-222. [PMID: 15813897]
- Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, et al (2010). Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache.* 50(9):1464-72. [PMID: 20572880].
- Sandyk R, Anastasiadis PG, Anninos PA & Tsagas N (1992). Is the pineal gland involved in the pathogenesis of endometrial carcinoma. *Int J Neurosci.* 62(1-2):89-96. [PMID: 1342018].
- Sanford LD, Tang X, Xiao J, Ross RJ & Morrison AR (2003). GABAergic regulation of REM sleep in reticularis pontis oralis and caudalis in rats. *J Neurophysiol.* 90:938-945. [PMID: 12672782].
- Sanger DJ (2004). The pharmacology and mechanisms of action of new generation, non-benzodiazepine hypnotic agents. *CNS Drugs.* 18(Suppl. 1):9-15. [PMID: 15291009].
- Sanoji Synthelabo (2014). Stilnox (prescribing information). http://www.medicamentosplm.com/productos/stilnox_tabletas.htm. Revisado el 28 Jun 2014
- Santini J, Mery V, Elso MJ, et al (2014). Sleep-related eating disorder: a descriptive study in Chilean patients. *Sleep Med.* 15(2):163-7. [PMID: 24424097].
- Saper CB (1985). Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. *J Comp Neurol.* 237(1):21-46. [PMID: 2995455].
- Saper CB (2013). The neurobiology of sleep. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 19(1 Sleep Disorders): 19-31. [PMID: 23385692].
- Saper CB, Chou TC, Scammell TE (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 24(12):726-31. [PMID: 11718878].
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 437(7063):1257-63. [PMID: 16251950].
- Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE (2010). Sleep state switching. *Neuron.* 68(6):1023-42. [PMID: 21172606; PMCID: PMC3026325].
- Sarris J, Byrne GJ (2011). A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev.* 15(2):99-106. [PMID: 20965131].
- Sarzi-Puttini P, Rizzi M, Andreoli A, et al (2002). Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 20(1):69-72. [PMID: 11892714].
- Sateia M (2005). American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual 2nd Edition. Westchester (IL).
- Sateia MJ (2014). International Classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 146(5):1387-94. [PMID: 25367475].
- Satoh K, Fibiger HC (1986). Cholinergic neurons of the laterodorsal tegmental nucleus: efferent and afferent connections. *J Comp Neurol.* 253:277-302. [PMID: 2432101].
- Saus E, Soria V, Escaramis G, et al (2010). Genetic variants and abnormal processing of pre-miR-182, a circadian clock modulator, in major depression patients with late insomnia. *Hum Mol Genet.* 19(20):4017-25. [PMID: 20656788].
- Saxvig IW, Pallesen S, Wilhelmssen-Langeland A, Molde H, Bjorvatn B (2012). Prevalence and correlates of delayed sleep phase in high school students. *Sleep Med.* 13(2):193-9. [PMID: 22153780].
- Scammell TE, Winrow CJ (2011). Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 51:243-66. [PMID: 21034217; PMCID: PMC3058259].
- Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, et al (1994). Re-regulation of melanin biosynthesis in the human epidermis by tetrahydrobiopterin. *Science.* 263(5152):1444-1446. [PMID: 8128228].
- Schenck CH, Howell MJ (2013). Spectrum of RBD: (overlap between RBD and other parasomnias). *Sleep and Biological Rhythms.* 11(Suppl. 1):27-34.
- Schenck CH, Mahowald MW (1994). Review of nocturnal sleep-related eating disorders. *Int J Eat Disord.* 15(4):343-56. [PMID: 8032349].
- Schenck CH, Mahowald MW (2002). REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep.* 2002 Mar 15;25(2):120-38. [PMID: 11902423].
- Schenck CH, Milner DM, Hurwitz TD, Bundlie SR, Mahowald MW (1989). A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients. *Am J Psychiatry.* 146(9):1166-73. [PMID: 2764174].
- Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 14(8):744-8. [PMID: 23347909].
- Schenkein J, Montagna P (2006). Self management of fatal familial insomnia. Part 1: What is FFI? *MedGenMed.* 8(3):65. [PMID: 17406188].
- Schormair B, Kemlink D, Roeske D, et al (2008). PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta) is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet.* 40(8):946-8. [PMID: 18660810].
- Schroder H, Bovim G, Sand T (1993). The prevalence and delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Res.* 2(1):51-55. [PMID: 10607071].
- Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H (2014). Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 4(2):211-21. [PMID: 24796235].
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M (2008). Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 4(5):487-504. [PMID: 18853708; PMCID: PMC2576317].
- Schwarz HJ (1979). Pharmacokinetics and metabolism of temazepam in man and several animal species. *Br J Clin Pharmacol.* 8(1):235-295. [PMID: 41539; PMCID: 429628].
- Schwartz JR, Roth T (2006). Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs.* 66(18):2357-70. [PMID: 17181377].
- Schwartz WJ, Gross RA, Morton MT (1987). The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84(6):1694-8. [PMID: 3470750; PMCID: PMC304503].
- Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, Schmidt-Nowara W (2003). Modafinil as adjunctive therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. *Chest.* 124(6):2192-99. [PMID: 14665500].
- Schweitzer PK (2005). Drugs that disturb sleep and wakefulness. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* (Pág. 499). New York: Elsevier.
- Schweitzer PK, Randazzo AC, Stone K, Erman M, Walsh K (2006). Laboratory and field studies of naps and caffeine as practical counter-measures for sleep-wake problems associated with night work. *Sleep.* 29:39-50. [PMID: 16453980].
- Secretaría de Salud, México (2010). Diagnóstico y tratamiento de los Trastornos del Sueño.
- Sehgal A, Mignot E (2011). Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell.* 146(2):194-207. [PMID: 21784243; PMCID: PMC3153991].
- Selvaraj V, Skaf M, Sharma A, Farooq U & Frederick P (2012). Eszopiclone-induced psychosis. *Innov Clin Neurosci.* 9(10):11 [PMID: 23198272; PMCID: PMC3508957]
- Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R & Emir B (2010). Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice.* 11:85. doi: 10.1186/1471-2296-11-85. [PMID: 21054853; PMCID: PMC2988717].
- Seneviratne U, Cook M, D'Souza W (2012). The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 53(2). 234-48. [PMID: 22150583].

