

# Trastornos del Ritmo Circadiano del Sueño: fisiopatología, clasificación y tratamientos

## *Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology, classification and treatment options*

Felipe Silva C., Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia: Felipe Silva C. - [fisilva@puc.cl](mailto:fisilva@puc.cl)

### **Resumen:**

Los seres humanos presentan un ritmo circadiano (cercano a 24 horas) en el ciclo sueño-vigilia. Algunos individuos tienen un desacople entre el patrón de sueño y el horario socialmente aceptable para dormir. Cuando esto produce un malestar clínicamente significativo se denomina “trastorno del ritmo circadiano del sueño”. La fisiopatología subyacente implica una disfunción del oscilador endógeno (localizado en el Núcleo Supraquiasmático del hipotálamo); o bien, una falla de los mecanismos de sincronización con el ambiente (dependientes de la retina y el tracto retino-hipotalámico). Los trastornos clínicos principales incluyen: síndrome de retraso de la fase del sueño, síndrome del adelanto de la fase del sueño, trastorno por ritmo de sueño-vigilia irregular, trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas, síndrome del cambio rápido de zona horaria y trastorno del sueño en el trabajador nocturno. El tratamiento implica el reajuste del ritmo circadiano endógeno y se basa en el uso sincronizado de luminoterapia, melatonina y actividad física, asociado a una correcta higiene del sueño. En algunos casos es útil el uso de estimulantes (cafeína, modafinilo) o sedantes (benzodiazepinas, hipnóticos) como manejo sintomático, pero sólo por periodos breves.

***Abstract:*** *Humans show a circadian rhythm (near-24 hours) in the sleep-wake cycle. Some individuals loose synchrony between their sleep pattern and the socially-accepted sleep hours. When this situation causes a significant impairment, it's called “circadian rhythm sleep disorder”. The underlying pathophysiology involves either a dysfunction of the endogenous clock (located in the Suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus) or a failure of the mechanisms of environmental synchronization (involving the retina and retino-hypothalamic tract). The principal clinical syndromes are: delayed sleep phase syndrome (DSPS), advanced sleep phase syndrome (ASPS), irregular sleep-wake rhythm, free-running disorder, jet lag disorder and shift work disorder. The treatment requires resynchronization of the endogenous clock with environmental clues. Some useful alternatives include timed exposure to bright light, melatonin and physical activity, associated to correct sleep hygiene. In some cases, the intermittent use of stimulants (caffeine, modafinil) and hypnotics may be useful for symptom relief, but only for short periods.*

## **1. Introducción**

Todas las especies del planeta presentan cambios cíclicos en sus funciones biológicas. En la mayoría de los organismos, estas variaciones están estrictamente acopladas con claves ambientales (ej: luz solar, temperatura). Cuando la duración de estos ciclos es cercana a 24 horas se les llama “ritmos circadianos”, del latín *circa* (cerca a) y *dia* (día). En el ser humano, el ritmo circadiano se observa principalmente en la alternancia entre sueño y vigilia, pero también es posible observarlo en otras variables biológicas, como la temperatura corporal, la secreción de hormonas (ej: cortisol), las funciones cognitivas e incluso las emociones. Pese a lo heterogéneas de estas variables, presentan una gran sincronía (Ej: la curva de temperatura se traslapa casi perfectamente con la curva del nivel plasmático de cortisol) (Berranoch, 2008).

En algunos individuos esta coordinación puede perderse, provocándose un desacople entre el patrón de sueño y el horario socialmente aceptado para dormir. Cuando esto produce malestar y disfuncionalidad significativos se denomina “Trastorno del ritmo circadiano del sueño” (Lu, 2006). A continuación se revisará la neurobiología del ritmo circadiano del sueño, la clasificación clínica de sus trastornos y las propuestas de tratamiento.

## **2. Fisiología del ritmo circadiano del sueño**

El sustrato neurológico que explica esta ritmicidad se encuentra en el hipotálamo, particularmente en el Nucleo Supraquiasmático (NSQ) (Berranoch, 2008). Esta estructura tiene múltiples conexiones dentro del Sistema Nervioso Central, que le permiten ejercer una función sincronizadora del organismo. Presenta 2 mecanismos: uno endógeno (que le permite variar su nivel de actividad en forma espontánea) y uno exógeno (que le permite coordinar su funcionamiento con variables externas relevantes). A continuación describiremos ambos mecanismos.

