

Artículo de revisión

**AMITRIPTILINA COMO ESTIMULANTE DEL SISTEMA ACTIVADOR RETICULAR
ASCENDENTE, Y SU ACCIÓN CONTRAPRODUCENTE ADMINISTRADA
NOCTURNAMENTE PARA TRATAR EL INSOMNIO**

Pavel Camacho Buitrago¹

¹Estudiante, alumno ayudante de segundo año, Escuela Latinoamericana de Medicina

RESUMEN

La Amitriptilina es un antidepresivo que funciona aumentando los niveles de los neurotransmisores Serotonina y Noradrenalina en el cerebro. Esta es usada comúnmente para tratar el insomnio a pesar de no estar indicada para este fin. Produce problemas de insomnio de rebote temporal o permanente e hiperactivación fisiológica. Este insomnio se origina porque la Noradrenalina producida en el Locus coeruleus estimula al sistema activador reticular ascendente, la que a su vez activa la corteza cerebral ocasionando vigilia. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos y revistas científicas tales como: ResearchGate, Scielo, ScienceDirect y Elsevier incluyendo 30 artículos científicos para el análisis. Se argumentó como es que la Amitriptilina produce insomnio según su mecanismo de acción. Así mismo Se concluyó con este trabajo que la Amitriptilina es un antidepresivo contraproducente para tratar el insomnio porque produce Hiperactivación del Locus coeruleus.

Palabras clave: Amitriptilina, Insomnio, Sueño, Hiperactivación, Noradrenalina.

ABSTRACT

**AMITRIPTYLINE AS A STIMULANT OF THE ASCENDING RETICULAR ACTIVATING
SYSTEM, AND ITS COUNTERPRODUCTIVE ACTION ADMINISTERED
NOCTURNALLY TO TREAT INSOMNIA**

Amitriptyline is an antidepressant that works by increasing the levels of the neurotransmitters Serotonin and Noradrenaline in the brain. It is commonly used to treat insomnia even though it is not indicated for this purpose. It produces problems of temporary or permanent rebound insomnia and physiological hyperarousal. This insomnia originates because Noradrenaline produced in the Locus coeruleus stimulates the ascending reticular activating system, which in turn activates the cerebral cortex causing wakefulness. A bibliographic review was carried out

in databases and scientific journals such as: ResearchGate, Scielo, ScienceDirect and Elsevier including 30 scientific articles for the analysis. It was argued how Amitriptyline produces insomnia according to its mechanism of action. It was also concluded with this work that Amitriptyline is a counterproductive antidepressant to treat insomnia because it produces Locus coeruleus hyperactivation.

Keywords: Amitriptyline, Insomnia, Sleep, Hyperactivation, Noradrenaline.

INTRODUCCION

El inicio de los conocimientos de los antidepresivos se remonta a la década de los 50's, cuando a partir de las hidracidas, un fármaco utilizado para ese entonces como tuberculostático (Loomer 1957) descubre los inhibidores de la monoaminoxidasa, más específicamente la Iproniacida. Poco después se publica el surgimiento de otro tipo de antidepresivos, los tricíclicos como la imipramina. Pero no fue hasta 1960 cuando sintetizaron la Amitriptilina (AMT), un antidepresivo tricíclico con mejor respuesta y menor gama de efectos adversos. A la par de estas dotes, la AMT, clorimipramina y la trimipramina iniciaron la etapa de los antidepresivos tricíclicos sedantes. De estos la AMT es muy usada para el tratamiento o paliamiento del insomnio.^(1,2)

Esta revisión se hace necesaria porque este medicamento se prescribe muy comúnmente para tratar insomnio sin estar respaldada para este uso.

¿Qué es la amitriptilina?

Es un antidepresivo perteneciente al grupo farmacológico de los antidepresivos tricíclicos. Grupo conocido desde la década de los 50 del siglo pasado. La AMT se utiliza en la enfermedad depresiva mayor, particularmente donde se requiere sedación, así como en el tratamiento de la depresión clínica, la melancolía de involución y otras psicosis de la tercera edad. A pesar que la AMT no está prescrita o diseñada para el tratamiento del insomnio, esta es uno de los medicamentos que se prescriben para paliar este trastorno.

La dosis máxima diaria que se puede indicar es de 300 mg distribuidos en varias tomas para minimizar los efectos adversos de esta.