Bibliografía

- Senthivel E, Auckley D, Desarathy J (2011). Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med*. 7(1):41-8. [PMID: 21344054; PMCID: PMC3041630].
- Sepracor (2005). Lunesta approved labeling text.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al (2011). The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mood Disord*. 26(Suppl 3):S42-S80. [PMID: 22021174].
- Seto A, Einarson T & Koren G (1997). Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines. META-ANALYSIS. *Am J Perinatol*. 14(3):119-124. [PMID: 9259911].
- Sezer T & Alehan F (2013). Chloral hydrate versus hydroxyzine HCL for sedation prior to pediatric sleep EEG recording. *Int J Neurosci*. 123(10):719-723. [PMID: 23594140].
- Shanware NP, Hutchinson JA, Kim SH, Zhan L, Bowler MJ, Tibbetts RS (2011). Casein kinase 1-dependent phosphorylation of familial advanced sleep phase syndrome-associated residues controls PERIOD 2 stability. *J Biol Chem*. 286(14):12766-74. [PMID: 21324900; PMCID: PMC3069476].
- Sharf M, Erman M, Rosenberg R, et al (2005). A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep*. 28(6):720-727. [PMID: 16477959].
- Sharf MB, Black J, Hull S, Landin R & Farber R (2007). Long-term nightly treatment with indiplon in adults with primary insomnia: results of a double-blind, placebo-controlled, 3 month study. *Sleep*. 30(6):743-752. [PMID: 17580596].
- Sharpless BA, Barber JP (2011). Lifetime prevalence rates of sleep paralysis: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 15(5):311-5. [PMID: 21571556; PMCID: PMC3156892].
- Sharpless BA, McCarthy KS, Chambless DL, Milrod BL, Khalsa SR, Barber JP (2010). Isolated sleep paralysis and fearful isolated sleep paralysis in outpatients with panic attacks. *J Clin Psychol*. 66(12):1292-306. [PMID: 20715166; PMCID: PMC3624974].
- Shen M, Shi Y & Xiang P (2013). CYP3A4 and CYP2C19 genetic polymorphisms and zolpidem metabolism in the Chinese Han population: a pilot study. *Forensic Sci Int*. 227(1-3):77-81. [PMID: 22964165].
- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science*. 271(5246):216-9. [PMID: 8539624].
- Shimamura T, Shiraishi M, Weyand S, et al (2012). Structure of the human histamine H1 receptor complex with doxepin. *Nature*. 475(7354):65-70. [PMID: 21697825; PMCID: PMC31311495].
- Shimizu H, Kawasaki J, Yuasa J, Tarao Y, Kanemoto K (2003). Use of clobazam for the treatment of refractory complex partial seizures. *Seizure*. 12(5):282-6. [PMID: 12810340].
- Shimizu M, Fukami T, Ito Y, et al (2014). Indiplon is hydrolyzed by arylacetamide deacetylase in human liver. *Drug Metab Dispos*. 42(4):751-758. [PMID: 24464802].
- Shimizu N, Nozawa M, Sugimoto K, et al (2013). Therapeutic efficacy and anti-inflammatory effect of ramelteon in patients with insomnia associated with lower urinary tract symptoms. *Res Rep Urol*. 5:113-119. [PMCID: PMC3826936].
- Shimizu T, Yoshida T, Kitamura K & Hamada O (2012). Disturbance of consciousness and involuntary movements caused by pregabalin. *BMJ Case Rep*. 2012. pii:bcr2012007559. [PMID: 23192584].
- Shin K, Schaeffer A, Levitt AJ, Boyle MH (2005). Seasonality in a community sample of bipolar, unipolar and control subjects. *J Affect Disord*. 86(1):19-25. [PMID: 15820267].
- Shiraishi T, Araki T (1990) Comparative study on thermoregulation under heat exposure between children and adults—With special reference to sweating and skin temperature reactions. *Jap J School Health*. 32(3): 134-43.
- Shiu SY, Xi SC, Xu JN, et al (2000). Inhibition of malignant trophoblastic cell proliferation in vitro and in vivo by melatonin. *Life Sci*. 67(17):2059-74. [PMID: 11057756].
- Shochat T, Umphress J, Israel AG (1999). Insomnia in primary care patients. *Sleep*. 22 Suppl 2:S359-65. [PMID: 10394608].
- Shoji S, Suzuki M, Tomono Y, Bockbrader HN & Matsui S (2011). Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with post-herpetic neuralgia or diabetic peripheral neuropathy. *Br J Clin Pharmacol*. 72(1):63-76. [PMID: 21306415; PMCID: PMC3141187].
- Shouse MN, Bazil CW, Malow BA (2008). Sleep. In Jerome Engel Jr., Timothy A. Pedley. *Epilepsy, a comprehensive textbook*. 2nd edition. (pp. 1975-1989). Wolters Kluwer-Lippincott Williams, Wilkins. Philadelphia, USA.
- Shvarts V, Chung S (2013). Epilepsy, antiepileptic therapy, and sleep cycle parameters. *Epilepsy Res Treat*. 2013:670682. [PMID: 23997949].
- Siapas AG, Wilson MA (1998). Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron*. 21(5):1123-8. [PMID: 9856467].
- Sibazaki M, Ishii K, Masukawa D, et al (2014). Implications of mGlu5 receptor in the enhancement of morphine-induced hyperlocomotion under chronic treatment with zolpidem. *Eur J Pharmacol*. pii: S0014-2999(14)00438-5. [PMID: 24930812].
- Sierra JC, Fernández-Guardiola A, Luna-Villegas, Buela-Casal G (1993). Efectos residuales de las benzodiazepinas sobre la atención en humanos. *Psicotherma*. 5(2):277-91.
- Sigurdardottir LG, Mark SC, Rider JR, et al (2014). Urinary melatonin levels, sleep disruption, and risk of prostate cancer in elderly men. *Eur Urol*. pii: S0302-2838(14)00648-4. [PMID: 25107635].
- Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al (2004). Medical Advisory Board of the Restless Legs Syndrome Foundation. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc*. 79(10):1341. [PMID: 15244390].
- Silva A, Collao A, Orellana M, Meléndez J, Caviedes P & Cárdenas AM (2003). Zopiclone, but not brotizolam, impairs memory storage during sleep. *Neurosci Res*. 47(2):241-243. [PMID: 14512149].
- Silver R, Schwartz WJ (2005). The suprachiasmatic nucleus is a functionally heterogeneous timekeeping organ. *Methods Enzymol*. 393:451-65. [PMID: 15817305; PMCID: PMC1364538].
- Silverman D, Gendreau M (2009). Medical issues associated with commercial flights. *Lancet*. 373(9680):2067-77. [PMID: 19232708].
- Simon GE, VonKorff M (1997). Prevalence, burden, and treatment of insomnia in primary care. *Am J Psychiatry*. 154(10):1417-23. [PMID: 9326825].
- Simoncini M, Gatti A, Quirico PE, et al (2015). Acupressure in insomnia and other sleep disorders in elderly institutionalized patients suffering from Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res*. 27(1):37-42. [PMID: 24878886].
- Simonds JF, Parraga H (1982). Prevalence of sleep disorders and sleep behaviors in children and adolescents. *J Am Acad Child Psychiatry*. 21(4):383-8. [PMID: 6981663].
- Simons FE (2004). Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med*. 351:2203-2207. [PMID: 15548781].
- Simons FE, Simons KJ & Frith EM (1984). The pharmacokinetics and antihistaminic of the H1 receptor antagonist hydroxyzine. *J Allergy Clin Immunol*. 73(1 Pt. 1):69-75. [PMID: 6141198].
- Singh NN, Sahota P (2013). Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Dec; 15(6):704-22. [PMID: 24132786].
- Siok CJ, Taylor CP & Hajós M (2009). Anxiolytic profile of pregabalin on elicited hippocampal theta oscillation. *Neuropharmacology*. 56(2):379-85. [PMID: 18930748].
- Siriwardena AN, Apekey T, Tilling M, Dyas JV, Middleton H & Ørner R (2010). General practitioners' preferences for managing insomnia and opportunities for reducing hypnotic prescribing. *J Eval Clin Pract*. 16(4):731-737. [PMID: 20545802].
- Siriwardena AN, Qureshi Z, Gibson S, Collier S & Latham M (2006). GPs' attitudes to benzodiazepine and 'Z-drug' prescribing: a barrier to implementation of evidence and guidance on hypnotics. *Br J Gen Pract*. 56(533):964-967. [PMID: 17132386; PMCID: PMC1934058].
- Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M (2014a). Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway. *J Sleep Res*. 24(1):1-8. [PMID: 25358244].
- Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, et al (2014b). Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J Sleep Res*. 23(2):124-32. [PMID: 24635564].
- Sjoholm T, Kauko T, Kempainen P, Rauhala E (2014). Long-term use of occlusal appliance has impact on sleep structure. *J Oral Rehabil*. 41(11):795-800. [PMID: 24942041].
- Skwarlo-Santa K (2002). Melatonin in immunity: comparative aspects. *Neuro Endocrinol Lett*. 23(Suppl. 1):61-66. [PMID: 12019354].
- Slack RJ, Russell LJ, Hall DA, et al (2011). Pharmacological characterization of GSK1004723, a novel, long-acting antagonist at histamine H(1) and H(3) receptors. *Br J Pharmacol*. 164(6):1627-41. [PMID: 22022805; PMCID: PMC3230810].

