



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Efecto modulador del estrés sobre los ciclos sueño-vigilia

Alumno: Rosa María Rovi Córdoba

Tutor: Lourdes de la Torre Vacas

Dpto: Psicología.

ÍNDICE

Resumen

1. Introducción

2. Estrés

2.1 Conceptualización

2.2 Estresores

2.3 Respuesta de estrés

3. Ritmos circadianos.

3.1 Ciclos Sueño-Vigilia

3.1.1 Bases neurobiológicas de los ciclos Sueño-Vigilia

3.1.2 Alteraciones de los ciclos Sueño-Vigilia

4. Efecto modulador del estrés sobre los ciclos Sueño-Vigilia

5. Tratamiento del insomnio primario relacionado con el padecimiento de estrés

6. Conclusiones

Referencias

Resumen

En el presente trabajo se revisan las publicaciones existentes acerca del papel que desempeña el estrés en determinados trastornos del sueño. Dichas publicaciones parecen poner de manifiesto que el estrés influye en el sueño a través de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), y la liberación consecuente de hormonas como el cortisol, lo que ocasiona en el organismo un estado de activación, incompatible con el sueño. A su vez, la activación del HHA altera la secreción de hormonas encargadas de regular los ritmos sueño/vigilia, como es el caso de la melatonina, dando lugar a la desincronización de los ritmos circadianos. Otros trabajos publicados también indican que el estrés también modula los ciclos sueño-vigilia a través de la alteración de otros sistemas, como el sistema inmune. En este trabajo también se mencionan los principales tratamientos a los que se puede recurrir para afrontar los problemas del sueño ocasionados principalmente por el estrés. Todos ellos parten del establecimiento de una buena higiene del sueño. La terapia psicológica, el tratamiento farmacológico, o una combinación de ambos, resultan necesarios en la mayor parte de los casos.

Palabras clave: estrés, sueño, sistema nervioso, trastornos del sueño, tratamiento para problemas del sueño, melatonina, insomnio, ritmos circadianos.

Abstract

In this work the existing publications about the role of stress in some of the sleep disorders are reviewed. These publications seem to show that the stress influences sleep through the activation of the adrenal hypothalamic-pituitary-axis (HPA) and the consequent release of hormones such as cortisol that results in a state of activation of the organism, incompatible with sleep. At the same time, the activation of HPA axis alters the secretion of hormones that regulate sleep/wake rhythms such as melatonin, which causes desynchronization of circadian rhythms. Other published studies also indicate that stress regulates the sleep-wake cycles through the alteration of other systems, such as the immune system. In this work, the main treatments for the sleep disturbances caused primarily by the stress are also mentioned. They start from the establishment of good sleep hygiene. The psychological therapy, the pharmacological treatment, or a combination of both, are necessary in most cases.

Key words: stress, sleep, nervous system, sleep disorders, treatment for sleep problems, melatonin, insomnia, circadian rhythms.

1. Introducción

Todos alguna vez en la vida hemos sufrido estrés, bien debido a acontecimientos cotidianos (como afrontar unas altas demandas laborales, sociales y/o familiares diarias, por ejemplo), o bien provocado por determinados acontecimientos traumáticos que pueden tener lugar en la vida de las personas (muerte de un familiar, divorcio, despido laboral, accidente, etc.).

El estrés afecta a nuestro bienestar personal repercutiendo en diversos ámbitos de nuestra vida, incluyendo nuestra salud. Así, el estrés puede afectar la calidad del sueño, la alimentación, puede reducir la competencia inmunológica de nuestro organismo, puede ocasionar problemas cardiovasculares, etc.

Teniendo en cuenta todo esto, consideramos necesario el estudio de los efectos del estrés sobre los sistemas que regulan las funciones vitales del organismo. En el presente trabajo, revisaremos los principales datos publicados sobre esta cuestión, centrándonos concretamente en aquellos datos que relacionan el padecimiento de estrés con las alteraciones de los ritmos circadianos, espacialmente de los ciclos sueño-vigilia.

Los ritmos circadianos son muy importantes para el correcto funcionamiento de todos los organismos, ya que su principal función es permitir adaptarnos a los cambios del medio externo. La manifestación de los ritmos circadianos depende del sistema circadiano, el cual mantiene organizado al organismo y le permite adaptarse a los cambios ambientales regulares. Los ritmos circadianos se encargan de la regulación de funciones tan importantes como el ciclo sueño-vigilia, la temperatura corporal, y la síntesis y liberación hormonal, entre otras, por lo que un mal funcionamiento de los ritmos circadianos alteraría el funcionamiento de estas funciones.

El objetivo principal de este trabajo es revisar los datos publicados acerca del papel modulador del estrés sobre los ritmos circadianos, centrándonos especialmente en las alteraciones de los ritmos sueño-vigilia. Previamente, comentaremos los aspectos más relevantes del estrés, incluyendo sus principales correlatos neurobiológicos, así como las características básicas de los ritmos circadianos y, en particular, de los ritmos sueño-vigilia. Destacaremos el papel desempeñado por la melatonina en la regulación de estos ritmos. Por último, mencionaremos los principales tratamientos a los que se puede recurrir para afrontar los problemas del sueño ocasionados principalmente por el estrés.

2. Estrés

2.1 Conceptualización

El estrés es entendido por la mayoría de las personas como un estado de nerviosismo, angustia, irritabilidad, tensión, mal dormir, etc. Es decir, la sintomatología del estrés es fácilmente reconocida e identificada por las personas y, a pesar de que el término estrés parece entendible por la mayoría de las personas, éste ha sido un constructo que ha resultado muy difícil de definir por los expertos, por lo que existen varias definiciones de estrés.

El concepto de estrés viene de la física, entendiéndose como la capacidad que tiene un cuerpo para volver a su forma inicial tras haber sufrido algún tipo de deformación. De modo similar, las personas estamos expuestas a situaciones estresantes, tanto del medio interno (padecer un dolor, una enfermedad, sentimientos negativos, problemas psicológicos etc.), como del medio externo (pérdida de un familiar, problemas económicos, exceso de trabajo etc.), que nos obligan a desviarnos de nuestro equilibrio u homeostasis y, posteriormente, poner en marcha una serie de mecanismos que nos ayuden a restablecer dicha homeostasis.

Hans Seyle (1956), fue el primero en acuñar el término estrés, definiéndolo como “cambios psicofisiológicos que se producen en el organismo como respuesta a una situación de sobredemanda”. Se trataría de la respuesta de enfrentamiento del organismo ante situaciones de emergencia, en las que el medio demanda la movilización de recursos para afrontarlo con éxito. Cuando tiene lugar esta respuesta de afrontamiento, se produce la paralización de sistemas psicofisiológicos innecesarios en ese momento, y la energía se concentra en los sistemas decisivos para el éxito del afrontamiento. Por lo tanto, el estrés es en esencia una respuesta adaptativa, ya que ante situación de peligro nos permite actuar rápidamente y de forma efectiva (ver Sandín, 2003).

Seyle (1960), propuso el Síndrome General de Adaptación, en el cual el estrés pasa por tres fases cuando se enfrenta al estresor (revisado en Sandín, 2003). Estas fases son:

1. *Fase alarma*: el organismo se prepara para la acción contra el estresor por lo que se produce la movilización de energía por parte del hipotálamo, que estimula las glándulas suprarrenales para que éstas secreten adrenalina, con la finalidad de suministrar energía. Finalmente, esto provoca aumento de la frecuencia cardiaca, vasodilatación y aumento de la vigilancia.

2. *Fase de Resistencia:* esta fase se activa si el estrés se mantiene, lo que es perjudicial para la salud. En esta etapa, las glándulas suprarrenales secretan cortisol para mantener constante el nivel de glucosa sanguínea para nutrir músculos, corazón y cerebro. La función de la adrenalina es suministrar la energía de urgencia y el cortisol garantiza la renovación de reservas.

3. *Fase de agotamiento:* en esta fase el organismo intentará movilizar todos sus recursos disponibles para enfrentarse al estímulo estresor, pero si el organismo no se adapta al estímulo estresor se produce el agotamiento, acompañado de una alteración hormonal. El cuerpo no puede resistir más al estímulo estresor después de la exposición prolongada, y el sistema inmunitario se vuelve deficitario.

Este modelo no estuvo exento de críticas. La principal crítica es que este modelo solo se centraba en respuestas fisiológicas sin tener en cuenta que la respuesta del estrés estaba mediada por factores psicológicos, como por ejemplo la percepción subjetiva sobre el carácter amenazante del estresor. Con la finalidad de solventar las críticas de este modelo, muchos psicólogos ofrecieron definiciones integradoras, en las que se consideraba “estrés”, tanto los estímulos que producen estrés, como las propias reacciones al estrés así como diversos procesos que median en la interacción (Martín, 2007). Estas teorías integrativas son conocidas como teorías interactivas o transaccionales del estrés, la mayoría de estas teorías fueron desarrolladas por Lazarous y sus colaboradores (Lazarous y Folkman, 1986, citado por Martín 2007). Desde esta teoría transaccional, a día de hoy, se consideran como amortiguadores de los efectos perjudiciales del estrés a numerosos acontecimientos vitales, las características de nuestro ambiente social y determinados valores personales (ver Martín, 2007). Lazarous y Folkman (1984), en su teoría, proponen que en respuesta ante un estímulo estresante, el individuo evalúa cognitivamente la posible amenaza, y los recursos propios, o la capacidad para responder ante esta demanda. Esta evaluación cognitiva determina la intensidad y la forma de la reacción emotiva al estímulo estresante (ver Martín, 2007).

Más recientemente, autores como Nadal y Armario (2010), afirman que el estrés es originado por la exposición a estímulos estresores, que pueden alterar la homeostasis de nuestro organismo. La respuesta del estrés es considerada un proceso adaptativo debido a que esta respuesta comporta una serie de cambios fisiológicos y conductuales que nos permiten afrontar situaciones peligrosas, de forma que aumenta la probabilidad de supervivencia del individuo. En efecto, el estrés provoca una respuesta psicofisiológica

que puede ser positiva en determinadas situaciones pero, si esta respuesta es mantenida en el tiempo, llega a agotar nuestras reservas, y puede hacernos más vulnerables ante determinadas enfermedades (Corral, 2008). Por lo tanto, un nivel óptimo de estrés resulta adaptativo, en cuanto nos activa para alcanzar nuestras metas, pero un nivel elevado de estrés, o una respuesta sostenida en el tiempo, puede ocasionar problemas psicológicos o fisiológicos (Nadal y Armario, 2010). Ello dependerá, no obstante, de factores como las características del estímulo estresor, las características de la situación, y/o de las características individuales de las personas.