### **A. Mecanismo del oscilador endógeno**

En la zona dorsomedial del NSQ existen neuronas que se activan e inhiben en forma cíclica. El mecanismo que explica este fenómeno dependería de un grupo de genes llamados CLOCK. Éstos genes codifican la síntesis de proteínas citosólicas (TIM y PER), que se acumulan en forma progresiva en el citoplasma. Cuando estas proteínas alcanzan una 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 al ARN en sitios específicos, actuando como inhibidores de la transcripción de los mismos genes CLOCK, lo que reduciría gradualmente la concentración en el citoplasma de TIM y PER. Finalmente perderían su afinidad por el segmento de ARN, lo que permitiría reiniciar el ciclo. Existirían, además, otros mecanismos post-transcripcionales e epigenéticos que complejizarían el proceso. (Ko, 2006)

Es importante notar que el ciclo completo tarda ligeramente más de 24 horas, por lo que requiere constante resincronización con claves ambientales para no desacoplarse del horario cronológico. Aquellos estímulos que permiten esta coordinación son llamados *zeitgebers* (“dadores de tiempo”) (Challet, 2007)

## B. Mecanismo de sincronización exógeno

El hipotálamo recibe aferencias desde la retina, que funciona como transductor de la luz solar, transformándola en señales neuroquímicas mediante células fotosensibles del ganglione, que poseen el pigmento *melanopsina* (sensible al espectro azul de luz) (Berson, 2007). El impulso se transmite a través del nervio óptico, que se conectan por el tracto retino-hipotalámico al NSQ. Al recibir el estímulo, las células de este núcleo expresan ciertas proteínas de membrana en forma transitoria. Esto afecta el umbral eléctrico de activación neuronal, favoreciendo una máxima frecuencia de descarga al mediodía, con un nadir a la medianoche. Esta modulación de la actividad neuronal cíclica y fotodependiente sería la base anatómica de la sincronía entre ritmos circadianos y la luz solar (Hannibal, 2006)

## C. Conexiones principales del NSQ

- Eferencias estimulantes hacia Sustancia Reticular Activante (SRA), que mediaría ritmicidad circadiana del ciclo sueño-vigilia
- Eferencias hacia otros núcleos hipotalámicos, que daría ritmicidad a variables como la temperatura y el tono simpático (Saper, 2005)
- Eferencias inhibitorias hacia el Núcleo Paraventricular hipotalámico, que a su vez se conecta mediante proyecciones noradrenérgicas con la glándula pineal (interfase neuroendocrina).

La fotoestimulación diurna activa el Núcleo Supraquiasmático, que mantiene continuamente inhibido al Núcleo Paraventricular. En oscuridad, este último se “desbloquea”, liberando noradrenalina en la glándula pineal, lo que activa receptores b-adrenérgicos iniciando una cascada intracelular dependiente de AMPc, que activa la enzima serotonina-N-acetiltransferasa. Este proceso culmina con un incremento de la síntesis de melatonina durante la noche, a expensas de la utilización de la serotonina en la glándula pineal, con la situación opuesta durante el día (Berranoch, 2008). De esta forma, el nivel plasmático de melatonina es un indicador de hipoactividad del NSQ y un marcador de la fase circadiana nocturna. La melatonina se libera al torrente sanguíneo y actúa sobre receptores M1 y M2 en diversos órganos, lo que permite transmitir ritmicidad a estructuras que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica. Adicionalmente, la melatonina actúa en forma selectiva sobre autoceptores en la retina y el Núcleo Supraquiasmático, dando regulación adicional (Pandi-Perumal, 2006)

En resumen, durante el día hay activación del NSQ, bajo nivel de melatonina, temperatura alta, SRA activada y psicomotricidad facilitada. Durante la noche hay inhibición del NSQ, alta liberación de melatonina, temperatura baja, SRA inhibida y psicomotricidad disminuida.