Bibliografía

- Sleiman P, Hakonarson H (2011). Genetic underpinnings of obstructive sleep apnea: are we making progress? *Sleep*. 34(11):1449-52. [PMID: 22043111; PMCID: PMC3198196].
- Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, Wortsman J & Paus R (2008). Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab*. 19(1):17-24. [PMID: 18155917].
- Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS & Slominski AT (2013). Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*. 351(2):152-166. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.004. [PMCID: PMC3288509].
- Smedje, H., Broman, J.E., Hetta, J. (1999) Parents' reports of disturbed sleep in 5-7-year-old Swedish children. *Acta Paediatr* 88(8):858-65. [PMID: 10503686].
- Smeyers P (1999). [Headaches in childhood: association with sleep disorders and psychological implications]. *Rev Neurol*. 28 Suppl. 2:S150-5. [PMID: 10778505].
- Smith GB, Olsen RW (1995). Functional domains of GABA_A receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 16(5):162-168. [PMID: 7624971].
- Smith MT, Perlis ML, Park A, et al (2002). Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *Am J Psychiatry*. 159(1):12. [PMID: 11772681].
- Smolensky MH, Pataluppi F, Manfredini R, et al (2014). Diurnal and twenty-four hour patterning of human diseases: acute and chronic common and uncommon medical conditions. *Sleep Med Rev*. pii: S1087-0792(14)00069-0. [PMID: 25129839].
- Snell EK, Adam EK, Duncan GJ (2007). Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev*. 78:309-23. [PMID: 17328707].
- Snowman AM & Snyder SH (1990). Cetirizine: actions on neurotransmitter receptors. *J Allergy Clin Immunol*. 86(6 pt. 2):1025-1028. [PMID: 1979798].
- Sokejima S, Kagamimori S (1998). Working hours as a risk factor for acute myocardial infarction in Japan: case control study. *BMJ*. 317(7161):775-80. [PMID: 9740562; PMCID: PMC286666].
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM (1993). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 328(5):303-7. [PMID: 8419815].
- Sonata (2014). Prescribing information. www.rxlist.com/sonata-drug.htm (revisado el 12 de junio 2014)
- Sonka K, Juklicková M, Pirel M, Dostálová S, Horinek D, Nevsimilová S (2000). Seizures in sleep apnea patients: Occurrence and time distribution. *Sb Lekarsky*. 1(3):229-32. [PMID: 11220150].
- Somnansson A, Yamskova O, Schiöth HB, Nvlander O & Sjöblom M (2014). Long-term oral melatonin administration reduces ethanol-induced increases in duodenal mucosal permeability and motility in rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 212(2):152-65. [PMID: 24995603].
- Soreca I, Wallace ML, Frank E, Hasler BP, Levenson JC, Kupfer DJ (2012). Sleep duration is associated with dyslipidemia in patients with bipolar disorder in clinical remission. *J Affect Disord*. 141(2-3):484-7. [PMID: 22578889; PMCID: PMC3612347].
- Sorenson D (1981). An Adventitious role of cortisol in degenerative processes due to decreased opposition by insulin: implications for aging. *Med Hypotheses*. 7(3):315-331. [PMID: 6261101].
- Souétre E, Salvati E, Belugou JL, et al (1989). Circadian Rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res*. 28(3):263-278. [PMID: 2762432].
- Spacey SD, Pastore M, McGillivray B, Fleming J, Gambetti P, Feldman H (2004). Fatal familial insomnia: the first account in a family of Chinese descent. *Arch Neurol*. 61(1):122-5. [PMID: 14732629].
- Spoeth AM, Goel N, Dinges DF (2014). Cumulative neurobehavioral and physiological effects of chronic caffeine intake: individual differences and implications for the use of caffeinated energy products. *Nutr Rev*. 72(Suppl. 1):34-47. [PMID: 25293542].
- Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 10(4):541-53. [PMID: 3332317].
- Spilsbury JC, Storer-Isser A, Kirchner HL et al (2006). Neighborhood disadvantage as a risk factor for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 149:342-7. [PMID: 16939744].
- Spinazzi R, Adreis PG, Rossi GP & Nussdorfer GG (2006). Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Pharmacol Rev*. 58(1):46-57. [PMID: 16507882].
- Squire LR, Moore RY (1979). Dorsal thalamic lesion in a noted case of human memory dysfunction. *Ann Neurol*. 6(6):503-6. [PMID: 119481].
- Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Trakht I, et al (2009). Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatoninergic system. *Psychiatry Res*. 165(3):201-14. [PMID: 19181389].
- Srivastava AK, Gupta SK, Jain S & Gupta YK (2002). Effect of melatonin and phenytoin on an intracortical ferric chloride model of post-traumatic seizures in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 24(3):145-149. [PMID: 12087876].
- Stahl SM (2002). *Essential Psychopharmacology*. Second Edition. Cambridge University Press, 2002; 83-98.
- Stahl SM (2008). *Stahl's essential psychopharmacology*. 3rd ed. New York (NY): Cambridge University Press; 2008.
- Stahl SM (2009). Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 14(10):536-46. [PMID: 20095366].
- Staud R, Carl KE, Vierck CJ, et al (2001). Price DD, Robinson ME, Cannon RI, Mauderli AP. Repetitive muscle stimuli result in enhanced wind-up of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*. 44(9):S395
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al (2007). A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 357(7):639-47. [PMID: 17634447].
- Stein MD, Kurth M, Sharkey KM, Anderson BJ, Corso RP, Millman RP (2011). Trazodone for sleep disturbances during methadone maintenance: a double blind, placebo controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 122(1-3):65-73. [PMID 21798674; PMCID: PMC3214692].
- Stein MK, Krane-Gartiser K, Langsrud K, Sand T, Kallested H, Morken G (2014). Cognitive behavioral therapy for insomnia in euthymic bipolar disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 15:24. [PMID: 24433249; PMCID: PMC3903553].
- Steiner MA & Winrow C (2014). Opportunities and perspectives for developing orexin receptor antagonists. *Front Neurosci*. 8:158. [PMCID: PMC4054497].
- Stephan FK, Zucker I (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*. 69(6):1583-6. [PMID: 4556464; PMCID: PMC426753].
- Stephani U, Carlsson G (2006). The spectrum from BCECTS to LKS: The rolándica EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia*. 47(Suppl. 2):67-70. [PMID: 17105466].
- Steriade M (2003). The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*. 8:d878-99. [PMID: 12700074].
- Stores G (2006). The protean manifestations of childhood narcolepsy and their misinterpretation. *Dev Med Child Neurol*. 48(4):307-10. [PMID: 16542521].
- Stranks EK & Crowe SF (2014). The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon and eszopiclone: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 16:1-10 [PMID: 24931450].
- Strano Rossi S, Anzillotti L, Costriganò E, Frison G, Zancanaro F & Chiarotti M (2014). UHPLC-MS/MS and UHPLC-HRMS identification of zolpidem and zopiclone main urinary metabolites and method development for their toxicological determination. *Drug Test Anal*. 6(3):226-233. [PMID: 23512850].
- Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J & McQuay HJ (2010). Pregabalin in fibromyalgia – responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord*. 11:150. [PMID: 20602781; PMCID: PMC2906437]
- Striessnig J, Knaus HG, Grabner M, et al (1987). Photoaffinity labelling of the phenylalkylamine receptor of the skeletal muscle transverse-tubule calcium channel. *FEBS Lett*. 212(2):247-53. [PMID: 2434359].
- Stratman NA, Baxter CA, Brands KM, et al (2011). Reaction development and mechanistic study of a ruthenium catalyzed intramolecular asymmetric reductive amination en route to the dual orexin inhibitor suvorexant [MK-4305]. *J Am Chem Soc*. 133(21):8362-8371. [PMID: 21528938].
- Su C, Miao J, Liu Y, et al (2009). Multiple forms of rhythmic movements in an adolescent boy with rhythmic movement disorder. *Clin Neurol Neurosurg*. 111(10): 896-9. [PMID: 19726124].
- Subhan Z & Hindmarch I (1984). Effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on search in short-term memory. *Neuropsychobiology*. 12(4):244-248. [PMID: 6152563].
- Sugden D, Davidson K, Hough KA & The MT (2004). Melatonin, melatonin receptors and melanophores: a moving story. *Pigment Cell Res*. 17(5):454-460. [PMID: 15357831].
- Sullivan S (2012). Update on emerging drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 17(3):295-8. [PMID: 22920041].