2.2 Estresores

Según Sapolsky (2004), un estresor es cualquier cosa del mundo externo que nos aleja del balance homeostático, y la respuesta del estrés surge para restablecer la homeostasis. De esta definición se entiende que los estresores son los estímulos que desencadenan la respuesta del estrés. Cuando nos enfrentamos al estímulo estresor, nuestro organismo emprende un conjunto de reacciones fisiológicas activando el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y el eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), como se describirá en el siguiente apartado. Esta respuesta se ve modulada por el tipo de estresor.

Los estresores se diferencian cualitativamente (*naturaleza del estímulo*) y cuantitativamente (*intensidad y duración*). Según la naturaleza del estresor, por un lado hay estresores que son puramente psicológicos, como puede ser por ejemplo un divorcio, un despido, entre otros. Los estresores psicológicos se refieren a las circunstancias de nuestro entorno social y físico, que desafía la capacidad de adaptación del organismo. La susceptibilidad a estos estresores psicológicos está sujeta a las diferencias individuales, que pueden alterar el impacto y las consecuencias adversas de estas exposiciones ambientales (Monroe y Slavich, 2016). Dentro de los estresores psicológicos se encuentran los estresores psicosociales, los cuales, siguiendo la clasificación de Sandín, (2003) serían:

- *sucesos vitales*, que provocan un cambio agudo en la vida de las personas. Estos requieren un ajuste drástico durante un corto periodo de tiempo. Algunos ejemplos de este estresor sería la muerte de un hijo, divorcio, despido laboral, entre otros.

- *estrés de rol* o estrés crónico son demandas que requieren la adaptación durante un periodo prolongado de tiempo. Los ejemplos ilustrativos de este estresor se

corresponden con los principales roles sociales como son la mala relación entre padres e hijos, dificultades del trabajo o problemas con la pareja.

- *contrariedades cotidianas*, que son sucesos menores o estrés diario que requieren pequeños reajustes diarios.

Por otro lado hay estresores puramente de naturaleza física, como son los ruidos del medio que nos rodea, la temperatura, contaminación, defecto de luz, exposición al sol, tráfico, etc.

Entre ambos polos, estresores psicológicos y físicos, se encuentran estresores de naturaleza intermedia, como son los estresores fisiológicos y estresores químicos. Los *estresores fisiológicos* son producidos por la privación del sueño, ejercicio físico, hambre, infecciones, heridas, o enfermedades, y *los estresores químicos*, que son producidos tanto por la nutrición (por ejemplo, el exceso o defecto de azúcares, grasas entre otros), como por un déficit o exceso de oxígeno, debido a un consumo desproporcionado de café, drogas, tabaco (Orlandini, 2012).

A su vez, existen dos factores que modulan esta respuesta de estrés, como son la *previsibilidad* de la aparición del estresor y el *grado de control* que poseemos para modificar el impacto del estresor. La previsibilidad hace referencia a la capacidad que tiene el organismo para anticiparse al estímulo, mientras que el control hace referencia al cambio que puede ejercer el organismo sobre la aparición del estímulo nocivo, es decir, la capacidad de poner fin o disminuir su intensidad, duración o frecuencia. Como muestran determinados estudios realizados con animales, el efecto del estrés es mayor ante situaciones imprevisibles (Nadal y Armario, 2010).

Otro de los factores que modulan de forma importante el impacto de estos estresores sobre el organismo, son las *estrategias de afrontamiento* que la persona pone en marcha con el objetivo de disminuir los efectos del estresor. Según los autores Lazarus y Folkman (1984), y Sandín (1999; citados en Sandín, 2003), el afrontamiento al estrés consiste en todos los esfuerzos cognitivos o conductuales que aplica el sujeto para hacer frente a las demandas estresantes y/o al malestar emocional asociado a la respuesta del estrés.

Para finalizar este apartado, cabe señalar que también se pueden clasificar los estresores en función del ámbito social donde se generan. De este modo nos encontramos con estresores de tipo familiar, por duelo, académicos, ocupacional, etc., pero los más

incidentes son los ocasionados por el trabajo, dando lugar a un tipo de síndrome de estrés al cual se ha denominado Burnout (Díaz, 2010).

Como síntesis, podemos afirmar que factores como el tipo de estresor y las estrategias de afrontamiento que las personas usen para hacer frente al estresor, junto con otros factores como el apoyo social, las características de personalidad, etc. son determinantes a la hora de entender la respuesta de estrés y las consecuencias asociadas a la misma que experimenta cada persona. A continuación, nos centraremos en la respuesta de estrés, para describir sus características generales, tanto a nivel fisiológico como a nivel psicológico.

2.3 Respuesta de estrés

El cerebro recibe continuamente información sensorial, que es procesada por los circuitos del tronco cerebral. El tronco cerebral contiene circuitos especializados que permiten al organismo ajustar el medio interno para mantener la homeostasis. La información sensorial se procesa en primer lugar en las regiones corticales primarias, que son las encargadas de darle significado al estímulo para, a continuación, distribuir esta información por todo el cerebro. La información representada genera automáticamente reacciones emocionales y respuestas autónomas.

Según Viamontes y Nemeroff (2009), hay cuatro tipos de respuesta del cerebro ante el estímulo amenazante:

- 1.- Activación de los circuitos neuronales específicos, lo que da lugar a la liberación de neurotransmisores
- 2.- Secreción de factores de liberación del hipotálamo, lo que resulta en la activación de uno o más de los ejes endocrinos
- 3.- La activación del Sistema Nervioso Autónomo
- 4.- Y desencadenamiento de una secuencia motora en respuesta al estímulo

Por lo tanto, ante un estímulo estresor o situación peligrosa, el organismo reacciona para mantener la homeostasis enfrentándose al estímulo estresor. Esta respuesta hacia el estímulo estresor se lleva a cabo por medio de dos rutas fundamentales: una ruta o vía rápida que corresponde con la vía del sistema nervioso autónomo (SNA), y una vía lenta, o eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA).

La **ruta del SNA** se divide en dos: SNA simpático y SNA parasimpático. El SN simpático o eje Simpático-médulo-adrenal (SAM), provoca la liberación de adrenalina y noradrenalina al torrente sanguíneo por parte de las glándulas suprarrenales, e influye

además en la mayoría de órganos, vasos sanguíneos y glándulas a través de sus proyecciones nerviosas. La vía parasimpática del SNA se encarga, por el contrario, de las funciones vegetativas (como la nutrición, transporte, excreción y respiración), que promueven el almacenamiento de energía y crecimiento. En la respuesta del estrés, el SNA parasimpático se encarga de inhibir las funciones del organismo que no son necesarias para enfrentarse al estímulo estresor.

El SNA simpático provoca los siguientes efectos en el organismo: aumento de la tasa cardíaca y la presión arterial, del aporte sanguíneo a los músculos y al cerebro, de la liberación de ácidos grasos, triglicéridos y colesterol, de la liberación de opiáceos endógenos y disminución del riesgo sanguíneo a los riñones, aparato digestivo y piel.

En cuanto al **eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal** o vía más lenta, la información del estímulo estresor se procesa en el núcleo paraventricular (NPV) del hipotálamo, donde se localizan las neuronas que envían sus axones hasta el sistema portal-hipofisiario. Las señales nerviosas promueven la síntesis del factor liberador de corticotropina (CRF), y de otros péptidos, como la vasopresina. Estos péptidos estimulan la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), quien es detectada por la corteza adrenal, produciendo la liberación y síntesis de glucocorticoides (GC), concretamente el *cortisol*. Los GC son las principales moléculas efectoras de este eje, abarcan a todos los sistemas del organismo: a nivel periférico, se encargan de la redistribución de energía entre los diferentes tejidos y, a nivel central, ejercen muchas funciones de las que podemos destacar la inhibición del transporte de glucosa en las neuronas. Además de estas funciones, los GC ejercen una inhibición sobre el eje HHA a nivel de hipófisis anterior. Esta inhibición es fundamental para que el organismo vuelva a su estado de reposo tras la situación de estrés, ya que una activación prolongada del eje HHA puede acarrear problemas de salud como son la hipertensión, formación de trombos, arritmias, infarto de miocardio, entre otros (Nadal y Armario, 2010).

En definitiva, la respuesta del estrés comprende la activación del HHA, la estimulación del sistema simpático, y la inhibición del tono parasimpático, preparando al organismo para responder a las situaciones de amenaza (Viamontes y Nemeroff, 2009).

3. Ritmos circadianos

Todos los seres humanos poseemos un “reloj endógeno” o ritmos circadianos, que son patrones de oscilación con un periodo cercano a 24 horas. Ahora bien, ¿qué hace este reloj biológico? Este reloj mantiene a nuestro organismo organizado temporalmente, y

permite que se sincronice a partir de una oscilación ambiental. Nosotros poseemos muchas funciones que son expresadas de forma circadiana, como son el ciclo sueño/vigilia, la regulación de la temperatura corporal y la síntesis y liberación de melatonina, entre otras (Jímenez, Solís, Domínguez y Benítez, 2011). Dada su importancia para el organismo, es preciso conocer su funcionamiento.

El control circadiano está constituido por tres unidades: un reloj biológico o marcapasos maestro, localizado en el *núcleo supraquiasmático (NSQ)* del hipotálamo anterior, unas vías aferentes que proporcionan información al NSQ del mundo exterior, y unas vías eferentes, que son las responsables de acoplar el reloj biológico con el cambio de los ritmos circadianos. La lesión del NSQ produce una pérdida de los ritmos circadianos, como por ejemplo la actividad de los ciclos sueño-vigilia, ingesta de comida, secreción hormonal, entre otros.

La vía aferente está constituida por el tracto retino-hipotalámico (TRH), que proyecta desde la retina hacia el hipotálamo anterior. Además, el TRH envía proyecciones al núcleo intergeniculado del tálamo, que se comunica con el NSQ, a través del tracto genículo-hipotalámico. Las principales eferencias desde el NSQ se proyectan al hipotálamo anterior e hipotálamo tuberal y, a su vez, se proyectan a órganos efectores. Así, las neuronas del NPV del hipotálamo activan al SN simpático que libera noradrenalina sobre la hipófisis promoviendo la síntesis nocturna de melatonina. La melatonina es secretada de forma circadiana al torrente sanguíneo, ya que no puede ser almacenada, y sincroniza los ritmos de todo el organismo incluso del propio NSQ (Álamo y López, 2010).

Los ritmos circadianos son sincronizados gracias a la recepción de diferentes señales como la luz, la melatonina, actividades físicas y sociales. Estas señales ambientales actúan como indicadores temporales o *Zeitgebers* para la sincronización del reloj endógeno (Baron y Reid, 2014). El principal *Zeitbegers* del NSQ es la luz (Álamo y López, 2010), a pesar de que el NSQ tiene un ritmo intrínseco de aproximadamente 24 horas. No obstante, como hemos mencionado en el párrafo anterior, la hipófisis o glándula pineal, también participa en el control de los ritmos estacionales a través de la secreción de melatonina, de la que hablaremos más detenidamente a continuación (ver Carlson, 2014).