### **3. Clasificación de los Trastornos del Ritmo Circadiano del sueño**

A lo largo de los años se han propuesto diversas clasificaciones de los trastornos del sueño. Según la ICSD (*International Clasiffication of Sleep Disorders*) se dividen en 3 grupos principales (American Academy of Sleep Medicine, 2005):

- **Disomnias:** trastornos que afectan la cantidad, calidad o el momento en que ocurre el sueño.
- Parasomnias: comportamientos o fenómenos anormales que ocurren durante el sueño (Ej: Sonambulismo)
- Trastornos del sueño asociados a enfermedad médica o psiquiátrica: (Ej: Insomnio asociado a depresión)

Dentro de las Disomnias existen, a su vez, 3 subgrupos:

- Trastornos intrínsecos del sueño: patologías que comprometen la cantidad o la calidad del sueño, y se explican por mecanismos endógenos, propios del sueño (Ejs: Insomnio idiopático, Narcolepsia)
- Trastornos extrínsecos del sueño: patologías que comprometen la cantidad o calidad del sueño, y se explican por factores ambientales exógenos (Ej: Higiene del sueño inadecuada)
- **Trastornos del ritmo circadiano del sueño:** patologías en las que se afecta el *momento* en el que se produce el periodo principal del sueño, sin afectar necesariamente la cantidad o calidad del sueño en sí.

Los **trastornos del ritmo circadiano de sueño** descritos por la ICDS son:

- A. Síndrome de retraso de la fase del sueño
- B. Síndrome del adelanto de la fase del sueño
- C. Trastorno por ritmo de sueño-vigilia irregular
- D. Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas
- E. Síndrome del cambio rápido de zona horaria
- F. Trastorno del sueño en el trabajador nocturno.

### **4. Descripción de los Trastornos del Ritmo Circadiano del sueño**

A continuación se describirá de manera breve las manifestaciones clínicas de los trastornos, agregando datos de prevalencia en la población cuando estos se encuentren disponibles.

Dado que la traducción al español de la nomenclatura de estos trastornos aún no es utilizada en forma homogénea entre los profesionales, se adjuntará adicionalmente la nomenclatura en inglés.

En la figura 1 se esquematizan los trastornos principales.

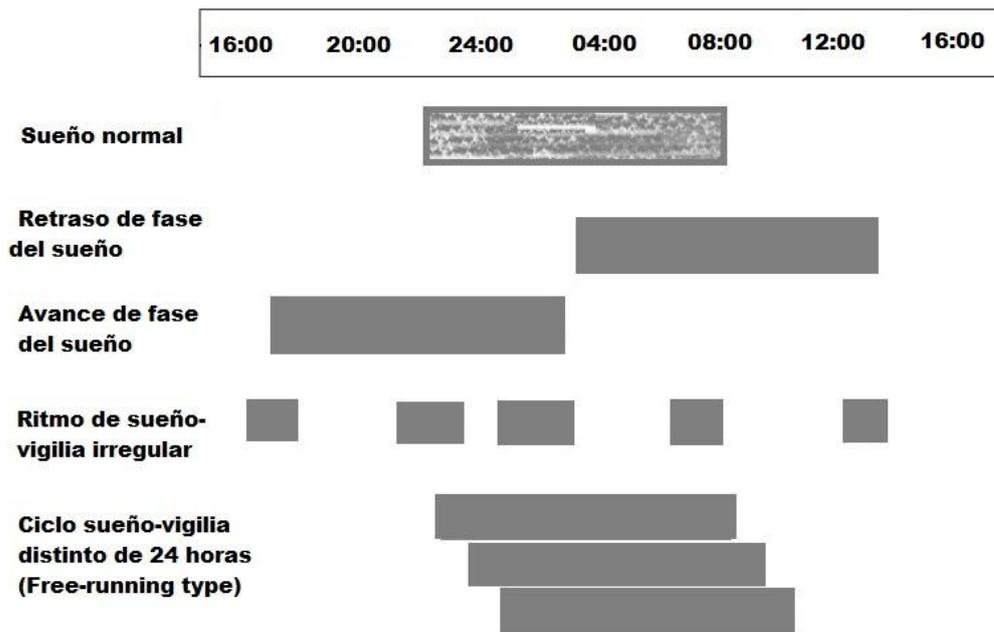


Figura 1: Barras grises representan los periodos de sueño. Barra irregular representa el sueño normal.