- Sullivan SK, Petroski RE, Verge G, Gross RS, Foster AC & Grigoriadis DE (2004). Characterization of the interaction of indiplon, a novel pyrazolopyrimidine sedative-hypnotic, with the GABA_A receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 311:537-546. [PMID: 15266540].
- Sun H, Kennedy WP, Wilbraham D, et al (2013). Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on sleep parameters as measured by polysomnography in healthy men. *Sleep.* 36(2):259-267. [PMID: 23372274; PMCID: PMC35422986].
- Sutherland ER, Martin RJ, Ellison MC & Kraft M (2002). Immunomodulatory effects of melatonin in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 166(8):1055-1061. [PMID: 12379548].
- Swainston HT & Keating GM (2005). Zolpidem: a review of its use in the management of insomnia. *CNS Drugs.* 19(1):65-89. [PMID: 15651908].
- Sweetman SC (2009). *Martindale: The Complete Drug Reference.* Pharmaceutical Press, 36 Ed., 3694pp. ISBN: 0853698406, 9780853698401.
- Sygn K, Aasvang GM, Aamodt G, Oftedal B, Krog NH (2014). *Environ Res.* 131:17-24. [PMID: 24637180].
- Symonds CP (1953). Nocturnal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 16(3):166-171. [PMID: 13085198; PMCID: PMC503132].
- Systematic review of the benzodiazepines. Guidelines for data sheets on diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, clorazepate, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, nitrazepam, and flurazepam. Committee on the Review of Medicines (1980). *Br Med J* 280(6218):910-20. [PMID: 7388368; PMCID: PMC1601049].
- Szelenberger W, Niemcewicz S, Dabrowska AJ (2005). Sleepwalking and night terrors-psychopathological and psychophysiological correlates. *Int Rev Psychiatry.* 17(4):263-70. [PMID: 16194798].
- Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D (1998). Sleep-walking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neuron in rats. *Brain Res.* 803(1-2):178-88. [PMID: 9729371].
- Taberner C, Polo JM, Sevillano MD, et al (2000). Fatal familial insomnia: clinical, neuropathological, and genetic description of a Spanish family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 68(6):774-7. [PMID: 10811705; PMCID: PMC1736952].
- Tafti M (2009). Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Med.* 2009. 10 Suppl 1:S17-21. [PMID: 19660984].
- Taheri S (2006). The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity. *Arch Dis Child.* 91:881-4. [PMID: 17056861].
- Talbi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV (2007). Systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev.* 11(3):209-30. [PMID: 1751735].
- Takahashi M, Seagar MJ, Jones JF, Reber BF & Catterall WA (1987). Subunit structure of dihydropyridine-sensitive calcium channels from skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 84(15):5478-82. [PMID: 2440051; PMCID: PMC298881].
- Takahashi JS, Hong H-K, Ko CH, McDearman EL (2008). The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Gene.* 9(10):764-75. [PMID: 18802415; PMCID: PMC3758473].
- Takata K, Inoue Y, Hazama H, Fukuma E (1998). Night-time hypnopompic visual hallucinations related to REM sleep disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* 52(2):207-9. [PMID: 9628155].
- Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS & Etmann M (2007). Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf.* 30(2):171-184. [PMID: 17253881].
- Talbot LS, Maquet S, Metzler TJ, et al (2014). Cognitive behavioral therapy for insomnia in posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Sleep.* 37(2):327-41. [PMID: 24497661].
- Tan E, Healey D, Grey AR, Galland BC (2012). Sleep hygiene intervention for youth aged 10 to 18 years with problematic sleep: a before-after pilot study. *BMJ Pediatr.* 12:189. [PMID: 23216856; PMCID: PMC3538572].
- Tanoue C, Sugihara K, Uramaru N, et al (2013). Prediction of human metabolism of the sedative-hypnotic zaleplon using chimeric mice transplanted with human hepatocytes. *Xenobiotica.* 43(11):956-962. [PMID: 23651075].
- Tasaka K, Chung YH, Sawada K, Mio M (1989). Excitatory effect of histamine on the arousal system and its inhibition by H1 blockers. *Brain Res Bull.* 22(2):271-5. [PMID: 2565152].
- Tassinari CA, Cantalupo G, Hägl B, et al (2009). Neuroethological approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: The same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol (Paris).* 165(10):762-8. [PMID: 19733874].
- Tata PR, Rollings J, Collins M, Pickering A & Jacobson RR (1994). Lack of cognitive recovery following withdrawal from long-term benzodiazepine use. *Psychol Med.* 24(1):203-213. [PMID: 8208885].
- Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, et al (2000). Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics.* 106(5):E70. [PMID: 11061807].
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AL (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 30(2):213-8. [PMID: 17326547]. Erratum in: *Sleep.* 30(7): table of contents.
- Tellez Martinez H, Torres Serna C. Short-term treatment with quazepam of insomnia in geriatric patients. *Clinical Therapeutics* 1982; 5: 174-177.
- Téllez-Zenteno JF, Wiebe S, López-Méndez Y (2010). Epilepsia extra-temporal. Aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol.* 51(2): 85-94. [PMID: 20602314].
- Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al (2000). Reduced number of hypocretin neurons in human carolepsy. *Neuron.* 27(3):469-474. [PMID: 11055430].
- Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milan AB & Ray WA (1998). Antidepressants and risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med.* 339(13):875-882. [PMID: 9744971].
- Thase ME (2003). Evaluating antidepressant therapies: remission as the optimal outcome. *J Clin Psychiatry.* 64(Suppl 13):18-25. [PMID: 14552652].
- Thimgan MS, Suzuki Y, Seugnet L, Gottschalk L, Shaw PJ (2010). The perlipin homologue, lipid storage droplet 2, regulates sleep homeostasis and prevents learning impairments following sleep loss. *PLoS Biol.* 8(8). pii: e1000466. [PMID: 20824166; PMCID: PMC2930866].
- Thomas P, Genton P, Gélisse P, Wolf P (2005). Juvenile Myoclonic Epilepsy en J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf. (Eds.) *Epileptic syndromes, in infancy, childhood and adolescence.* Fourth Edition. (pp.367-388). Montrouge France. John Libbey Eurotext Ltd.
- Thorpy MJ (2004). National Sleep Medicine Course 2004. American Academy of Neurology, Book 2. Narcolepsy and other hypersomnias. Part I and II
- Thorpy MJ (2006). Cataplexy associated with narcolepsy: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 20(1):43-50. [PMID: 16396523].
- Thorpy MJ (2007). Narcolepsy. CONTINUUM, Sleep Disorders. American Academy of Neurology. Vol. 13, Num. 3, June 2007. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 9(4):687-701. [PMID: 22976557; PMCID: PMC3480567].
- Thorpy MJ, Chairman (1990). The International Classification of Sleep Disorders and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering Committee. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association.
- Thorpy MJ, Plazzi G (2010). The parasomnias and other sleep-related movement disorders. United Kingdom. Cambridge University Press.
- Tian C, Liu D, Sun QL, et al (2013). Comparative analysis of gene expression profiles between cortex and thalamus in Chinese fatal familial insomnia patients. *Mol Neurobiol.* 48(1):36-48. [PMID: 23430483].
- Tomás-Vila M, Miralles-Torres A, Beseler-Sato B, Revert-Gomar M, Sala-Langa MJ, Uribebarrea-Sierra A (2009). The relationship between headache and sleep disorders: findings from an epidemiological study in a population of Spanish school-age children. *Rev Neurol.* 48(8):412-7. [PMID: 19340781].
- Tonks A (2003). Treating generalized anxiety disorder. *BMJ.* 326(7391):700-702. [PMID: 12663409; PMCID: PMC1125601].
- Torantali ZA, Grace KP, Horner RL, Peever JH (2014). Cholinergic involvement in control of REM sleep paralysis. *J Physiol.* 592(Pt 7):1425-6. [PMID: 24692459; PMCID: PMC3979602].
- Tortorolo et al, 2011 (3) Tortorolo P, Lagos P, Monti JM (2011). Melanin-concentrating hormone: a new sleep factor?. *Front Neurol.* 2:14. [PMID: 21516258; PMCID: PMC3080035].
- Tosini G, O'wino S, Guillaume JL & Jockers R (2014). Understanding melatonin receptor pharmacology: Latest insights from mouse models, and their relevance to human disease. *Bioessays.* 36(8):778-87. [PMID: 24903552].
- Touitou Y (2013). Adolescents sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *J Physiol Paris.* 107(4):323-6. [PMID: 23542542].