La importancia de la regulación de los ritmos biológicos se puede observar en alteraciones como el denominado *jet lag* (o descompensación horaria, disritmia circadiana o síndrome de los husos horarios), el cual se produce por la desincronización entre el reloj interno y el medio externo como resultado de realizar viajes a través de diferentes zonas horarias (Baron y Reid, 2014). Los síntomas del *jet lag* son la somnolencia durante el día y el insomnio durante la noche, acompañado por vómitos, cefaleas, etc. La mejor opción de tratamiento para estos casos consiste en la administración de la hormona melatonina u hormona reguladora de los ritmos ciclos sueño-vigilia, que puede acelerar la resincronización del reloj circadiano.

Otro ejemplo de desincronización de los ritmos circadianos los podemos observar en determinados trabajos, como los desempeñados en el área de la salud, o empresas de seguridad. La desincronización de los ritmos se debe a los cambios de turno laboral, horas de guardia, el estrés que padecen estos trabajadores al estar sometido a mucha demanda o responsabilidad, etc.

3.1 Ciclos sueño-vigilia

El sueño es una función básica de los seres humanos, y el no dormir es incompatible con la vida. El sueño es una necesidad biológica que permite restablecer las funciones físicas y psicológicas esenciales para un pleno rendimiento. Cuando dormimos pasamos por una serie de fases o estadios que siguen un patrón repetitivo a lo largo de cuatro a seis ciclos de sueño durante la noche. El sueño cuenta con cinco fases, siendo las cuatro primeras denominadas sueño No REM y la fase última sueño REM. (Tirapu, 2012). Estas fases son las siguientes:

1. *Fase I o Fase de sueño ligero*, que se caracteriza por percibir la mayoría de los estímulos, tanto táctiles como auditivos. En esta fase la persona es capaz de responder a través de movimientos corporales y verbales. El sueño de esta fase es poco reparador, con movimientos oculares lentos, tono muscular disminuido. En la actividad cerebral predominan los *ritmos alfa* y *theta* de baja amplitud.

2. *Fase II*. En esta fase el tálamo bloquea las vías de acceso a la información por lo que ya existe una desconexión con el entorno. En esta fase el sueño es parcialmente reparador por lo que no es suficiente para dormir. La actividad cerebral predominante en esta fase es *theta* y aparecen algunas ondas *delta*. El tono muscular es menor que en la anterior fase y desaparecen los movimientos oculares.

3. *Fase III*. En esta el bloqueo de la información sensorial es mayor que en la fase anterior por lo que hay mayor profundidad del sueño. Esta fase es imprescindible para que la persona descanse, la actividad cerebral en esta fase es *delta*.

4. *Fase IV*. La actividad cerebral es más lenta, es más profunda que las fases anteriores, y es una etapa para la restauración física y psíquica. En esta fase se manifiestan alteraciones como el sonambulismo o terrores nocturnos.

5. *Fase REM*. Esta fase es un periodo de intensa actividad fisiológica, los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardíaca muestra aceleraciones y desaceleraciones, la respiración es irregular y el cerebro aumenta su actividad. La actividad eléctrica en esta fase es *theta* con ráfagas de actividad *beta* (Carlson, 2014).

La función del sueño sigue siendo un enigma. Existe una falta de consenso en cuanto a la misma. Lo que si podemos afirmar es que la privación del sueño es incompatible con la vida. A pesar de que no existe una respuesta clara a la pregunta ¿para qué dormimos?, se han propuesto diversas hipótesis fisiológicas, no excluyentes entre sí, del sueño (Cardellach y Santamaría, 2003): conservación de la energía, termorregulación cerebral, detoxificación cerebral, restauración tisular, memoria y aprendizaje.

A parte de estas hipótesis de las propiedades funcionales del sueño, se han propuesto varias teorías al respecto. A continuación resumiremos las más relevantes. (Krueger, Frank, Wisor y Roy, 2016).

El sueño como función inmune

Los médicos propusieron que el sueño ayuda a la recuperación de la enfermedad basándose en el descubrimiento de que determinados productos bacterianos (por ejemplo; péptidos de muramilo) y los modificadores endógenos del sistema inmune (ejemplo IL-1) mejoran el sueño. Existe una evidencia sustancial que indica que las alteraciones del sueño afectan al sistema inmune. Por ejemplo, la falta de sueño se asocia con una reducción de los anticuerpos del sistema inmune; asimismo, el padecimiento de enfermedades infecciosas se acompaña de alteraciones en el sueño

El sueño reduce el consumo de calorías

Esta función se basa en la hipótesis de que las energías agotadas durante la vigilia son restauradas durante el sueño, ya que el organismo no puede consumir la misma cantidad de energía durante las dos fases sueño/vigilia. Esta reducción del uso de energía durante el sueño tiene un valor adaptativo.

El sueño conserva la energía

Según esta teoría el sueño sirve para conservar la energía, es decir, la energía que consumimos durante el día debería recuperarse durante el estado de sueño, cuando el organismo presenta un descenso de los niveles fisiológicos de oxígeno, ritmo cardíaco y tono muscular. La conservación de la energía servirá para compensar el aumento de la demanda energética siguiendo los principios de autorregulación homeostática.

La consolidación de la memoria depende del sueño

La relación memoria y sueño es compleja, por lo que los hallazgos encontrados acerca de esta relación se han conceptualizado en dos hipótesis. La primera hipótesis, la hipótesis del doble proceso, afirma que el sueño no REM beneficia a la memoria declarativa, mientras que el sueño REM es importante para la memoria no declarativa (Porkka-Heiskanen, Zitting y Wigren, 2013). La segunda hipótesis, o *hipótesis secuencial*, establece que los ciclos del sueño ininterrumpidos, donde el sueño no REM es seguido por el sueño REM son necesarios para ambos tipos de memoria, tanto para la memoria declarativa como no declarativa (Diekelmann y Born, 2010).

En definitiva, tras revisar la literatura relacionada con las funciones del sueño, podemos comprobar que a día de hoy este tema sigue siendo una incógnita, existiendo varias hipótesis plausibles acerca de estas funciones pero aún queda un largo camino por recorrer en este sentido.

3.1.1 Bases neurobiológicas de los ciclos Sueño-Vigilia

La vigilia y el sueño son generados por la interacción de muchos sistemas neuroquímicos. La vigilia es promovida por las neuronas de la protuberancia, mesencéfalo e hipotálamo posterior. La mayoría de los sistemas de vigilia son sistemas ascendentes excitatorios, ya que actúan activando de forma difusa la corteza del cerebro anterior. En el sueño participan neuronas de diferentes estructuras, dependiendo si el sueño es No REM o es sueño REM. En el sueño No REM participan las neuronas del área preóptica, inhibiendo al sistema ascendente de la vigilia. Sin embargo, el sueño REM está regulado por las neuronas procedentes de la protuberancia (España y Scammell, 2011).

Vigilia

Una de las estructuras que participan en la vigilia es la *formación reticular*, que promueve la excitación utilizando acetilcolina, glutamato, o neurotransmisores de

monoamina (por ejemplo, norepinefrina, histamina, serotonina y dopamina). Estos neurotransmisores tienen generalmente efectos excitatorios en las neuronas destino, pero también pueden actuar como neuromoduladores para mejorar otras entradas excitatorias o inhibitorias a estas células.

La **acetilcolina (ACh)** es uno de los principales neurotransmisores implicados en el nivel de activación, especialmente de la corteza cerebral. La mayoría de las neuronas colinérgicas están activas durante la vigilia y el sueño REM promoviendo directamente ritmos EEG rápidos (España y Scammell, 2011).

La **norepinefrina (NE)** es producida por varios núcleos del tronco cerebral y ayuda a generar la activación durante condiciones que requieren alta atención o la activación del sistema nervioso simpático. La fuente principal de NE es el *locus coeruleus (LC)*. Las neuronas del LC disparan más rápido durante la vigilia, son menos activas durante el sueño no REM. Como muestran los estudios con animales, una baja actividad del LC provoca falta de atención y somnolencia, por el contrario ante un nivel alto de actividad del LC el animal se muestra ansioso. Los estudios muestran que un nivel óptimo de actividad del LC mantiene atento y despierto al animal para responder a los estímulos que le rodean (revisado en España y Scammell, 2011).

La **histamina (H1)** tiene un papel importante en la promoción de la vigilia. El *núcleo tuberomamilar (NTM)* del hipotálamo, es la única fuente en el cerebro de histamina. Los axones de estas neuronas de histamina proyectan principalmente a la corteza cerebral, el tálamo, los ganglios basales, el prosencefalo basal y el hipotálamo. Las proyecciones a la corteza cerebral aumentan directamente la activación cortical y el nivel de activación, y las proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencefalo basal y la protuberancia dorsal lo hacen indirectamente, aumentando la liberación de ACh en la corteza cerebral (Khateb, Fort, Pegna, Jones y Mühlethaler, 1995, Brown, Stevens y Haas, 2001). Otro dato que apoya la participación de la histamina en la vigilia, es que los antihistamínicos para tratar las alergias provocan somnolencia al bloquear los receptores de histamina H1. Los antihistamínicos más modernos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica por lo que no produce somnolencia (Carlson, 2014).

La **serotonina (5-HT)** promueve el estado de vigilia mediante la reducción de la actividad cortical. La mayoría de las neuronas serotoninérgicas del encéfalo se encuentran en los *núcleos del Rafe*, que se localizan en la región pontina y bulbar de la formación reticular. La serotonina promueve la vigilia a través de la despolarización de las neuronas

histaminérgicas y neuronas gabaérgicas del cerebro basal anterior que se proyectan hacia el tálamo y hacia el neocortex. La aplicación sistemática de agonistas serotoninérgicas, aumentan la vigilia y reducen el sueño REM y NoREM.

Por otra parte, los cuerpos celulares de las neuronas que segregan **hipocretina** se localizan en el *hipotálamo lateral*. Los axones de esas neuronas acaban en varias regiones implicadas en la activación como son el locus coeruleus, los núcleos del Rafe, el núcleo tuberomamilar, las neuronas colinérgicas de la protuberancia dorsal y el prosencefalo basal, y la corteza cerebral (Saper, Chou y Scammell, 2001). Las hipocretinas ejercen un efecto excitatorio que induce la vigilia en todas esas regiones (Carlson, 2014).

La **dopamina (DA)** está implicada en varios procesos fisiológicos, como son las funciones de motivación, aprendizaje, recompensa y motora. Además de estas funciones, la DA es un potente promotor de la vigilia. Como muestran diversas investigaciones, los antagonistas de DA como el haloperidol o clorpromazina ocasionan somnolencia. Las neuronas de DA son más predominantes en la *sustancia negra* y en el *área tegmental ventral*, aunque las neuronas de estas áreas se relacionan con las funciones de recompensa o motora, y no se ha hallado que cambien sus tasas de disparo durante el sueño/vigilia. Sin embargo, los niveles extracelulares de DA son altos durante los periodos de vigilia y superiores durante el sueño REM, lo que sugiere que estas neuronas son activadoras del despertar (España y Scammell, 2011).