### A. Síndrome de retraso de la fase del sueño (*Delayed sleep phase syndrome*)

Los pacientes con este síndrome tienen un periodo principal de sueño de duración y estructura normal, pero retrasado con respecto al horario social convencional. Clínicamente, presentan insomnio de conciliación, con inicio del sueño entre las 02:00 y las 06:00, despertando espontáneamente entre las 10:00 y las 13:00. Si se ven forzados a iniciar la jornada más temprano (por motivos laborales o académicos) presentan gran dificultad para despertar, con somnolencia matutina excesiva. En el largo plazo presentarán privación crónica de sueño, pues seguirán iniciando el sueño en forma tardía pese a adelantar forzadamente el despertar. (Regestein, 1995)

Se estima que este trastorno afecta aproximadamente al 0,17% de la población general, pero en población adolescente este valor puede llegar al 7%, debido probablemente a una combinación de factores biológicos (ej: alargamiento fisiológico del ciclo sueño-vigilia) y ambientales (ej: preferencia por interacción social nocturna) (Schrader, 1993)

Suele presentar gran comorbilidad con trastornos psiquiátricos, como la depresión. En algunos casos de depresión invernal, la magnitud del retraso de fase se correlaciona directamente con la intensidad de los síntomas, por lo que algunos autores han propuesto un mecanismo causal. (Lewy, 2006)

Se ha propuesto 3 posibles mecanismos fisiopatológicos (Aoki, 2001, Archer 2003)

- Hipersensibilidad retiniana a luz vespertina (que retrasa el ritmo circadiano)
- Sensibilidad retiniana reducida a luz matutina (que adelanta el ritmo circadiano)

- Mutación genes circadianos (*Clock, Per-3, Arylalkylamine-N-acetiltransferasa*)

Es importante diferenciar este trastorno de aquellas personas que presentan una preferencia horaria (cronotipo) nocturna (“*búhos*”), que no presentan malestar clínicamente significativo.

### **B. Síndrome del Adelanto de la fase del sueño (*Advanced sleep phase syndrome*)**

Los pacientes con este síndrome tienen un periodo principal de sueño de duración y estructura normal, pero adelantado con respecto al horario social convencional. Clínicamente, presentan somnolencia vespertina, con inicio del sueño entre las 18:00 y las 21:00, despertando espontáneamente entre las 02:00 y las 05:00. Si se ven forzados a prolongar la jornada hasta más tarde (por motivos laborales o académicos), presentan gran dificultad para mantenerse despiertos durante la tarde y la noche, con somnolencia vespertina excesiva. En el largo plazo presentarán privación crónica de sueño, pues seguirán despertando en forma precoz pese a retrasar forzosamente el inicio del sueño. (Kamei, 1998)

No se dispone de datos exactos sobre su prevalencia, pero se estima que es menos frecuente que el Síndrome de Retraso de la fase del sueño. Es más común en adultos y adultos mayores, en los que se estima que puede afectar al 1%. (Schrader, 1993)

Se proponen 3 posibles mecanismos fisiopatológicos (Rufiange 2002, Toh 2001)

- Hipersensibilidad retiniana a luz matutina (que adelanta el ritmo circadiano)
- Sensibilidad retiniana reducida a luz vespertina (que retrasa el ritmo circadiano)
- Mutación de genes circadianos (*Per-2, CK1g*)

Es importante diferenciar este trastorno de aquellas personas que presentan una preferencia horaria (cronotipo) matutina (“*alondras*”), que no presentan malestar clínicamente significativo.