Mecanismo de acción

La AMT bloquea las bombas de receptación de serotonina, NA y en menor medida, las de dopamina en la neurona presináptica, uniéndose a dichas proteínas. Como

resultado se incrementa la presencia de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Esto es algo conocido desde la década de los 60 con los estudios de (J GLOWINSKI, J AXELROD 1964) donde además establecieron que esto aumentaba la conducción sináptica noradrenérgica hacia la neurona postsináptica.

La AMT también interactúa con receptores histaminicos (H1) y alfa adrenérgicos (alfa 1 y 2), por lo cual tiene como efecto secundario un pronunciado efecto hipnótico.^(3,4,5,6,7,8,9)

Efectos adversos de la Amitriptilina

Los efectos adversos más frecuentes por su acción anticolinérgica son: hipotensión ortostática, taquicardia, visión borrosa, sedación, retención urinaria, constipación, boca seca y disfunción sexual. Por el efecto bloqueador de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tejido cardiaco y cerebro, en sobredosis la AMT provoca arritmias, ataque, coma y hasta la muerte.

La AMT se caracteriza por tener más efectos adversos que otros antidepresivos como los ISRS.^(4,8)

Insomnio

Está definido como la dificultad para conciliar el sueño, mantenerlo o

experimentar sueño no reparativo con sus consecuencias diurnas, como fatiga, atención reducida y angustia diurna.

El insomnio es un problema de salud muy común y la segunda enfermedad mental más extendida. Uno de cada tres personas en la población presentan síntomas de insomnio, y está estimado que tiene una prevalencia de 10% entre los adultos comunes y 22% entre los adultos mayores. Este trastorno está relacionado con problemas cognitivos, reducción en la productividad laboral, detrimento en la calidad de vida, complicación de las enfermedades mentales, alto costo médico y riesgo de muerte aumentado.^(4,5)

Vigilia y Sueño

Los estados de la conciencia normales corresponden a la vigilia y el sueño. La vigilia se caracteriza porque el pensamiento es lógico y progresivo, las sensaciones son vividas y externamente generadas, este es el nivel más básico de atención, ordenado jerárquicamente este estado sería el primer nivel, esto debido a que es un estado en el que la persona se encuentra despierta, recibiendo información inexacta o inespecífica de su entorno y de sus procesos internos. En el electroencefalograma (EEG) se observan ritmos rápidos y de bajo

voltaje, al cerrar los ojos se observa un gradiente anteroposterior con ritmos rápidos en rango beta (más de 13 Hz) en las regiones anteriores.⁽¹¹⁾

El sueño se define como un estado de la conciencia, fisiológico y reversible, de desconexión parcial y temporal del humano con el entorno, con un aumento del umbral de la respuesta a estímulos externos. Se puede dividir en dos grandes estadios, el sueño no asociado a movimientos oculares rápidos (NMOR) y el sueño asociado a movimientos oculares rápidos (MOR).

El NMOR a partir del año 2007 se divide en tres estadios según los cambios realizados por la Academia Americana de Medicina de Sueño denominados N1, N2 y N3 (donde se unificaron los estadios 3 y 4 en el estadio N3). El sueño NMOR se caracteriza por aumento del tono parasimpático con una disminución de la frecuencia cardiaca, disminución de la frecuencia respiratoria, disminución del tono muscular, y disminución de la tasa metabólica. Desde hace mucho tiempo han descrito centros neurales que producen ciertos neurotransmisores encargados de promover la vigilia, sueño NMOR y sueño MOR uno de estos es la Formación reticular.⁽¹⁰⁾

Sistema activador reticular ascendente

En la vida cotidiana es necesario que cada persona tenga un cierto nivel de activación, el cual le permite estar alerta, lo que permite que procesos como la cognición, percepción y movimiento se realicen, a su vez este nivel de alerta está regido por la formación reticular, dicho sistema se divide en (SARA) Sistema Activador Reticular Ascendente, y (SARD) Sistema Activador Reticular Descendente, estos sistemas presentan estructuras a nivel del tálamo, y tronco encefálico, un circuito de varios núcleos y vías nerviosas que son los encargados de funciones tales como regir el ciclo circadiano y mantener el estado de alerta (García de la Rocha, 2007).

Así como hay sistemas activadores hay sistemas inhibidores ó promotores del sueño. Esto se verá más adelante en el modelo flip-flop. ^(10,11)

Objetivo general: Realizar una revisión bibliográfica en bases de datos y revistas científicas, páginas de internet de universidades y entidades académicas de alto grado científico-técnico.