Respecto al sueño, y tal como hemos mencionado anteriormente, los mecanismos promotores del sueño son distintos según se trate de sueño No REM o de sueño REM, por lo que estos son comentados a continuación de forma independiente.

Sueño no REM o sueño de ondas lentas

Aunque el sueño es una función fisiológica que implica a la mayor parte del encéfalo, existe una región que cobra mucha importancia en el sueño, esta región es el *área preóptica ventrolateral* (APVL). Las neuronas del APVL contienen el neurotransmisor inhibitorio GABA y un neuropéptido inhibitorio denominado Galanina. Ambos proyectan hacia el núcleo tuberomamilar, protuberancia dorsal, los núcleos del Rafe y el LC (Brown, Basheer, McKenna, Strecker y McCarley, 2012). A su vez, el APVL recibe aferencias inhibitorias monoaminérgicas de las mismas estructuras que él inhibe, dando lugar a una inhibición recíproca entre el APVL y las estructuras que promueven la vigilia. Esta inhibición mutua caracteriza a un circuito electrónico o a un oscilador que puede estar en dos estados: encendido o apagado; o lo que es lo mismo, despierto o

durmiendo. Por tanto, nunca pueden estar activos los dos estados a la vez, ya que cuando APVL está activa actúa inhibiendo las estructuras encargadas de la vigilia promoviendo el estado del sueño y, al contrario, cuando APVL es inhibido por las neuronas de la vigilia se produce el estado de vigilia.

El circuito es estabilizado por la acción de las hipocretinas por lo que la lesión de las neuronas hipocretinérgicas causan narcolepsia (Saper, Chou y Scammell, 2001).

Por último destacar que aunque la serotonina no es indispensable para mantener el sueño, se piensa que prepara al organismo para dormir mediante la atenuación de los sistemas cerebrales responsables de la actividad cortical y la excitación conductual. (Meerlo, Sgoifo y Suchecki, 2008).

Sueño REM

El sueño REM sigue un mecanismo ejecutivo distinto al sueño de ondas lentas. El sueño REM se caracteriza por una actividad EEG desincronizada, atonía muscular y movimientos rápidos de los ojos.

El esquema que sigue la activación del sueño REM es la siguiente: antes de la fase del sueño REM se produce la activación de neuronas colinérgicas del área peribraquial de la protuberancia, estas neuronas activan directamente los mecanismos troncoencefálicos responsables de los movimientos oculares rápidos y desencadenan las denominadas *ondas PGO*, por medio de sus conexiones con el núcleo geniculado lateral del tálamo. También activan las neuronas del área subcoerulea, a través de sus conexiones con el núcleo magnocelular del bulbo, produciendo la atonía característica de esta fase (Brown, Basheer, McKenna, Strecker y McCarley, 2012).

A continuación dedicaremos un apartado especial a la melatonina, por el papel destacado que desempeña esta hormona en la regulación de los ritmos circadianos y, en especial, en la de los ciclos sueño-vigilia, y por la importancia y expansión que están adquiriendo en la actualidad los tratamientos de los trastornos del sueño basados en la administración de esta sustancia.

3.1.1.1 Melatonina

La melatonina, u hormona de la noche, se ha convertido en los últimos años en la hormona de moda, dada su función reguladora de los ritmos circadianos en los ciclos día/noche.

La melatonina, es una indolamina que es producida y liberada por la hipófisis durante la noche. Actúa como una alarma avisando al organismo de la llegada de la noche y lo prepara para dormir (Argüelles y Bonmatí, 2015).

Aunque la melatonina fue descrita en primer lugar en mamíferos, más tarde se comprobó que la melatonina podía ser sintetizada por un dinoflagelado (un tipo de alga unicelular), esto abrió un campo de investigación más amplio en otras especies, y se descubrió que la melatonina está presente en todas las especies (Argüelles y Bonmatí, 2015).

En los organismos superiores, la melatonina está regulada por el núcleo supraquiasmático (NSQ). Como se ha mencionado en apartados previos, la actividad de la hipófisis depende de las condiciones lumínicas, la luz inhibe la secreción de melatonina y la oscuridad estimula dicha secreción. La información sobre el estado luminoso que llega hasta la hipófisis parte de la retina a través de un circuito neuronal donde participa el nervio óptico, el NSQ y ganglio cervical superior. Durante la noche, el NSQ manda señales neurales a través del tracto retinohipotalámico e induce la liberación de noradrenalina, dando lugar a la unión de la noradrenalina a sus receptores específicos situados en las membranas de los pinealocitos (las células de la hipófisis o glándula pineal), y promoviendo la activación de la síntesis de melatonina.

La secreción de melatonina sigue un ritmo circadiano, alcanzando su máximo nivel por la noche y disminuyendo la secreción de la hormona con la presencia de la luz. (Guerrero, Carrillo y Lardone, 2007). En la oscuridad, las neuronas del NSQ dejan de inhibir la acción estimuladora del núcleo paraventricular sobre la columna intermediolateral de la médula y el ganglio cervical superior provocando que las células postganglionares del ganglio cervical superior liberen noradrenalina sobre los pinealocitos de la glándula pineal, de esta forma da inicio a una cascada de acciones que activan las enzimas responsables de la síntesis de melatonina (Maronde y Stehle, 2007; Richter, et al. 2004; Simonneaux y Ribelayga, 2003, citado por Carvajal, 2016).

La biosíntesis o formación de melatonina por parte de las células, comienza con la captación del aminoácido triptófano (Trp) procedente del torrente circulatorio. A continuación, en la mitocondria, este Trp es hidroxilado por la Trp-hidroxilasa, esto da como resultado a 5-hidroxitriptófano (5-HTP,) que es convertido en serotonina a través de la acción de una enzima descarboxilasa (Guerrero et al., 2007). A continuación la serotonina es convertida en N-acetil-serotonina por la enzima arilalquilamina N-acetil

transferasa. Finalmente la N-acetil-serotonina es convertida en serotonina a través de la acción del hidroxidol- O- metiltransferasa (ver Carvajal, 2016). Una vez sintetizada la melatonina, se libera al sistema vascular con la capacidad de atravesar barreras corporales, incluso la barrera hematoencefálica. La melatonina se metaboliza rápidamente en el hígado y se elimina a través de la orina (Guerrero et al., 2007; ver figura 1).

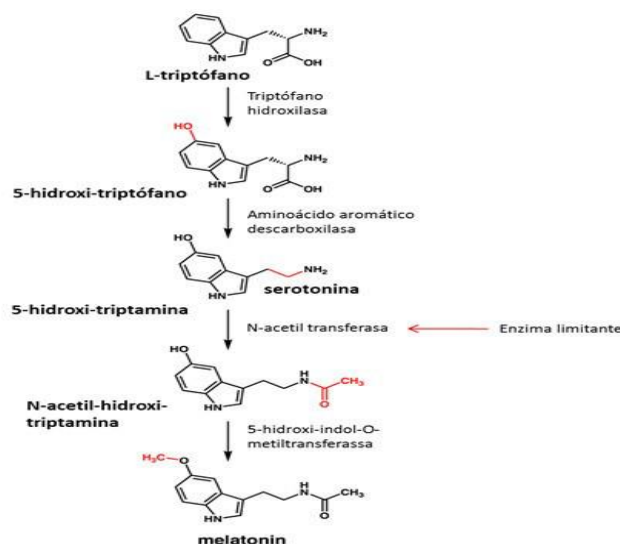


Figura 1. Ruta biosintética de la melatonina. Tomado de Argúelles y Bonmatí (2015).

La melatonina ejerce su función a través cuatro mecanismos de acción, estos mecanismos son lo que se exponen a continuación.

Uno de los mecanismos por los que actúa la melatonina es a través de dos receptores: receptor MT1 de alta afinidad, presente en todos los tejidos del organismo, y receptor MT2 de baja afinidad y más restringido. Tanto MT1 como MT2, son receptores acoplados a una proteína G. La acción de la melatonina sobre el receptor MT1 provoca el efecto promotor del sueño; en cambio, la acción de la hormona sobre el receptor MT2 provoca propiedades cronobióticas, es decir modifica la fase o periodo del ciclo circadiano. Debido a esta propiedad cronobiótica de la melatonina, se ha estudiado su efecto en distintas afectaciones del sueño, como son: síndrome de fase retardada del sueño, descompensación horaria, trastornos por cambios del turno laboral etc. (Pérez, Díaz y Rodríguez, 2014).

La función resincronizadora de los ritmos circadianos es la responsable de la capacidad de la melatonina para regular los ciclos sueño y vigilia. Pero la melatonina

también participa en la reproducción de muchas especies, actuando de marcador estacional.

La melatonina también desempeña una importante función relacionada con el envejecimiento. La síntesis de melatonina no es constante a lo largo de la vida. Esta síntesis comienza a los cuatro meses de nacer, y alcanza su máximo a los 8 años. El ritmo de sus síntesis cambia de nuevo en la pubertad, donde se observa una disminución de la síntesis de melatonina. En la vida de adulto, la concentración de melatonina durante la noche cada vez es menor, y va disminuyendo paulatinamente hasta la vejez, de forma que a los setenta años los niveles de la hormona no superan el 10% de los prepuberales, de este hecho se infiere que la melatonina está relacionada con el envejecimiento. Esta inferencia se despejó cuando un grupo de investigadores observaron que la administración de la hormona a roedores adultos prolongaba la vida de los sujetos entre un 10% y 15%. A pesar que la hormona repercute de forma beneficiosa sobre el envejecimiento, según estas investigaciones, aún faltan datos para afirmar la capacidad rejuvenecedora de la melatonina. No obstante, si se puede afirmar que la administración de melatonina durante la vejez trae consigo muchos beneficios (ver Guerrero et al., 2007).

3.2.3 Alteraciones de los patrones Sueño-Vigilia

Cada vez hay más personas que acuden a consulta por problemas del sueño, y que demandan soluciones adecuadas para cada caso. Se conoce la existencia de determinados factores endógenos y factores exógenos que pueden influir en el sueño, alterando los mecanismos que subyacen al mismo, afectando a la producción de la melatonina o provocando una desalineación circadiana, por lo tanto, son dignos de investigar y de tener en cuenta en el estudio del sueño.