Bibliografía

- Touma C, Pannan S (2011). Does lack of sleep cause diabetes? *Cleveland Clinic J Med*. 78(8):549-58. [PMID: 21807927].
- Tracey I, Mantyh PW (2007). Neuron Review The cerebral signature for pain perception and its modulation. 55(3):377-91. [PMID: 17678852].
- Trivedi AK & Kumar V (2014). Melatonin: an internal signal for daily and seasonal timing. *Indian J Exp Biol*. 52(5):425-437. [PMID: 24851405]
- Truven Health Analytics, Inc (2013). DrugPoint. Greenwood village, CO: Thomsen Healthcare; 2013.
- Tsai YS, Tu ME, Wu YH & Lin YC (2007). Hydroxyzine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Br J Dermatol*. 157(6):1296-1297. [PMID: 17927792].
- Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigrorakis MJ, Georgopoulos D, Lialos E (2009). Guidelines for diagnosis and treatment of sleep-related breathing disorders in adults and children. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults: different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia*. 13(3):187-91. [PMID: 19918312; PMCID: PMC2765300].
- Tsuda A, Nishimura K, Naganawa E, Otsubo T & Ishigooka J (2013). Successfully treated delirium in an extremely elderly patient by switching from risperidone to ramelteon. *Psychiatry Clin Neurosci*. 67(2):130. [PMID: 23438172]
- Tsurutani-Midorikawa T (1981). Circadian variation of thermoregulatory responses to heat and cold exposure in male subjects. *Jpn J Biometeor* 18(1): 24-30.
- Tu JH, Chung WC, Yang CY, Dzeng DS (2012). A comparison between acupuncture versus zolpidem in the treatment of primary insomnia. *Asian J Psychiatr*. 5(3):231-5. [PMID: 22981051].
- Uchino H, Kanai Y, Kyung Kim D, et al. (2002). Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol Pharmacol*. 61(4):729-737. [PMID: 11901210].
- Unai H & Karnik SS (2012). Domain coupling in GPCRs: the engine for induced conformational changes. *Trends Pharmacol Sci*. 33(2):79-88. [PMID: 22037017; PMCID: PMC3273637].
- Uthoff HK, Brunet JA, Aggerwal A, Varin R (1981). A clinical study of quazepam in hospitalized patients with insomnia. *J Int Med Res*. 9(4):288-91. [PMID: 6114885].
- Ushakov A, Gong H, McGinty D, Szymusiak R (2007). Efferent projections from the median preoptic nucleus to sleep- and arousal-regulatory nuclei in the rat brain. *Neuroscience*. 150(1):104-20. [PMID: 17928156; PMCID: PMC2190730].
- Uslaner JM, Tye SJ, Eddins DM, et al (2013). Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition. *Sci Transl Med*. 5(179):179ra44. [PMID: 23552372].
- Vaamonde-Gamo J, Martinez-Palomeque G, Alvarez-Soria MJ, Flores-Barragan JM, Ibanez R, Cabello-De la Rosa JP (2010). [Myoclonias with a propiospinal and radicular origin: their response to levitracetam]. *Rev Neurol*. 51(2):126-7. [PMID: 20602319].
- Vadivelu N, Mitra S & Narayan D (2010). Recent advances in post operative pain management. *Yale J Mol Med*. 83(1):11-25. [PMID: 20351978; PMCID: PMC2844689]
- Valerio, F., Bueso-Aguilar, T. (2014). Estudio piloto sobre quejas de los pacientes con insomnio en clínica de trastornos del sueño San Pedro Sula, Honduras (manuscrito en preparación).
- van Alphen B, Yap MH, Kirszenblat L, Kottler B, van Swinderen B (2013). A dynamic deep sleep stage in *Drosophila*. *J Neurosci*. 33(16):6917-27. [PMID: 23595750; PMCID: PMC3670110].
- Van der Hulst M (2003). Long workhours and health. *Scand J Work Environ Health*. 29(3):171-88. [PMID: 12828387].
- Vande Griend JP & Anderson SL (2003). Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*. 52(6):e210-e219. [PMID: 23229983].
- Vanini G, Lydic R & Baghdooyan HA (2012). GABA-to-ACh ratio in basal forebrain cortex varies significantly during sleep. *Sleep*. 35(10):1325-1334. [PMID: 23024430; PMCID: PMC3443758].
- Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN (2011). A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep*. 34(11):1461-8. [PMID: 22043116; PMCID: PMC3198201].
- Vastoril (hydroxyzine hydrochloride) intramuscular solution prescribing information. In: PDR.net. Montvale, NJ: Thompson Healthcare; 2003. Actualizado en Oct. 12, 2013.
- Vaughan MK, Vaughan GM, Reiter RJ & Benson B (1972). Effect of melatonin and other pineal indoles on adrenal enlargement produced in male and female mice by pinealectomy, unilateral adrenalectomy, castration, and cold stress. *Neuroendocrinology*. 10(3):139-154. [PMID: 4538277].
- Vaughn BV, Ali I (2012). Sleep and epilepsy: opportunities for diagnosis and treatment. *Neurol Clin*. 30(4):1249-74. [PMID: 23099136].
- Vega O PA (2011). Examen físico y aproximación clínica de los trastornos respiratorios del sueño. *Acta de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello*. Vol. 39.
- Vermeeren A, Riedel WJ, van Bostel MP, Darwish M, Paty I & Patat A (2002). Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep*. 25(2):224-231. [PMID: 11905433].
- Verret L, Goutagny R, Fort P, et al. (2003). A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci*. 4:19. [PMID: 12964948; PMCID: PMC201018].
- Verster JC, van de Loo AL, Moline ML & Roth T (2014). Middle-of-the-night administration of sleep medication: A critical review of the effects on next morning driving ability. *Curr Drug Saf*. 9(3):205-11. [PMID: 24909576].
- Vetrugno R, Manconi M, Ferini-Strambi L, Provini F, Plazzi G, Montagna P (2006). Nocturnal eating: sleep-related eating disorder or night eating syndrome? A videopolysomnographic study. *Sleep*. 29(7):949-54. [PMID: 16895263].
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 86(8):3787-94. [PMID: 11502812].
- Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L, et al (2013). Pharmacoeconomic characterization of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol*. 69(11):1965-72. [PMID: 23877252].
- Villikka K, Kivistö KT, Lamberg TS, Kantala T & Neuvonen PJ (1997). Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol*. 43(5):471-74. [PMCID: PMC2042775].
- Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, et al (2013). Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 65(5):786-792. [PMID: 23203795; PMCID: PMC3393235].
- Viola AU, Archer SN, James LM, et al (2007). PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol*. 17(7):613-8. [PMID: 17346965].
- Vlodenovic A, Lazar AS, Barker RA, Overeem S (2014). 'The clocks that time us' -circadian rhythms in neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 10(12):683-93. [PMID: 25385339; PMCID: PMC4344830].
- Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, et al (2014). Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 9(5):e97500. [PMID: 24848969; PMCID: PMC4029760].
- Volpe J (2001). Neurologic examination: normal and abnormal data in Neurology of the newborn. Philadelphia Pa. WB Saunders; 2001:109-141.
- Vollrath L, Espezel H & Appleton RE (1981). Sleep induction by intranasal application of melatonin. *Adv Biosci*. 9:327-329.
- Varona RD, Szkló-Coxe M & Ware JC (2014). Hypnotic hiccups. *BMJ Case Rep*. Mar 10; 2014. pii: bcr2013202365. [PMID: 24614774].
- Wade AG, Farmer M, Harari G, et al (2014). Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clin Interv Aging*. 9:947-961. [PMID: 24971004; PMCID: PMC4069047].
- Wagner J, Wagner ML, Henning WA (1998). Beyond benzodiazepines: alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. *Ann Pharmacother*. 32(6):680-91. [PMID: 9640488].
- Walker MP, Stickgold R (2006). Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol*. 57:139-66. [PMID: 16318592].
- Walsh JK, Engelhardt CL (1999). The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep*. 22 Suppl 2:S386-93. [PMID: 10394612].
- Walsh JK, Moscovich A, Burke J, Farber R & Roth T (2007). Efficacy and tolerability of indiplon in older adults with primary insomnia. *Sleep Med*. 8(7-8):753-759. [PMID: 17825616].
- Wamsley EJ, Shinn AK, Tucker MA, et al (2013). The effects of eszopiclone on sleep spindles and memory consolidation in schizophrenia: a randomized placebo-controlled trial. *Sleep*. 36(9):1369-1376. [PMID: 23997371; PMCID: PMC3738047].