### **C. Trastorno por ritmo sueño-vigilia irregular (*Irregular sleep-wake rhythm*)**

Los pacientes que presentan este trastorno tienen un patrón de sueño polifásico, con múltiples “siestas” de 1 a 4 horas a lo largo del día y la noche. El periodo de sueño de mayor duración suele presentarse entre las 2 y las 6 am. Aunque no existen datos concretos sobre su prevalencia, se sabe que ocurre con mayor frecuencia en pacientes con daño neurológico, tanto en adultos mayores con demencia, como en niños con diversos grados de retraso mental. (Witting, 1990)

Clínicamente, la queja habitual es insomnio de mantención durante la noche, con somnolencia diurna excesiva. Se cree que el trastorno se originaría por un daño primario del NSC hipotalámico o por deterioro de sus vías aferentes. (Hoodgendijk, 1996)

#### **D. Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas (*Free-running type*)**

Los pacientes con este trastorno presentan un ciclo sueño-vigilia monofásico, (con 1 periodo principal de sueño) pero la ubicación cronológica de éste varía con los días, habitualmente retrasando su inicio y termino en algunos minutos cada noche. Clínicamente, los pacientes fluctúan en sus síntomas dependiendo de la hora cronológica en la que ocurre el periodo principal de sueño. Durante el año presentan periodos con insomnio de conciliación y somnolencia diurna (similar a un síndrome de retraso de fase), periodos asintomáticos y periodos con somnolencia vespertina y despertar precoz (similar a un síndrome de avance de fase). (Lu, 2006)

Se debería a que el ritmo circadiano endógeno de los pacientes no es capaz de sincronizarse con las claves ambientales (particularmente de la luz solar) y se independiza de estas, siguiendo el ritmo del oscilador endógeno, que es ligeramente mayor a 24 horas (Czeisler, 1999). Ocurre principalmente en pacientes no videntes. Afecta prácticamente a todos aquellos con enucleación total bilateral. En pacientes que conservan integridad de globos oculares, el trastorno afecta al 26% de los que han perdido la visión de luz, y sólo a un 8% de aquellos que la conservan. (Sack, 1992)

#### **E. Síndrome del cambio rápido de zona horaria (*Jet Lag*)**

Este trastorno se caracteriza por un desacople transitorio entre la hora cronológica ambiental y el ritmo sueño-vigilia endógeno, como consecuencia de un viaje rápido entre zonas horarias. Los síntomas dependen de la dirección del viaje con respecto a la rotación de la Tierra. Los viajes hacia el Oeste producen un avance relativo de fase del sueño, mientras que los viajes hacia el Este producen retraso de fase. Se desconoce la prevalencia exacta, pero se presume que afecta en distinta medida a la mayoría de los viajeros aéreos. Tiende a ocurrir con mayor frecuencia y severidad en adultos mayores, particularmente en los viajes transoceánicos hacia el Este (Waterhouse, 1997).

Un ejemplo práctico se ilustra con un viaje desde Santiago de Chile hacia Rapa Nui (Isla de Pascua), ubicada a 5 horas de vuelo, cruzando 2 husos horarios hacia el Oeste (restando 2 horas). El viajero inicia el vuelo a las 08:00 y aterriza a las 11:00 hora local, pero su ritmo circadiano endógeno le indicará que son las 13:00 y sentirá deseos de almorzar. Por lo tanto, comenzará a sentir sueño aproximadamente a las 21:00 hora local (23:00 hora de Santiago) y despertará espontáneamente a las 06:00 (08:00 hora de Santiago), presentando somnolencia vespertina y despertar precoz, en el contexto de un avance de fase del sueño.

Si el mismo viajero vuela desde Santiago hacia Ciudad del Cabo (Sudafrica), viajaría 9 horas, cruzando 5 husos horarios hacia el Este (sumando 5 horas). Si inicia el viaje a las 08:00, llegará a destino a las 22:00 hora local, pero su ritmo circadiano endógeno le indicará que son las 17:00. Se mantendrá despierto toda la noche, y comenzará a sentir sueño a las 04:00 (23:00 hora de Santiago), despertando espontáneamente a las 12:00 (08:00 hora de Santiago), por lo que presentaría insomnio de conciliación y somnolencia matutina, en el contexto de un retraso de fase del sueño.