Entre los factores endógenos, cabe destacar la edad de los individuos. Durante el envejecimiento se produce un deterioro de la función de las estructuras que constituyen el reloj biológico (Lucas, Martinez, Escames y Costa, 2012). El envejecimiento se relaciona con una mala calidad del sueño, acompañado de aumento en la fragmentación del sueño, una atenuada amplitud del ritmo sueño/vigilia, así como una disminución de la cantidad e intensidad del sueño. Otro cambio importante durante el envejecimiento es el aumento de la fragmentación del estado de vigilia (revisado en Porkka-Heiskanen et. al, 2013). Este aumento se acompaña de otro aumento de la activación cerebral durante el sueño, lo que provoca despertares involuntarios, de forma que se reduce la eficiencia del sueño; también se produce somnolencia involuntaria durante la vigilia (ver Klerman,

Davis, Duffy, Dijk y Kronauer, 2004). Tal y como hemos mencionado en el apartado precedente, la edad también influye en la producción de melatonina, de forma que ésta disminuye paulatinamente desde la edad adulta hasta la vejez (Guerrero et al., 2007).

Enfermedades neuropsiquiátricas como la depresión mayor, el trastorno bipolar, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia crónica, ansiedad y enfermedad de Parkinson, conllevan alteraciones en los ritmos circadianos, concretamente en el ciclo sueño/vigilia y en la secreción de melatonina (Jiménez et al., 2011).

En cuanto a los factores exógenos que dificultan el sueño, podemos diferenciar entre: factores de naturaleza psicosocial, como son problemas con la familia, muerte de un familiar, divorcio, sobrecarga en el trabajo, etc.; factores ambientales que influyen en el sueño, como son la luz, el ruido, la temperatura, etc.

Otros factores están relacionados con la alimentación (comer una comida copiosa antes de dormir), la ingesta de alcohol, drogas, tabaco, cafeína, etc.

Por su parte, el estrés se asocia con un aumento de los trastornos del sueño, tales como una menor eficiencia del sueño y aumento en la fragmentación del sueño, entre otros. Dado que el principal objetivo de este trabajo es revisar las publicaciones existentes acerca del efecto modulador del estrés sobre los ciclos sueño-vigilia, este tema será tratado con mayor extensión en el siguiente apartado.

Todos los factores mencionados ocasionan trastornos del sueño como los que se recogen en el DSM-IV-TR. Los principales trastornos del sueño se dividen en dos: primarios y secundarios (debidos a una enfermedad médica). Nos centraremos en los trastornos del sueño primarios.

Los trastornos primarios del sueño son aquellos que no son causados por otra enfermedad mental, una enfermedad médica u otra sustancia. Estos trastornos suelen aparecer como consecuencia de alteraciones endógenas en los mecanismos de sueño/vigilia, y que son agravadas por factores como el estrés, la edad, etc. Los trastornos primarios del sueño, a su vez, se clasifican en dos: *disomnias*, que afectan a la cantidad, calidad y duración del sueño, y *parasomnias*, que son trastornos esporádicos del sueño (por ejemplo, el sonambulismo). Los principales trastornos dentro de las disomnias son: narcolepsia, insomnio, trastorno del sueño relacionado con la respiración, hipersomnia y trastornos del ritmo circadiano.

Dado que en los apartados posteriores del presente trabajo nos centraremos fundamentalmente en el insomnio, a continuación incluiremos los criterios diagnósticos según el DSM-IV-TR de este tipo de disomnia.

Insomnio primario

- a) La característica esencial del insomnio primario es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o la sensación de no tener un sueño reparador durante al menos un mes
- b) Esta dificultad para dormir provoca un malestar clínicamente significativo o un deterioro en el ámbito de la vida del individuo (social, familiar, laboral etc.).
- c) Esta alteración no aparece exclusivamente en el trascurso de otro trastorno del sueño
- d) Tampoco aparece en otro trastorno mental
- e) No es debido a una enfermedad médica, tampoco es causada por los efectos fisiológicos de una sustancia

La mayoría de los sujetos que padecen insomnio presentan una dificultad para dormir acompañada de despertares frecuentes durante la noche. La queja sobre el sueño puede variar a lo largo del tiempo, por ejemplo si en un principio se quejan sobre la dificultad para conciliar el sueño, más tarde pueden quejarse sobre la dificultad para mantenerlo. Este trastorno se asocia con una activación fisiológica y psicológica durante la noche, junto con el condicionamiento negativo para dormir. La preocupación intensa y la desesperación por la inviabilidad de dormir bien pueden generar un círculo vicioso; cuanto más el individuo intenta dormir, más frustrado y molesto se encuentra, y menos duerme. Los individuos que padecen insomnio primario suelen adoptar hábitos del sueño desadaptados (dormir la siesta, realizar en la cama conductas incompatibles con el sueño etc.).

Los trastornos del ritmo circadiano (TRC), como son el trabajo por turnos y *jet lag*, se diferencian del insomnio primario por los viajes transmeridionales recientes que realiza el individuo y los cambios de turnos de trabajo. Las personas que padecen TRC del tipo sueño retrasado, sólo padecen insomnio al intentar conciliar el sueño en horas socialmente normales, pero que consiguen conciliar y mantener el sueño cuando lo hacen a las horas preferidas por el individuo.

La narcolepsia casi nunca causa problemas importantes de insomnio y se diferencia del insomnio primario en los síntomas como la somnolencia diurna intensa, alucinaciones hipnagógicas, cataplejía y parálisis del sueño.

El trastorno del sueño relacionado con la respiración puede causar problemas de insomnio crónico y de afectación durante el día sobre todo en el caso de la apnea central.

Una lesión o una enfermedad del SNC pueden indicar la presencia del trastorno del sueño relacionado con la respiración. La mayoría de estos sujetos suelen padecer una apnea obstructiva, la cual se diferencia del insomnio primario por una historia de ronquidos, pausas respiratorias durante el sueño y una excesiva somnolencia diurna.

Las parasomnias se caracterizan por acontecimientos inusuales que ocurren durante el sueño que dan lugar a despertares intermitentes pero son estos acontecimientos la causa de las parasomnias y no el insomnio.

En definitiva, los problemas del sueño constituyen un problema extendido en nuestra sociedad. Como se ha mencionado, en muchos casos, tales problemas están ocasionados por el estrés. A continuación, se exponen una serie de evidencias que indican que, en efecto, el padecimiento de estrés juega un papel importante en los problemas, alteraciones o trastornos del sueño, por lo que en muchos casos el tratamiento de tales problemas debía estar basado en terapias dirigidas al control y afrontamiento del estrés, más que en la clásica farmacoterapia, combinada o no con la adopción de hábitos relacionados con la *higiene del sueño*, que se comentarán en apartados posteriores.

4. Efecto modulador del estrés sobre los ciclos Sueño-Vigilia

Existen diversas publicaciones que ponen de relieve el papel modulador del estrés sobre el sueño. Morin, Rodrigue y Ivers, (2003) por ejemplo, compararon el padecimiento de estresores diarios de pacientes con insomnio y personas con buen sueño. Los resultados demostraron que tanto las personas que duermen bien como las personas con insomnio padecen el mismo número de eventos estresantes de menor importancia, es decir, el mismo número de estresores diarios. No obstante, a pesar de padecer el mismo número de eventos estresantes, los pacientes con insomnio clasifican de mayor intensidad e impacto a los estresores, además estos pacientes perciben sus vidas como estresantes en general. La valoración de los eventos estresantes y la percepción de falta de control sobre los acontecimientos estresantes, aumenta la vulnerabilidad al insomnio.

En la misma línea, Minkel y colaboradores (2014) realizaron un experimento de privación del sueño en adultos sanos. El experimento consistía en que, tras la privación del sueño, tanto los sujetos del grupo control (sueño no manipulado) como del grupo experimental, se exponían a situaciones estresantes (preparar un discurso y realizar una cuenta aritmética difícil). Tras ello, se medían las hormonas del estrés, como el cortisol, a través de la recogida de una muestra de saliva de los sujetos. Encontraron, por un lado,

que las personas privadas de sueño mostraban altos niveles de cortisol y, por otro lado, que la privación del sueño se asociaba tanto con una alta liberación de cortisol en estado de reposo, como con una exagerada respuesta de cortisol al factor de estrés lo que indica una elevada respuesta del eje HPA en adultos sanos.

Los investigadores Vollrath, Wicki y Angst (1989; revisado en Morin et al., 2003) encontraron una asociación entre el estrés pasado durante el día, y el aumento de arousal o activación antes de acostarse, con un aumento de los trastornos del sueño. Es posible que las personas con insomnio no cuenten con mecanismos eficientes para hacer frente al estímulo estresor, lo que hace que dichas personas internalicen los conflictos acerca de lo que deberían haber hecho y esta rumiación da lugar a la activación antes de acostarse. Por el contrario, las personas que responden al estrés diario de forma adaptativa consiguen ir a la cama de forma más relajada y duermen mejor.

A nivel neurobiológico, el estrés y el sueño interactúan de forma bidireccional compartiendo múltiples vías que afectan al sistema nervioso central (SNC) y al metabolismo.

El estrés influye en el sueño a través de la activación del **eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA)**, y los productos de la activación de dicho eje, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el cortisol, procedentes del hipotálamo y las glándulas suprarrenales, respectivamente, causan la excitación y la falta de sueño a los seres humanos y animales. Por ejemplo, el despertar del sueño, después de un episodio de estrés, puede estar relacionado con el incremento de ACTH. Se ha demostrado que la inyección de ACTH incrementa la latencia del sueño, disminuye el sueño de ondas lentas y se produce la fragmentación del sueño. Por tanto, parece que una excesiva activación del eje HHA produce la fragmentación del sueño, y esta fragmentación aumenta, a su vez, los niveles de cortisol, lo que sugiere que el eje HHA contribuye a la perturbación, así como a la iniciación del insomnio crónico (Basta, Chrousos, Vela-Bueno y Vgontzas, 2007; Kim et al. 2011; Kompier, Taris y Van Veldhoven, 2012; Ohayon 2002; revisado en Porkka-Heiskanen et. al., 2013). En definitiva, para tener un sueño adecuado es necesario un correcto funcionamiento del eje HHA. La desregulación de este eje causa problemas emocionales, cognitivos y de salud, entre los que se encuentran los trastornos del sueño (Mrug, Tyson, Turan y Granger, 2015).

Cabe mencionar que la liberación normal de cortisol sigue un patrón circadiano. El ritmo circadiano de la secreción de cortisol se deriva de la conexión entre el núcleo

paraventricular (NPV) del hipotálamo y el núcleo supraquiasmático (NSQ) (Buckley y Schatzberg, 2005). El estudio llevado a cabo por Hauger y Datzenberg, (2000; revisado en Buckley y Schatzberg, 2005) demostró que la lesión del NSQ en ratas producía una pérdida de la periodicidad de los corticoesteroides. El patrón circadiano de liberación característico del cortisol en humanos es el siguiente: el punto más bajo de la secreción de cortisol ocurre sobre media noche; estos niveles de cortisol comienzan a aumentar a las 2-3 horas después del comienzo del sueño y continúa aumentando en las primeras horas de vigilia. El punto más elevado de la secreción de cortisol se produce alrededor de las 9 h. y, a medida que avanza el día, hay una disminución que se prolonga hasta alcanzar el punto mínimo de secreción de cortisol. La estabilización de los niveles de cortisol se describe como un periodo de reposo (Buckley y Schatzberg, 2005).