Bibliografía

- Wang D, Li Z, Li L & Hao W (2014a). Real-world, open-label study to evaluate the effectiveness of mirtazapine on sleep quality in outpatients with major depressive disorder. *Asia Pac Psychiatry*. 6(2):152-60. [PMID: 23857869].
- Wang P, Sun X, Xie Y, et al (2014b). Melatonin regulates proteomic changes during leaf senescence in *Malus hupehensis*. *J Pineal Res*. [PMID: 25146528]
- Wang JS & DeVane CL (2003). Pharmacokinetics and drug interactions of the sedative hypnotics. *Psychopharmacol Bull*. 37(1):10-29. [PMID: 14561946].
- Warot D, Bensimon G, Danjou P & Puech AJ (1987). Comparative effects of zopiclone, triazolam and placebo on memory and psychomotor performance in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 1(2):145-52. [PMID: 3679064].
- Warren JW, Howard FM, Cross RK, et al (2009). Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology*. 73(1):52-57. [PMID: 18995888].
- Warrington SJ, Anker SI & Turner P (1984). An evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol*. 18(4):549-57. [PMID: 6487494; PMCID: PMC1463620].
- Waskielewicz AM, Gunia A, Szkaradek N, Sloczyńska K, Krupińska S & Marona H (2013). Ion channels as drug targets in central nervous system disorders. *Curr Med Chem*. 20:1241-85. [PMID: 23409712; PMCID: PMC3706965]
- Watanabe T, Kan S, Koike T, et al (2014). Network-dependent modulation of brain activity during sleep. *Neuroimage*. 2014 May 9. pii: S1053-8119(14)00359-0. [PMID: 24814208].
- Waterhouse J, Minors D, Folkard S, et al (1998). Light of domestic intensity produce phase shifts of the circadian oscillator in humans. *Neurosci Lett*. 245(2):97-100. [PMID: 9605494].
- Waterhouse J, Edwards B, Nevill A, et al (2000). Do subjective symptoms predict our perception of jet-lag? *Ergonomics*. 43(10):1514-27. [PMID: 11083132].
- Watson CJ, Soto-Calderson H, Lydic R & Baghdoyan HA (2008). Pontine reticular formation (PrO) administration of hypocretin-1 increases PrO GABA levels and wakefulness. *Sleep*. 31:453-464. [PMID: 18457232].
- Wehr TA & Rosenthal NE (1989). Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry*. 146(7):829-839. [PMID: 2662784].
- Weich S, Pearce HL, Craft P, et al (2014). Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 348:g1996. [PMID: 24647164; PMCID: PMC3959619].
- Weisman O, Magori-Cohen R, Louzoun Y, Eidelman AI, Feldman R (2011). Sleep-Wake Transitions in Premature Neonates Predict Early Development. *Pediatrics*. 128(4):706-14. [PMID: 21911350].
- Welburn SC, Maudlin I (1999). Tsetse-trypanosome interactions: rites of passage. *Parasitol Today*. 15(10):399-403. [PMID: 10481151].
- Wing YK, Lam SP, Li SX, et al (2008). REM sleep behaviour disorder in Hong Kong Chinese: clinical outcome and gender comparison. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79(12):1415-6. [PMID: 19010959].
- Legitimacy of concerns about caffeine and energy drink consumption. *Nutr Rev*. 72(Suppl. 1):78-86. [PMID: 25293547].
- Wessell AM & Weart W (2005). Eszopiclone (Lunesta) for treatment of transient and chronic insomnia. *Am Fam Physician*. 71(12):2359-2360. [PMID: 15999875].
- Westenbroek RE, Hoskins L & Catterall WA (1998). Localization of CA2+ channel subtypes on rat spinal motor neurons, interneurons, and nerve terminals. *J Neurosci*. 18(16):6319-30. [PMID: 9698323].
- Wetterberg L (1983). The relationship between the pineal gland and the pituitary-adrenal axis in health, endocrine and psychiatric conditions. *Psychoneuroendocrinology*. 8(1):75-80. [PMID: 6308700].
- Wheatley D (2005). Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*. 19(4):414-21. [PMID: 15982998].
- Wichniak A, Wierzbicka A & Jernajczyk W (2012). Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des*. 18(36):5802-17. [PMID: 22681161].
- White PF, Tufanogullari B, Taylor J & Klein K (2009). The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 108(4):1140-5. [PMID: 19299776].
- White RP & Boyajy LD (1960). Neuropharmacological comparison of atropine, scopolamine, banactazine, diphenhydramine and hydroxyzine. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 127:260-273. [PMID: 13784865].
- Whiting PJ (2003). GABA-A receptor subtypes in the brain: a paradigm for CNS drug discovery? *Drug Discovery Today*. 8(10):445-50. [PMID: 12801796].
- Will RG, Campbell MJ, Moss TH, Bell JE, Ironside JW (1998). FFI cases from the United Kingdom. *Brain Pathol*. 8(3):562-3 [PMID: 9669711].
- Williams DA, Clauw DJ (2009). Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain*. 10(8):777-91. [PMID: 19638325; PMCID: PMC2741022].
- Willyard C (2012). New class of sleep drugs may offer a safer night's rest. *Nat Med*. 18(7):996. [PMID: 22772537].
- Winkelmann JW (2006). Sleep-related eating disorder and night eating syndrome: sleep disorders, eating disorders, or both? *Sleep*. 29(7):876-7. [PMID: 16895252].
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, et al (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 39(8):1000-6. [PMID: 17637780].
- Winkelmann JW, Buxton OM, Jensen JE, et al (2008a). Reduced brain GABA in primary insomnia: Preliminary data from 4T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1H-MRS). *Sleep*. 31(11):1499-506. [PMCID: PMC2579978].
- Winkelmann J, Lichtner P, Schormair B, et al (2008b). Variants in the neuronal nitric oxide synthase (nNOS, NOS1) gene are associated with restless legs syndrome. *Mov Disord*. 23(3):350-8. [PMID: 18058820].
- Winkelmann JW, Johnson EA, Richards LM (2011). Sleep-related eating disorder. *Handb Clin Neurol*. 98:577-85. [PMID: 21056212].
- Winkelmann J, Lin L, Schormair B, et al (2012). Mutations in DNMT1 cause autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy. *Hum Mol Genet*. 21(10):2205-10. [PMID: 22328086; PMCID: PMC3465691].
- Winrow CJ, Gatter AJ, Cox CD, et al (2011). Promotion of sleep by suvorexant—a novel dual orexin receptor antagonist. *J Neurogenet*. 25(1-2):52-61. [PMID: 21473737]
- Winsauer et al, 1984 [17] Winsauer HJ, O'Hair DE, Valero R (1984). Quazepam: short-term treatment of insomnia in geriatric outpatients. *Curr Ther Res*. 35:228-34
- Wirz-Justice A, van den Hoofdakker RH (1999). Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? *Biol Psychiatry*. 46(4):445-53. [PMID: 10459393].
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM (2001). Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci*. 21(5):1787-94. [PMID: 11222668].
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 38(1):19-28 [PMID: 7818567].
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 38(6):1113-22. [PMID: 21285161].
- Wolfson W (2009). In the arms of Morpheus: Actelion keeps sleepers from waking. *Chem Biol*. 16(2):105-6. [PMID: 19245999].
- Wolfson AR, Carskadon MA (2008). Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev*. 69:875-87. [PMID: 9768476].
- Wood DM, Berry DJ, Glover G, Eastwood J & Dargan PI (2010). Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol*. 6:435-7. [PMID: 20373065; PMCID: PMC3550463].
- Wood PB, Patterson JC 2nd, Sunderland JJ, Talner KH, Glabus MF, Ullien DL (2007a). Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*. 8(1):51-8. [PMID: 17023218].
- Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, et al (2007b). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 25(12):3576-82. [PMID: 17610577].
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al (2009). Meta-analysis of the impact of 9 medications classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 169(21):1962-70. [PMID: 19933955].
- Wu F, Zhao XL, Wei MJ, et al (2012). Pharmacokinetics and safety of eszopiclone in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung*. 62(12):561-565. 1327570. [PMID: 23038043].
- Wurtman R (2006). Ramelteon: a novel treatment for the treatment of insomnia. *Expert Rev Neurother*. 6(7): 957-964. [PMID: 16831111].
- Wyatt JK (2004). Delayed sleep phase syndrome: pathophysiology and treatment options. *Sleep*. 27(6):1195-1203. [PMID: 15532214].