Un caso especial ocurriría si el viajero despegara el lunes a las 8:00 desde Santiago en dirección a Sidney (Australia). En este caso, volaría 14 horas hacia el Oeste, cruzando 10 husos horarios (restando 10 horas). Sin embargo, al volar entre Samoa y Fiji se cruza la Línea Internacional de cambio de fecha, por lo que se sumarían 24 horas, quedando un avance neto de 14 horas cronológicas (por lo tanto, se produce retraso de ritmo circadiano, pese a estar viajando hacia el Oeste). Al aterrizar serán las 12:00 del día martes, pero sentiría sueño, pues subjetivamente serían las 22:00. Si se le permite respetar su ritmo endógeno, el viajero dormirá durante todo el día, despertando espontáneamente a las 22:00 (08:00 hora de Santiago), permaneciendo sin sueño durante la noche. En este caso atípico, presentaría inversión completa del patrón de sueño-vigilia, en el contexto de un retraso extremo de fase del sueño.

#### **F. Trastorno del sueño en el trabajador nocturno (*Night shift work disorder*)**

Este trastorno se produce cuando un paciente se ve forzado sistemáticamente a permanecer despierto durante su periodo normal de sueño. Ocurre principalmente en pacientes que trabajan con un sistema de turnos, tanto de noche, de madrugada o rotativos, siendo particularmente severo en estos últimos. Se estima que entre un 5 y un 10% de los trabajadores que utilizan estos sistemas presentarían el trastorno. (Drake, 2004)

Los síntomas varían según la modalidad de turno y las preferencias personales (cronotipo) del paciente, pero en general incluyen somnolencia y disminución de las capacidades cognitivas durante el periodo de vigilia forzada, con insomnio durante el periodo de descanso y sueño no reparador. Estos pacientes presentarían una privación crónica de sueño (principalmente sueño etapa 2 y sueño REM), durmiendo entre 1 y 4 horas menos que un trabajador promedio que no realiza turnos. Esta privación crónica mediaría el deterioro en las funciones cognitivas, en el desempeño social y un aumento del riesgo de accidentes laborales (Akerstedt, 1995)

#### **5. Tratamiento de los Trastornos del Ritmo Circadiano del sueño:**

El objetivo general en el tratamiento de todos estos trastornos es lograr la resincronización entre el ritmo endógeno y el horario socialmente aceptable para dormir. El primer paso del tratamiento es educar sobre una correcta higiene del sueño, favorecer cambios saludables en el estilo de vida y tratar las comorbilidades psiquiátricas y médicas. El segundo paso es la utilización controlada de *zeitgebers* (Czeisler, 1981), que permiten resincronizar el ritmo del NSQ con el medio ambiente. Las técnicas más utilizadas se describen a continuación:

- **Luminoterapia:** exposición retiniana a luz brillante. El esquema habitual usa una lámpara de luz blanca situada a 30-60cm del rostro en forma oblicua (45°). Se recomienda una fuente de intensidad 2.500 lux durante 2 horas o 10.000 lux durante 30 minutos. Lo ideal es una lámpara de superficie amplia, que brinde iluminación estable, independiente de las variaciones en la posición de la cabeza. Potenciales efectos adversos incluyen cefalea, irritación visual y náusea. Es importante el uso de filtro UV para evitar

lesiones oculares, especialmente en pacientes susceptibles (ej: retinopatía, uso de drogas fotosensibilizantes). (Chesson, 1999)

- **Melatonina:** existen distintas presentaciones que van entre 0,3 y 5mg. En Chile, existen disponibles comprimidos de 3mg no ranurados, por lo que una opción plausible sería utilizar 1 comprimido 2 a 5 horas antes del momento deseado de inicio del sueño. Potenciales efectos adversos incluyen somnolencia excesiva y el mareo. (Kamei, 2000)
- **Actividad física e interacción social:** se recomienda 30 minutos diarios de actividad física moderada a intensa, desarrollada en un entorno que favorezca la interacción social. Funciona como un modulador indirecto de la actividad del NSC por mecanismos aún no aclarados pero que parecen depender de conexiones serotoninérgicas entre el rafe y el hipotálamo. (Hannibal, 2006)

El momento de administración de los *zeitgebers* con respecto al ciclo de sueño-vigilia determina el efecto obtenido. (Shanahan 1997, Lewy 1992)