Este patrón circadiano de liberación del cortisol puede ser modulado fuertemente por la activación del eje HHA. Como hemos mencionado anteriormente, la CRH estimula la hipófisis anterior promoviendo la liberación de ACTH, esta a su vez activa la liberación y la secreción de cortisol. Este proceso se denomina mecanismo de retroalimentación hacia adelante del eje HHA; en cambio, niveles elevados de cortisol inhiben el eje HHA a través de mecanismo de retroalimentación negativa en la hipófisis, hipotálamo e hipocampo (revisado en Morris, Compas y Garber, 2012), que es totalmente necesario y adaptativo. No obstante, una excesiva secreción de cortisol acaba afectando negativamente e influyendo en el funcionamiento de diversas funciones cerebrales, entre las que se encuentra el sueño (Stephens y Wand, 2012; Han, Kim y Shim, 2012).

Ya en 1983, el Dr. Weizman y sus colaboradores (citado en Fink, 2010), afirmaron que el sueño de ondas lentas parece tener una influencia inhibitoria sobre el eje HHA y, por ende, sobre la secreción de cortisol. Muchos estudios replicaron estos resultados de una forma inversa, la activación del HHA, y la administración central de CRH puede producir un estado de alerta e insomnio. En personas con un sueño normal, el desvelo en la primera fase del sueño se acompaña con un aumento del cortisol, en cambio el sueño de ondas lentas está asociado con una disminución de los niveles de cortisol en el plasma sanguíneo, por lo que como consecuencia de la privación selectiva del sueño de ondas lentas se observa un aumento de los niveles de cortisol. Vgontzas y colaboradores (1998; revisado en Hirotsu, Tufik y Andersen, 2015) encontraron una correlación positiva entre los índices polisomnográficos de alteración del sueño y el cortisol libre en orina en adultos con insomnio.

El sueño REM, por su parte, parece estar asociado con una alta actividad del eje HHA. El estudio de Mandel y colaboradores (1966; revisado en Vgontzas et al., 1997), demostró que durante el sueño REM existe un incremento de los corticoides 17-hidroxi urinarios en pacientes urológicos. En personas sanas con un sueño normal se registraron los mismos resultados, contemplando una correlación positiva entre la cantidad de sueño REM y la excreción urinaria de cortisol libre en 24 horas.

Por otra parte, cabe resaltar que, a su vez, el insomnio causa unas respuestas psicofisiológicas similares a las de la respuesta de estrés. Cuando padecemos insomnio, al igual que cuando estamos en una situación de estrés, se incrementan los niveles de cortisol, la frecuencia cardiaca, el consumo de oxígeno y la temperatura. El insomnio se convierte en un círculo vicioso de estrés-insomnio, que activa aún más al eje HHA (Hirotsu, Tufik y Levy, 2015; Han et. al, 2012).

Los estudios de privación del sueño, ponen de manifiesto que la privación crónica del sueño provoca cambios graduales en el cerebro afectando a la actividad neuroendocrina y a la reactividad al estrés. En ratas, la privación crónica del sueño es acompañada por un incremento de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, lo que indica un cambio gradual de la actividad simpática. Tras el estudio de Roman, Luiten, Meerlo y Walstra, (2005). realizado con ratas, se observa que la privación crónica del sueño provocó una reducción sucesiva de los receptores postsinápticos de serotonina. Los datos recientes muestran que una sensibilidad reducida del sistema receptor de la serotonina-1^a (subtipo de receptor de serotonina), además de una reducción en la sensibilidad a CRH, puede ser en parte responsable de la alteración de la respuesta del HHA al estrés. Los estudios con humanos y roedores han demostrado que la privación o restricción del sueño están asociados con un aumento de la actividad de los dos sistemas del estrés; el HHA y el eje simpático-adreno-medular (Meerlo et al., 2008).

Otro sistema que está implicado en la relación entre sueño y estrés, es el **sistema inmune**, a través de sus tres citosinas pro-inflamatorias: factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL)-1 y IL-6, que tienen un fuerte efecto estimulante sobre el eje HHA y participan en la regulación del sueño. Como mencionábamos en apartados previos, los glucocorticoides (GC) son los productos finales del HHA. Éstos inhiben la acción de las tres citosinas mencionadas. En cambio, las catecolaminas, que son otros productos del sistema del estrés, estimulan la secreción de IL-6. Los estudios realizados,

respecto a la citosina IL-6, con personas jóvenes que no padecen ningún trastorno del sueño, revelan que la secreción durante el día de IL-6 correlaciona negativamente con la cantidad y calidad del sueño de las personas. Estos datos sugieren que un buen sueño se asocia a una disminución de IL-6.

La influencia de las citosinas en la regulación del sueño, quedó confirmada a través de una serie de estudios llevados a cabo con animales (revisado en Fink, 2010).

El sistema inmune participa en las respuestas del estrés, en la regulación del sueño y la generación del sueño NoREM. Si se inyecta TFN- α en el área preóptica, se refuerza el sueño REM; mientras que la inyección de receptores solubles TFN- α en el mismo lugar estimula una disminución del sueño. En el caso de la inyección de los receptores solubles de IL-1 en el área preóptica actúa suprimiendo la activación de las neuronas de alerta y estimulando las neuronas del sueño (Obal y Krueger, 2003 revisado en el artículo de Han et. al., 2012). Cabe señalar que los receptores solubles surgen de los genes que codifican a los receptores unidos a la membrana o son derivados directamente de los propios receptores. Estos receptores solubles tienen la capacidad de inhibir las citosinas (Heaney y Golde, 1998)

Otro ejemplo de la participación de estas citosinas en la regulación del sueño es que la inyección de TFN- α o IL-1 en la corteza cerebral causan un aumento del sueño de ondas lentas, mientras que la inyección de los receptores solubles de IL-1 y TFN- α en el mismo lugar suprimen el aumento del sueño de ondas lentas después de la privación del sueño. Tanto TFN- α como IL-1 actúan sobre el circuito de control del sueño y la administración de dichas citosinas refuerzan el sueño en las regiones del cerebro en las que son administradas (Han et. al., 2012).

El sueño se ve alterado tanto por el estrés crónico como por el estrés agudo a través del sistema inmune. En el caso del estrés agudo, éste afecta al sueño, activando al sistema inmune al asociarse con las células NK (células asesinas) y provocando una reacción que esta mediada por las catecolaminas (revisado en Han et. al., 2012). Por otro lado, el estrés crónico, regula a la baja el sistema inmune como consecuencia de la disminución de las células B y T, y la reducción de la actividad de las células NK. Esta regulación a la baja ocurre en la depresión y en el trastorno por estrés postraumático (revisado en Han et.al., 2012).

Resumiendo, el estrés es un claro influyente en los trastornos del sueño, actúa como modulador de estos trastornos y, en ocasiones, incluso se encuentra en la base de los mismos. El estrés actúa a través de la activación del eje HHA, y la liberación de glucocorticoides, como el cortisol. Los diferentes estudios ponen de manifiesto que la desregulación del eje HHA trae consigo multitud de problemas para el organismo, entre los que se incluyen los problemas del sueño. La exposición a un factor estresante, causa, entre otros efectos, el aumento de los niveles de cortisol y, dicho aumento, se asocia con un aumento de la fragmentación de sueño y de la latencia del sueño. El sistema inmune también participa en esta relación estrés-sueño. Como se ha mencionado en el párrafo anterior, diversos estudios ponen de manifiesto que el sueño se ve alterado tanto por el estrés crónico como por el estrés agudo a través de la afectación del correcto funcionamiento del sistema inmune.

5. Tratamiento del insomnio primario relacionado con el padecimiento de estrés

Antes de administrar cualquier tratamiento se debe realizar una evaluación cuidadosa de la causa del problema y a partir de ahí adaptar el tratamiento a dicha causa. El tratamiento de los trastornos del sueño puede ser farmacológico o una terapia psicológica o una combinación de ambos, que es lo más recomendable en la mayor parte de los casos.

En primer lugar, hablaremos de la *higiene del sueño*, dado que la mayoría de las personas que padecen trastornos del sueño poseen unas conductas desadaptativas que dificultan el sueño. Estas conductas desadaptativas son corregidas de la mano de psicólogos a través de la higiene del sueño y, es por ello, por lo que la higiene del sueño se ha convertido en uno de los componentes básicos de los tratamientos psicológicos para los trastornos del sueño. La higiene del sueño se define como un conjunto de indicaciones o recomendaciones dirigidas a mejorar las conductas relacionadas con el sueño con el fin de garantizar un sueño reparador y de buena calidad. Estas indicaciones comprenden: evitar beber cafeína, ya que esta bebida estimulante dificulta el sueño bloqueando los receptores de adenosina causando un estado de activación; eliminar el ruido del ambiente para poder dormir; evitar fumar, ya que la nicotina al igual que la cafeína promueve la vigilia y la excitación a través de la estimulación de las neuronas colinérgicas; mantener un horario regular de sueño, con el objetivo de maximizar la sincronización entre los mecanismos fisiológicos del sueño, los ritmos circadianos y el episodio nocturno de

sueño; realizar ejercicio regularmente, ya que mejora el sueño a través de sus efectos sobre la temperatura corporal y los niveles de adenosina (a pesar de que es saludable practicar ejercicio la higiene del sueño recomienda no realizarlo antes de acostarse); evitar tomar alcohol, sobretodo evitarlo antes de acostarse, ya que el alcohol influye en el sueño disminuyendo la latencia del sueño y aumentando el sueño de ondas lentas en las primeras horas del sueño; y, por último, evitar las siestas (Irish, Kline, Gunn, Buysse y Hall, 2015).

La higiene del sueño se usa tanto de forma preventiva, evitando que se desarrollen posibles trastornos del sueño, como para corregir determinadas conductas que desfavorecen el sueño (Voinescu y Szentagotait-Tatar, 2015). La higiene del sueño en un principio se utilizaba para el tratamiento del insomnio leve o moderado; hoy en día se sigue empleando para el insomnio de forma combinada con otros tratamientos pero su uso se ha extendido a otros trastornos del sueño (Hauri, 1977; ver en Irish et al., 2015).

El *tratamiento farmacológico* del insomnio consiste básicamente, dependiendo de los casos, en la administración de **hipnóticos**, como son las benzodiacepinas, y de agonistas de los receptores benzodiazepínicos (Zolpiden y Zolpiclona), que facilitan la somnolencia, la aparición del sueño mediante el refuerzo del efecto inhibitorio de GABA. Los **antidepresivos**, como la trazodona, tricíclicos y mirtazapina, que causan un efecto sedante, son indicados para trastornos de insomnio asociado a depresión, ansiedad y dolor crónico. Los anticonvulsivantes, como la Gabapentina y Pregabalina, actúan aumentando el sueño REM (Contreras, 2013).