Bibliografía

- Wysowski DK, Barash D (1991). Adverse behavioral reactions attributed to triazolam in the Food and Drug Administration's Spontaneous Reporting System. *Arch Intern Med.* 151(10):2003-8. [PMID: 1929688].
- Xi MC, Morales FR, Chase MH (1999). Evidence that wakefulness and REM sleep are controlled by a GABAergic pontine mechanism. *J Neurophysiol.* 82:2015-9. [PMID: 10515993].
- Yaffe K, Falvey CM, Hoang T (2014). Connections between sleep and cognition in older adults. *Lancet Neurol.* 13(10):1017-28. [PMID: 25231524].
- Yamagake M & Namiki A (2002). Calcium channels – basic aspects of their structure, function and gene encoding; anesthetic action on the channels – a review. *Can J Anaesth.* 49(2):151-164. [PMID: 11823393].
- Yamamoto H & Tang HW (1996). Antagonistic effect of melatonin against cyanide-induced seizures and acute lethality in mice. *Toxicol Lett.* 87(1):19-24. [PMID: 8701440].
- Yamauchi M, Jacono FJ, Fujita Y, et al (2014). Effects of environment light during sleep on autonomic functions of heart rate and breathing. *Sleep Breath.* 18(4):829-35. [PMID: 24522288].
- Yanagihara M, Nakamura M, Usui A, et al (2014). The melatonin receptor agonist is effective for free-running type circadian rhythm sleep disorder: case report on two sighted patients. *Tohoku J Exp Med.* 234(2):123-8. [PMID: 25253260].
- Yanai K, Ryu JH, Sakai N, et al (1994). Binding characteristics of a histamine H3-receptor antagonist, [3H]S-methylthioiperamide: comparison with [3H](R)alpha-methylhistamine binding to rat tissues. *Jpn J Pharmacol.* 65(2):107-12. [PMID: 7967223].
- Yazaki M, Shirakawa S, Okawa M, Takahashi K (1999). Demography of sleep disturbances associated with circadian rhythm disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 53(2):267-8. [PMID: 10459707].
- Yeh YW, Chen CH, Feng HM, Wang SC, Kuo SC & Chen CK (2009). New onset somnambulism associated with different dosage of mirtazapine: a case report. *Clin Neuropharmacol.* 32(4):232-3. [PMID: 19644232].
- Yi C, Zhang Y, Yu Z, et al (2014). Melatonin enhances the anti-tumor effect of fisetin by inhibiting COX-2/iNOS and NF- κ B/p300v signaling pathways. *PLoS One.* 9(7):e99943. [PMID: 25000190].
- Yokogawa T, Marin W, Faraco J, et al (2007). Characterization of sleep in zebrafish and insomnia in hypocretin receptor mutants. *PLoS Biol.* 5(10):e277. [PMCID: PMC2020497].
- Yoss RE, Daly DD (1960). Narcolepsy in children. *Pediatrics.* 25:1025-33. [PMID: 13846569].
- Yao L, Matalon D, Hoffman RS & Goldfarb DS (2009). Treatment of pregabalin toxicity by hemodialysis in a patient with kidney failure. *Am J Kidney Dis.* 54(6):1127-30. [PMID: 19493601].
- Youdim MB, Ben-Shachar D, Ashkenazi R, Yehuda S (1983). Brain iron and dopamine receptor function. *Adv Biochem Psychopharmacol.* 37:309-21. [PMID: 6138953].
- Young D, Zorik F, Wittig R, Roehrs T, Roth T (1988). Narcolepsy in a pediatric population. *Am J Dis Child.* 142(2):210-3. [PMID: 3341326].
- Young T, Skatrud J, Peppard PE (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 291(16):2013-6. Review. [PMID: 15113821].
- Yu HS, Hernández V, Haywood M & Wong CG (1993). Melatonin inhibits the proliferation of retinal pigment epithelial (RPE) cell in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 29A(5):415-8. [PMID: 8390974].
- Yunus MB, Young CS, Saeed AS, Aldag JC (1997). Positron emission tomography (PET) imaging of the brain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 40(9):5188.
- Xie WL, Shi Q, Xia SL, et al (2013). Comparison of the pathologic and pathogenic features in six different regions of postmortem brains of three patients with fatal familial insomnia. *Int J Mol Med.* 31(1):81-90. [PMID: 23175354].
- Xiang L, Jang K, Montplaisir J, et al (2007). Canadian restless legs syndrome twin study. *Neurology.* 68:1631-3.
- Xiang L, Montplaisir J, Desautels A, et al (2010). Family study of restless-legs syndrome in Quebec, Canada: Clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol.* 67:617-22.
- Xu Y, Padlath QS, Shapiro RE, et al (2005). Functional consequences of a CK1delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature.* 434(7033):640-4. [PMID: 15800623].
- Xyrem International Study Group (2005). Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients. *Sleep Med.* 6(5):415-21. [PMID: 16099718].
- Zadra A, Pilon M (2011). NREM parasomnias. *Handb Clin Neurol.* 99:851-68. [PMID: 21056232].
- Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang, Roth T (2007). Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 3(5):495-504. [PMID: 17803013; PMCID: PMC1978328].
- Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T (2004). Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 20(12):1979-91 [PMID: 15701215].
- Zanznera P, Shukla G, Gupta A, et al (2012). Markedly disturbed sleep in medically refractory compared to controlled epilepsy – a clinical and polysomnography study. *Seizure.* 21(7):487-90. [PMID: 22633696].
- Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J (2009). Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep.* 61(3):383-410. Review. [PMID: 19605939].
- Zee PC, Attarian H, Videnovic A (2013). Circadian rhythm abnormalities. *Continuum (Minneapolis).* 19(1 Sleep Disorders):132-47. [PMID: 23385698; PMCID: PMC3654533].
- Zeltzer JM, Fiscaro RA, Ruby NF, Heller HC (2014). Millisecond flashes of light phase delay the human circadian clock during sleep. *J Biol Rhythms.* 29(5):370-6. [PMID: 25227334].
- Zheng X, Sehgal A (2008). Probing the relative importance of molecular oscillations in the circadian clock. *Genetics.* 178(3):1147-55. [PMID: 18385110; PMCID: PMC2278066].
- Zhou Q, Gui S, Zhou Q & Wang Y (2014). Melatonin inhibits the migration of human lung adenocarcinoma A549 cell lines involving JNK/MAPK pathway. *PLoS One.* 9(7):e101132. [PMID: 24992189].
- Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT (2011). Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 11:78. [PMID: 2193959; PMCID: PMC3198755].
- Ziere G, Dieleman JP, van der Cammen TJ, Hofman A, Pols HA & Stricker BH (2008). Selective serotonin reuptake inhibiting antidepressants are associated with and increased risk of nonvertebral fractures. *J Clin Psychopharmacol.* 28(4):411-7. [PMID: 18626268].
- Zobeiri M, Shokoohi A (2014). Restless leg syndrome in diabetics compared with normal controls. *Sleep Disord.* 2014: 871751. [PMID: 24895540; PMCID: PMC4033537].
- Zoberi K & Pollard CA (2010). Treating anxiety without SSRIs. *J Fam Pract.* 59(3):148-54. [PMID: 20230732].
- Zolpimist (zolpidem tartrate) oral spray. Highlights of prescribing information. December 2008. <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/doc/label/2008/0221961b1.pdf>
- Zosel A, Osterberg EC & Mycyck MB (2011). Zolpidem misuse with other medications or alcohol frequently results in intensive care unit admission. *Am J Ther.* 18(4):305-8. [PMID: 20458214].
- Zucconi M, Manconi M, Bizzozero D, et al (2005). EEG synchronization during sleep-related epileptic seizures as a new tool to discriminate confusional arousals from paroxysmal arousals: preliminary findings. *Neural Sci.* 26(Suppl. 3):s199-204. [PMID: 16331396].
- Zuebier LA, Luik AI, Hofman A, Franco OH, Van Someren AL, Tiemeier H (2014). Fragmentation and stability of circadian activity rhythms predict mortality: The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* pii: kwu245. [PMID: 25491893].