- La **luminoterapia durante la mañana** (en las horas previas al despertar habitual) produce **adelanto de fase**, disminuyendo la somnolencia matutina y el insomnio de conciliación. Este efecto se ve potenciado si se limita la exposición a luz brillante durante la tarde (ej: gafas oscuras)
- La **luminoterapia durante la tarde** tendrá el efecto inverso, produciendo **retraso de fase**. Esto disminuirá la somnolencia vespertina y favorecerá un despertar más tardío.
- El uso de **melatonina durante la tarde** producirá **adelanto de fase**, equivalente a la luminoterapia matutina.
- El uso teórico de melatonina durante la mañana produciría retraso de fase, pero no resulta práctico porque debería ser administrada 3-5 horas previas al horario deseado de despertar.

Adicionalmente al uso de *zeitgebers*, es frecuente el uso de fármacos para el manejo sintomático del insomnio o la hipersomnía. No deben ser usados como tratamiento de largo plazo, sino sólo como coadyuvantes. (Morgenthaler 2007)

- **Modafinilo:** Podría ser de utilidad en dosis de 100mg al día en el manejo de la somnolencia diurna asociada al jet lag.
- **Cafeína:** Una taza de café instantáneo contiene entre 50-100mg de cafeína. Útil en manejo sintomático de somnolencia, pero se recomienda evitar consumo después de las 12:00 por riesgo de insomnio.
- **Benzodiazepinas:** Potencialmente útiles en manejo de insomnio, pero con riesgo de dependencia en el uso prolongado. Riesgo de insomnio de rebote y amnesia transitoria, especialmente en aquellas de vida media corta (ej: midazolam). Mayor utilidad si hay comorbilidad psiquiátrica.
- **Hipnóticos:** Similar riesgo de dependencia que benzodiazepinas, pero menor riesgo de insomnio de rebote y de amnesia. Una opción válida es zolpidem 10mg o zopiclona 7,5mg en la noche.

En la tabla 2 se resume la presentación clínica de los trastornos principales, junto con las recomendaciones de tratamiento específico.

## **6. 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 comprensión de los mecanismos fisiopatológicos implicados permitirá seleccionar la modalidad de tratamiento más adecuada para resincronizar el ritmo endógeno con el medio ambiente, reducir los síntomas y recuperar la funcionalidad.

**Tabla 2: Tratamiento de los Trastornos del ritmo circadiano del sueño.**

<b>Trastorno</b>	<b>Clínica</b>	<b>Tratamiento</b>
Retraso de fase del sueño	Insomnio de conciliación.  Somnolencia matutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luminoterapia matutina.</li> <li>• Lentes oscuros vespertinos</li> <li>• Melatonina 2-5 horas antes de dormir</li> </ul>
Avance de fase del sueño	Somnolencia vespertina.  Despertar precoz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luminoterapia vespertina</li> </ul>
Ritmo de sueño-vigilia irregular	Fases irregulares de insomnio e hipersomnía durante el día	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad física</li> <li>• Interacción social</li> <li>• Luminoterapia matutina</li> </ul>
Free-running type	Sucesión de periodos de retraso de fase, sueño normal y avance de fase durante el mes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melatonina 2-5 horas antes de dormir</li> </ul>
Jet Lag	Avance o retraso de fase transitorio (según viaje)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En viajes al Este, minimizar luz matutina y maximizar luz vespertina.</li> <li>• En viajes al Oeste, mantener vigilia mientras haya luz ambiental.</li> <li>• Melatonina 3mg, 2 horas antes de dormir, por 3 noches</li> <li>• Zolpidem 10mg, 1 hora antes de dormir, hasta por 3 noches</li> </ul>
Shift work disorder	Somnolencia durante el turno de trabajo.  Insomnio y sueño no reparador en día libre.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luminoterapia nocturna, finalizando 2 horas antes del término del turno</li> <li>• Cafeína o modafinilo 100mg</li> <li>• Lentes oscuros matutinos al salir</li> <li>• Melatonina 3mg. o Zolpidem 10mg, 1-2 horas antes de dormir</li> </ul>