La Melatonina y los agonistas de los receptores de melatonina, como son el Ramelteon y Agomelatina, también se utilizan para el tratamiento del insomnio. El primero posee una vida media más larga que la melatonina, y tiene una elevada afinidad por MT1 y MT2. Algo similar le ocurre a la agomelatina, que tiene una alta afinidad por los receptores de la melatonina y, a su vez, actúa como antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2c} (Contreras, 2013). La eficacia de la melatonina en los trastornos del sueño queda demostrada a partir de los diferentes estudios, además de su eficacia la melatonina es una hormona *segura* incluso a dosis altas está desprovista de mutagenicidad y carcinogenicidad, *tolerable* es aceptada por todas las personas a la que está destinada y *de fácil retirada* por lo que no crea el síndrome de abstinencia que otros fármacos si provocan. A su vez tras ser administrada la melatonina no causa cambios de comportamiento, ni malestar algo que sí ocurre con otros fármacos (Hardeland,

2009). Esta eficacia no solo se basa en la corrección del ritmo circadiano o como tratamiento del insomnio, sino que también mejora la calidad del sueño y el funcionamiento durante el día. El uso de la melatonina no se limita solo a los trastornos del sueño sino que también se administra a las enfermedades neurodegenerativas como es el Alzheimer, ya que, en estos casos, parece actuar disminuyendo la progresión de la enfermedad, cuando se administra en etapas tempranas.

El *tratamiento psicológico* para el insomnio se basa en la terapia cognitivo-conductual y en la higiene del sueño. En cuanto a la terapia cognitivo-conductual se emplea como segunda opción cuando la higiene del sueño por sí sola no resulta eficaz. Esta terapia está dirigida por un psicólogo y tiene como objetivo solucionar los comportamientos desadaptativos que perpetúan el insomnio, a la vez que se desmontan las creencias irracionales que tiene la persona acerca de su problema (Gooneratne y Vitiello, 2014). Otras terapias complementarias serían la de estímulo control y la terapia de restricción del sueño-comprensión del sueño. La terapia de estímulo control, tiene como objetivo fortalecer el vínculo dormitorio-cama-dormir a través de la eliminación de estímulos (como leer, ver la televisión, etc.), opuestos a esta conducta de dormir, y la terapia de restricción del sueño supone limitar el tiempo que el paciente permanece en la cama sin dormir. Para ello, el paciente reduce el tiempo que está en la cama para acercarse al tiempo real que el paciente está durmiendo. Las horas recomendadas se basan en la línea base registrada dos semanas antes de comenzar el tratamiento (Bloom et al., 2009).

Asimismo, el tratamiento del insomnio relacionado con el estrés debe de incluir técnicas dirigidas al control y afrontamiento del estrés como son las técnicas de; relajación progresiva, biofeedback, entrenamiento autógeno, meditación, técnica de liberación emocional, intención paradójica, parada del pensamiento, mindfulness, reestructuración cognitiva, entre otras), que pueden variar dependiendo de cada caso.

La relajación, es la técnica más comúnmente utilizada para el tratamiento del insomnio, el uso de esta técnica se apoya en la hipótesis que las personas con insomnio presentan una activación física y cognitiva, por tanto a través de la relajación esta activación se reduciría y por consiguiente aumentaría la probabilidad de que los pacientes consigan conciliar el sueño (Taylor, Grieser y Tatum, 2010). La técnica de relajación ampliamente conocida y utilizada es la relajación progresiva de Jacobson, dicha técnica consiste en la tensión y posterior distensión de los grupos musculares que están tensos

durante la respuesta de estrés, con la relajación se obtiene varios beneficios para el organismo como una reducción de los niveles de cortisol y en general una mejor calidad de vida. Existen otras técnicas variantes de la técnica de la relajación como son:

- Entrenamiento autógeno de Schultz, dicha técnica se basa en procedimiento de autorrelajación mediante el cual el individuo alcanza el estado de relajación a partir de la evocación de sensaciones corporales como pesadez o calor (Varvogli y Darviri, 2011).
- Biofeedback, esta técnica aplica la tecnología del registro fisiológico registrando los parámetros fisiológicos (como ondas cerebrales, frecuencia cardiaca, temperatura de la piel etc.) y proporcionando al individuo información sobre su actividad fisiológica. Los pacientes utilizan dicha información de actividad fisiológica con el fin de aumentar su capacidad para reducir la activación somática (Carney, Berry y Geyer, 2005).
- La meditación es otra técnica empleada para reducir el estrés, consiste en focalizar la atención en las sensaciones internas (como en la respiración, sensación de los músculos etc.) mientras repiten la palabra “mantra” (Carney et al., 2005).

El mindfulness, es una de las técnicas de la última generación cada vez más utilizada, dicha técnica está dirigida a la reducción del estrés basado en la atención, tiene como objetivo aliviar el malestar físico y psíquico producido por alteraciones, trastornos psicosomáticos y físicos. El mindfulness se basa en un procedimiento sistemático, donde la persona desarrolla una mayor conciencia de la experiencia del momento, es decir la persona se tiene que centrar en el “aquí y en el ahora”. La justificación de esta técnica, parte de que al tener una mayor conciencia del aquí y el ahora, las personas tendrán una percepción más clara al reducir el efecto negativo y mejora las estrategias del individuo (Varvogli y Darviri, 2011). Por un lado permite al paciente responder con habilidad a los factores de estrés, manteniendo la atención plena. A la vez que ayuda a desengancharse del factor de estrés y por consiguiente, permite conciliar el sueño (Gross et al., 2011).

Dentro de las terapias cognitivas destacamos la técnica de intención paradójica, la cual cuenta con una eficacia en el tratamiento del insomnio. Esta terapia parte de la idea de que los pacientes con insomnio muestran ansiedad ante los intentos fracasados por quedarse dormidos y esta ansiedad inhibe la aparición del sueño. Por lo que el objetivo

de esta terapia es reducir dicha ansiedad con el fin de facilitar la aparición del sueño. La reducción de la misma se consigue mediante la instrucción al paciente de levantarse de la cama y realizar una actividad ante los intentos fracasados por no poder dormir. Por tanto, al no insistir en realizar la conducta de dormir y no fracasar, no aparecerá esa ansiedad ante los intentos de dormir. Y como consecuencia de lo anterior, el sueño aparecerá más rápidamente (Taylor et al., 2010). A su vez la reestructuración cognitiva se sitúa dentro de las terapias cognitivas, pero en referencia al tratamiento del insomnio deberá ir acompañada de otros tratamientos conductuales para que este resulte eficaz, en este caso la reestructuración cognitiva formaría parte de la terapia cognitivo-conductual, la cual se ha mencionado anteriormente. La reestructuración cognitiva tiene como objetivo que el paciente identifique sus pensamientos desadaptativos, los cuestione y los cambie por otros más adaptativos. En la reestructuración cognitiva los pensamientos del paciente son considerados como hipótesis, las cuales serán correctas o no según los datos que recogen paciente y terapeuta juntos. El terapeuta no dice al paciente si son negativos sus pensamientos, sino que realiza preguntas o experimentos conductuales para que el paciente llegue a una conclusión acerca de sus pensamientos negativos (Clark, 1989; citado en Bados y García, 2010). Como mencionamos en apartados previos los estilos de afrontamiento juegan un papel importante, ya que según los estilos de afrontamiento utilizados por las personas para hacer frente a los eventos estresantes, trae consigo unas consecuencias u otras para el organismo. Varios estudios informan que las personas con insomnio carecen de estrategias eficaces de afrontamiento al estrés, acompañado de un perfil psicológico que se caracteriza por rasgos de personalidad obsesivos-rumiativos. Todo esto conduce a una activación cognitiva que impide conciliar el sueño. Las personas que duermen bien a pesar de tener una vulnerabilidad al insomnio relacionada con el estrés muestran un perfil psicológico consistente centrado en las estrategias de afrontamiento, esto nos sugiere que para solventar o mitigar los problemas de insomnio, el tratamiento de éste tiene que incluir un entrenamiento en estrategias de afrontamiento adaptativas. (Fernández-Mendoza et al., 2010).

Para finalizar, el tratamiento eficaz para el insomnio resultaría de la combinación del tratamiento farmacológico y el tratamiento psicológico, siendo este último un tratamiento multicomponente conformado por distintas terapias individuales (relajación, estímulo control, terapia cognitivo conductual entre otras). Los tratamientos psicológicos proporcionan varios beneficios a los pacientes de insomnio, estos sienten un alivio al

reducir el tiempo que tardan en conciliar el sueño, además de mejorar la eficacia del sueño, mejorando así su calidad de vida.

6. Conclusiones

El estrés es un factor que nos acompaña en nuestro día a día, ayudándonos a adaptarnos a las demandas internas o externas que experimentamos y a alcanzar nuestras metas, pero un excesivo nivel de estrés ocasiona problemas en muchas áreas importantes de nuestra vida, y en funciones vitales, como el sueño. Tal y como se ha comentado a lo largo de este trabajo de revisión, el sueño es regulado por un sistema circadiano, que puede ser alterado a causa del estrés, dando lugar a determinados trastornos del sueño, que son frecuentes en nuestra sociedad, y que acaban repercutiendo en nuestro rendimiento diario a distintos niveles (cognitivo, emocional, físico, etc.).

El estrés actúa por medio del eje HHA y del Sistema Nervioso Simpático, y la liberación de glucocorticoides y catecolaminas, fundamentalmente. A su vez, la activación del HHA altera la secreción de las hormonas encargadas de regular los ritmos sueño/vigilia, como la melatonina, dando lugar a la desincronización de los ritmos circadianos, es decir provocando una desconexión del organismo con el entorno. El estrés también modula fuertemente otros sistemas como el sistema inmune, para acabar finalmente afectando a diferentes funciones vitales, como por ejemplo el sueño. Son diversos los tratamientos a los que se puede recurrir para afrontar los problemas del sueño ocasionados principalmente por el estrés (nos referimos a insomnio fundamentalmente). Lo primero es instaurar una buena higiene del sueño, si ésta no existe en la rutina del paciente y, posteriormente, recurrir a las terapias psicológicas más adecuadas para cada caso, que deberían ir fundamentalmente encaminadas a la consecución de estrategias de afrontamiento y manejo del estrés de la persona que padece los problemas de sueño. En ocasiones, es preciso recurrir al tratamiento farmacológico, sobre todo en fases iniciales. En estos casos, la melatonina u otros agonistas de los receptores de melatonina, pueden ser una buena opción por su capacidad para no crear dependencia tras su retirada, algo que ocurre en otros fármacos, por lo que es una hormona tolerable y segura.