Primera parte: Generalidades de los trastornos del sueño	Capítulo 1. Situación de la medicina del sueño en Centroamérica y Panamá. Durón RM, Jerez Magaña AA, Valerio F, Majano de Carías EM & Martínez Cerrato JM
	Capítulo 2. Definición de trastornos del sueño. Jerez Magaña, AA.
	Capítulo 3. Neurofisiología del sueño. Martínez Cerrato, JA
	Capítulo 4. Clasificación de los trastornos del sueño. Lara Girón JC & Cardona RR
	Capítulo 5. Genética del sueño y de los trastornos del sueño. Contreras Rojas, J

Segunda parte:
**Trastornos del
sueño**

Capítulo 6.
Insomnio.
Durón RM, Valerio F & Bueso Aguilar T

Capítulo 7.
Trastornos del sueño relacionados con la respiración.
Del Cid García, JJ

Capítulo 8.
Hipersomnias de origen central.
Cosenza, GE

Capítulo 9.
Trastornos del ritmo circadiano sueño/vigilia.
Jerez Magaña, AA

Capítulo 10.
Parasomnias.
Gálvez Quiñonez, HH

Capítulo 11.
Trastornos del sueño relacionados con el movimiento.
Gálvez Quiñonez, HH

Capítulo 12.
Otros trastornos del sueño.
Lara Girón JC & Cardona RR

Capítulo 13.
Trastornos del sueño en niños.
Pérez Córdova, JM

Capítulo 14.
Trastornos del sueño en epilepsia.
León Aldana, JA

Tercera parte:

**Diagnóstico de
los trastornos
del sueño**

Capítulo 15.

La historia clínica del sueño.

Vega Zeissig LE

Capítulo 16.

Polisomnografía y otros métodos de estudio.

Majano de Carías EM

Cuarta parte:
**Tratamiento de
los trastornos
del sueño**

Capítulo 17.
Farmacología de los hipnóticos benzodiazepínicos.
Ramírez Samayoa OG

Capítulo 18.
Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos.
Jerez Magaña AA & Gallegos Mazariegos HM

Capítulo 19.
Higiene del sueño y otras opciones terapéuticas.
Vega Zeissig LE

Quinta parte:

**Consenso
Diagnóstico y
Terapéutico**

Capítulo 20.

Consenso Diagnóstico.

GIETSH

Capítulo 21.

Consenso Terapéutico.

GIETSH

Contenido:

Capítulo 1. Generalidades de los trastornos del sueño. <i>Durón RM, Jerez Magaña AA, Valerio F, Majano de Carías EM, Martínez Cerrato JA.</i>	3
Capítulo 2. Definición de trastornos del sueño. <i>Jerez Magaña AA</i>	7
Capítulo 3. Neurofisiología del sueño. <i>Martínez Cerrato, JA</i>	11
Capítulo 4. Clasificación de los trastornos del sueño. <i>Lara Girón JC, Cardona RR</i>	23
Capítulo 5. Genética de los trastornos del sueño, <i>Conteras Rojas J</i>	29
Capítulo 6. Insomnio. <i>Durón RM, Valerio F, Bueso Aguilar T.</i>	37
Capítulo 7. Trastornos del sueño relacionados con la respiración. <i>Del Cid García JJ</i>	47
Capítulo 8. Hipersomnia de origen central. <i>Cosenza GE</i>	57
Capítulo 9. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia. <i>Jerez Magaña AA</i>	73
Capítulo 10. Parasomnias. <i>Gálvez Quiñonez HH</i>	83
Capítulo 11. Trastornos del sueño relacionados con el movimiento. <i>Gálvez Quiñonez HH</i>	99
Capítulo 12. Otros trastornos del sueño. <i>Lara Girón JC, Cardona RR</i>	107
Capítulo 13. Trastornos del sueño en niños. <i>Pérez Córdova JM</i>	129
Capítulo 14. Trastornos del sueño en epilepsia. <i>León Aldana JA</i>	141
Capítulo 15. La historia clínica del sueño. <i>Vega Zeissig LE</i>	155
Capítulo 16. Polisomnografía y otros métodos de estudio. <i>Majano de Carías EM</i>	171
Capítulo 17. Farmacología de los hipnóticos benzodiazepínicos. <i>Ramírez Samayoa OG</i>	197
Capítulo 18. Farmacología de los hipnóticos no benzodiazepínicos. <i>Jerez Magaña AA, Gallegos Mazariegos HM</i>	213
Capítulo 19. Higiene del sueño y otras opciones terapéuticas. <i>Vega Zeissig LE</i>	261
Capítulo 20. Diagnóstico de los trastornos del sueño. <i>Consenso GIETSH</i>	275
Capítulo 21. Tratamiento de los trastornos del sueño. <i>Consenso GIETSH</i>	289
Capítulo 22. Anexos	307
Bibliografía	327