### Referencias

- Akerstedt T. - "Increased risk of accidents during night shift. An underestimated problem are fatigue-induced accidents" *Lakartidningen*. 1995 May 17;92(20):2103-2104.
- American Academy of Sleep Medicine – "The International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, ICSD-2". 2<sup>nd</sup> ed. Westchester, IL.
- Aoki H., Ozeki Y., Yamada N. – "Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome" *Chronobiol Int* 2001; 18:263-271.
- Archer SN., Robilliard DL., Skene DJ. – "A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference" *Sleep* 2003; 26:413-415.
- Berson DM. – "Phototransduction in ganglion-cell photoreceptors" *Pflugers Arch* 2007; 454:849-855.
- Challet E. – "Minireview: entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals" *Endocrinology* 2007; 148:5648-5655.
- Chesson AL Jr, Littner M, Davila D, Anderson WM, Grigg-Damberger M, Hartse K, Johnson S, Wise M. - "Practice parameters for the use of light therapy in the treatment of sleep disorders. Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine." *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):641-60.
- Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer DW, Ronda JM, Silva EJ, Allan JS, Emens JS, Dijk DJ, Kronauer RE. - "Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker." *Science*. 1999 Jun 25;284(5423):2177-81.
- Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, Zimmerman JC, Moore-Ede MC, Dement WC, Weitzman ED. - "Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia." *Sleep*. 1981;4(1):1-21.
- Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. - "Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers." *Sleep*. 2004 Dec 15;27(8):1453-62.
- Hannibal J., Fahrenkrug J. – "Neuronal input pathways to the brain's biological clock and their functional significance" *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2006; 182:1-71.
- Hoogendijk WJ, van Someren EJ, Mirmiran M, Hofman MA, Lucassen PJ, Zhou JN, Swaab DF. - "Circadian rhythm-related behavioral disturbances and structural hypothalamic changes in Alzheimer's disease." *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 3:245-52; discussion 269-272.
- Kamei Y, Hayakawa T, Urata J, Uchiyama M, Shibui K, Kim K, Kudo Y, Okawa M. - "Melatonin treatment for circadian rhythm sleep disorders." *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000 Jun;54(3):381-2.

- Kamei Y., Urata J., Uchiyaya M. – “Clinical characteristics of circadian rhythm sleep disorders” *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52:234-235.
- Ko CH., Takahashi JS. – “Molecular components of the mammalian circadian clock” *Hum Mol Genet* 2006; 15:R271-277.
- Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. - “Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve.” *Chronobiol Int.* 1992 Oct;9(5):380-92.
- Lewy AJ, Lefler BJ, Emens JS, Bauer VK. – “The circadian basis of winter depression” *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 9;103(19):7414-9.
- Lu B., Zee P. – “Circadian Rhythm Sleep Disorders” *CHEST* 2006; 130:1915-1923.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL Jr, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R. - “Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report.” *Sleep.* 2007 Nov 1;30(11):1445-59.
- Pandi-Perumal SR., Srinivasan V., Maestroni GJ., Cardinali DP., Poeggeler B., Hardenland R. – “Melatonin: nature’s most versatile biological signal?” *Febs J* 2006; 273:2813-2838.
- Regenstein QR., Monk TH. – “Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects” *Am J Psychiatry* 1995; 152:641-660.
- Rufiange M., Dumont M., Lachapelle P. – “Correlating retinal function with melatonin secretion in subjects with an early or late circadian phase” *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:2491-2499.
- Sack RL, Lewy AJ, Blood ML, Keith LD, Nakagawa H. - “Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance.” *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Jul;75(1):127-34.
- Saper CB., Lu J., Chou TC., Gooley J. – “ The hypothalamic integration for circadian rhythms” *Trends Neurosci* 2005; 28:152-157.
- Schrader H., Bovim G., Sand T. – “The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes” *J Sleep Res* 1993; 2:51-55
- Shanahan TL, Zeitzer JM, Czeisler CA. - “Resetting the melatonin rhythm with light in humans.” *J Biol Rhythms.* 1997 Dec;12(6):556-67.
- Toh KL., Jones CR., He Y. – “An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome” *Science* 2001; 291-1040-1043.
- Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G. - “Jet-lag.” *Lancet.* 1997;350(9091):1611-6.
- Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. - “Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease.” *Biol Psychiatry.* 1990 Mar 15;27(6):563-572.