Referencias

- Álamo, C., y López-Muñoz, F. (2010). Depresión y ritmos circadianos: relación farmacológica. El papel de la agomelatina. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 3, 2-11

- Argüelles, R. y Bonmatí, M. (2015). Melatonina la hormona de la noche. *Revista Eubacteria*, (33), 16-20.
- Bados, A., y García, E. (2010). La técnica de la Reestructuración Cognitiva *Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona*, 15.
- Balbo, M., Leproult, R., y Van Cauter, E. (2010). Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *International Journal of Endocrinology*, 2010.
- Basta, M., Chrousos, G. P., Vela-Bueno, A., y Vgontzas, A. N. (2007). Chronic insomnia and the stress system. *Sleep medicine clinics*, 2(2), 279-291.
- Baron, K. G., y Reid, K. J. (2014). Circadian misalignment and health. *International Review of Psychiatry*, 26(2), 139-154.
- Bloom, H. G., Ahmed, I., Alessi, C. A., Ancoli-Israel, S., Buysse, D. J., Kryger, M. H., ... y Zee, P. C. (2009). Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(5), 761-789.
- Brown, R. E., Stevens, D. R., y Haas, H. L. (2001). The physiology of brain histamine. *Progress in neurobiology*, 63(6), 637-672.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., y McCarley, R. W. (2012). CONTROL OF SLEEP AND WAKEFULNESS. *Physiological Reviews*, 92(3), 1087–1187
- Buckley, T. M., y Schatzberg, A. F. (2005). On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 90(5), 3106-3114.
- Carlson, N. (2014). *Fisiología de la conducta*. Universidad de Massachusetts: Editorial Pearson.
- Cardellach, F., y Santamaria, J. (2003). Mecanismos y función del sueño: su importancia clínica. *Medicina clínica*, 120(19), 750-755.
- Carney, P. R., Berry, R. B., y Geyer, J. D. (2005). *Clinical sleep disorders*. Filadelfia, Estados Unidos: Editorial Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
- Carvajal, R. (2016). El rol de la melatonina en los trastornos depresivos. *Analogías del comportamiento*, 1(13).

- Contreras, A.S (2013). Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(3), 433-441.
- Corral, B. (2008). Conceptos de estrés relacionados con fisioterapia. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*, 11(1), 39-47.
- Díaz Martín, Yanet. (2010). Estrés académico y afrontamiento en estudiantes de Medicina. *Humanidades Médicas*, 10(1).
- Diekelmann, S., y Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 114-126.
- Escames, G., y Acuña-Castroviejo, D. (2009). Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev Neurol*, 48(5).
- España, R. A., y Scammell, T. E. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 34(7), 845-858.
- Fernandez Martinez, M. (2009). *Estrés percibido, estrategias de afrontamiento y sentido de coherencia en estudiantes de enfermería: su asociación con salud psicológica y estabilidad emocional* (Universidad de León). Recuperado de <https://buleria.unileon.es/bitstream/handle/2011>
- Fernández-Mendoza, J., Vela-Bueno, A., Vgontzas, A. N., Ramos-Platón, M. J., Olavarrieta-Bernardino, S., Bixler, E. O., y De la Cruz-Troca, J. J. (2010). Cognitive-emotional hyperarousal as a premorbid characteristic of individuals vulnerable to insomnia. *Psychosomatic Medicine*, 72(4), 397-403.
- Fink, G. (Ed.). (2010). *Stress consequences: Mental, neuropsychological and socioeconomic*. Victoria, Australia: Academic Press.
- Guerrero, J. M., Carrillo-Vico, A., y Lardone, P. J. (2007). La melatonina. *Investigación y ciencia*, 373, 30-38
- Gooneratne, N. S., y Vitiello, M. V. (2014). Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 591-627.
- Gross, C. R., Kreitzer, M. J., Reilly-Spong, M., Wall, M., Winbush, N. Y., Patterson, R., ... y Cramer-Bornemann, M. (2011). Mindfulness-based stress reduction versus pharmacotherapy for chronic primary insomnia: a randomized controlled clinical trial. *Explore: the journal of science and healing*, 7(2), 76-87.

- Han, K. S., Kim, L., y Shim, I. (2012). Stress and sleep disorder. *Experimental neurobiology*, 21(4), 141-150.
- Hardeland, R. (2009). New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonineric agonists. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 341-354.
- Hardeland, R. (2012). Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *The Scientific World Journal*.
- Heaney, M. L., y Golde, D. W. (1998). Soluble receptors in human disease. *Journal of Leukocyte Biology*, 64(2), 135-146.
- Hirotsu, C., Tufik, S., y Andersen, M. L. (2015). Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Science*, 8(3), 143-152.
- Hostinar, C. E., y Gunnar, M. R. (2013). The developmental psychobiology of stress and emotion in childhood. *Handbook of psychology: Developmental psychology*, 6, 121-142.
- Irish, L. A., Kline, C. E., Gunn, H. E., Buysse, D. J., y Hall, M. H. (2015). The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep medicine reviews*, 22, 23-36.
- Jiménez-Rubio, G., Solís-Chagoyán, H., Domínguez-Alonso, A., y Benítez-King, G. (2011). Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud mental*, 34(2), 167-173.
- Khateb, A., Fort, P., Pegna, A., Jones, B. E., y Mühlethaler, M. (1995). Cholinergic nucleus basalis neurons are excited by histamine in vitro. *Neuroscience*, 69(2), 495-506.
- Klerman, E. B., Davis, J. B., Duffy, J. F., Dijk, D. J., y Kronauer, R. E. (2004). Older people awaken more frequently but fall back asleep at the same rate as younger people. *Sleep*, 27(4), 793-798.
- Kim, H. C., Kim, B. K., Min, K. B., Min, J. Y., Hwang, S. H., y Park, S. G. (2011). Association between job stress and insomnia in Korean workers. *Journal of occupational health*, 53(3), 164-174.
- Kompier, M. A., Taris, T. W., y Van Veldhoven, M. (2012). Tossing and turning-insomnia in relation to occupational stress, rumination, fatigue, and well-being. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 238-246.

- Krueger, J. M., Frank, M. G., Wisor, J. P., y Roy, S. (2016). Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep medicine reviews*, 28, 42-50.
- Lucas-Sánchez, A., Martínez-Nicolas, A., Escames, G., y de Costa, J. (2012). Envejecimiento del sistema circadiano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(2), 76-80.
- Martín, I. M. (2007). Estrés académico en estudiantes universitarios. *Apuntes de Psicología*, 25(1), 87-99.
- Meerlo, P., Sgoifo, A., y Suchecki, D. (2008). Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep medicine reviews*, 12(3), 197-210.
- Minkel, J., Moreta, M., Muto, J., Htaik, O., Jones, C., Basner, M., y Dinges, D. (2014). Sleep deprivation potentiates HPA axis stress reactivity in healthy adults. *Health Psychology*, 33(11), 1430.
- Mingo, J. M. (2010). Una Aproximación al Interruptor del Sueño Mediante Spiking Neural P Systems. *Inteligencia artificial: Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial*, 14(45), 18-31.
- Monroe, S.M., y Slavich, G. M. (2016). Psychological Stressors: Overview. En Fink, G. (Ed), *Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior*, (pp 109-115). Londres, Inglaterra: Editorial Elsevier.
- Morin, C. M., Rodrigue, S., y Ivers, H. (2003). Role of stress, arousal, and coping skills in primary insomnia. *Psychosomatic medicine*, 65(2), 259-267.
- Morris, C. J., Aeschbach, D., y Scheer, F. A. J. L. (2012). Circadian System, Sleep and Endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 349(1), 91-104.
- Morris, M. C., Compas, B. E., y Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, 32(4), 301-315.
- Mrug, S., Tyson, A., Turan, B., y Granger, D. A. (2016). Sleep problems predict cortisol reactivity to stress in urban adolescents. *Physiology & behavior*, 155, 95-101.
- Nadal, R., y Armario, A. (2010). Mecanismos de susceptibilidad al estrés. *Hipertensión y riesgo vascular*, 27(3), 117-124.
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*, 6(2), 97-111.

- Orlandini, A. (2012). *El estrés: qué es y cómo evitarlo*. Recuperado de <http://www.fondodeculturaeconomia.com>
- Pérez-Beltrán, C. F., Díaz-Greene, E. J., y Rodríguez-Weber, F. L. (2014). Melatonina y su utilidad en la práctica diaria. *Medicina Interna de México*, 30(4).
- Porkka-Heiskanen, T., Zitting, K. M., y Wigren, H. K. (2013). Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta physiologica*, 208(4), 311-328.
- Rodríguez-Fernández, J. M., García-Acero, M., y Franco, P. (2013). Neurobiología del estrés agudo y crónico: su efecto en el eje hipotálamohipófisis-adrenal y la memoria. *Universitas Médica*, 54(4), 472-494.
- Román, V., Walstra, I., Luiten, P. G., y Meerlo, P. (2005). Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER*, 28(12), 1505.
- Sandín, B. (2003). El estrés: un análisis basado en el papel de los factores sociales. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la salud*, 3(1), 141-157.
- Saper, C. B., Chou, T. C., y Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in neurosciences*, 24(12), 726-731.
- Sapolsky, R. M. (2004). *Why zebras don't get ulcers: The acclaimed guide to stress, stress-related diseases, and coping-now revised and updated*. Nueva York: Editorial Henry y Company.
- Stephens, M. A. C., y Wand, G. (2012). Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Research-Current Reviews*, 34(4), 468.
- Taylor, D. J., Grieser, E. A., y Tatum, J. I. (2010). Other nonpharmacological treatments of insomnia. En Sateia, M. J., y Buysse, D. (Eds.), *Insomnia: Diagnosis and Treatment*. (290-298). Londres, Inglaterra: Informa healthcare.
- Tirapú, J. (2012). Neuropsicología de los sueños. *Revista Neurología*, 55(2), 101-110.
- Tirapu-Ustárriz, J. (2012). Neuropsicología de los sueños. *revista de Neurología*, 55, 101-110.
- Varvogli, L. y Darviri, C. (2011). Stress Management Techniques: evidence-based procedures that reduce stress and promote health. *Health Science Journal*, 5 (2), 74-89.
- Viamontes, G. I., y Nemeroff, C. B. (2009). Brain-body interactions: The physiological impact of mental processes—The neurobiology of the stress response. *Psychiatric Annals*, 39(12), 975-984.

- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Papanicolaou, D. A., Kales, A., Stratakis, C. A., Vela-Bueno, A., ... y Chrousos, G. P. (1997). Rapid eye movement sleep correlates with the overall activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 82(10), 3278-3280.
- Vgontzas, A. N., Tsigos, C., Bixler, E. O., Stratakis, C. A., Zachman, K., Kales, A., ... y Chrousos, G. P. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *Journal of psychosomatic research*, 45(1), 21-31.
- Voinescu, B. I., y Szentagotai-Tatar, A. (2015). Sleep hygiene awareness: its relation to sleep quality and diurnal preference. *Journal of molecular psychiatry*, 3(1), 1.