Específicos: Caracterizar la Amitriptilina. Caracterizar el sueño, la vigilia y el insomnio. Describir el sistema activador reticular ascendente. Explicar el mecanismo por el cual la Noradrenalina producida por

el Locus Coeruleus favorece la vigilia, alerta. Argumentar porque la Amitriptilina no es la mejor opción para el tratamiento del insomnio.

DESARROLLO

Sistema promotor de la vigilia

Los circuitos neurales que activan la vigilia surgen de grupos de células en el tallo cerebral, el hipotálamo y prosencéfalo que activan la corteza cerebral. Históricamente, las vías neurales que emergen del tallo cerebral se conocen como el SARA. Investigadores han establecido que esta vía está compuesta de varias proyecciones específicas que liberan los neurotransmisores Acetilcolina y monoaminas, como la NA, la dopamina, la serotonina y la histamina. Estos grupos de células incluyen neuronas histaminérgicas en el núcleo Tuberomamilar (NTM), las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe y las neuronas noradrenérgicas del Locus coeruleus (LC).⁽¹²⁾

SARA juega un papel fundamental en el proceso de la atención, ya que es el que permite mantener al organismo específicamente al cerebro, en un estado de activación, es decir que ejerce influencia excitadora sobre el cerebro, además de regular su actividad, en este sentido se

puede decir, que, el SARA mantiene al cerebro en un estado permanente de atención, el SARA es resultado de la formación reticular y también de aferencias no especificadas, las cuales a medida que ascienden por el núcleo intralaminar del tálamo se dirigirán a diversas áreas del cerebro, en su gran mayoría a la corteza.

(11,12,14)

Locus Coeruleus

El LC es el principal productor de norepinefrina dentro del SNC, tiene proyecciones difusas a la corteza cerebral, prosencéfalo basal, tallo cerebral y sistema nervio autónomo. Su actividad contribuye con la atención, vigilia, y actividad autonómica. Los fármacos estimulantes que facilitan los estímulos noradrenérgicos sirven para promover la alerta y vigilia en pacientes con hipersomnolencia. Se ha observado que su actividad es máxima en vigilia, disminuye en SNMOR, y mínima en SMOR.⁽¹⁰⁾

Se ha descrito que las neuronas del LC varían su actividad con las fases del sueño y la vigilia, siendo más activas durante la vigilia, menos activas durante el sueño lento y cercano a un estado completamente silente durante el sueño paradójico (MOR). Además, varios estudios han demostrado

que la estimulación química local de neuronas del LC produce alerta en señales electroencefalográficas e hipocampales. Estos resultados junto a los anteriormente señalados indican que la actividad de neuronas NA del LC promueve el arousal (estado de activación cerebral).^(13,14)

Los grupos noradrenérgicos del LC, Estas neuronas descargan activamente en vigilia y presentan proyecciones ascendentes a prosencéfalo (entre las que se encuentran proyecciones directas a corteza cerebral). Ejercen diferentes efectos a través de sus distintos receptores. Por una parte a través de los receptores adrenérgicos α_1 estas neuronas activan neuronas talámicas, hipotalámicas (promoviendo la activación cortical). Por otro lado a través de los receptores adrenérgicos α_2 son capaces de inhibir a neuronas promotoras del sueño del telencéfalo basal y a neuronas colinérgicas promotoras del sueño REM.^(15,16)

Los núcleos del rafe dorsal, medial y caudal

Son los principales centros productores de serotonina. Los núcleos del rafe dorsal y medial sé que se ubican principalmente en el bulbo se proyectan de forma difusa a la corteza cerebral y promueven la vigilia. Los núcleos del rafe caudal se proyectan

primariamente al tallo cerebral y medula espinal facilitando funciones autonómicas y motoras. La actividad serotoninérgica es máxima en vigilia, disminuye en NMOR y es mínima en MOR.^(10,15,16)

TRANSICIÓN DE LA VIGILIA AL SUEÑO

Modelo Interruptor "Flip-Flop" del sueño-vigilia:

Este modelo ocurre por el mutuo antagonismo entre los centros promotores de la vigilia y los centros promotores del sueño. Se define como aquel en cual dos vías se inhiben una a la otra. Los estados de sueño y vigilia son mutuamente exclusivos, por lo tanto solo un estado ocurre a la vez, este es el denominado modelo "flip-flop" en el cual un sistema aumenta su actividad progresivamente y el otro disminuye su actividad, y finalmente cambian, siendo en este caso la activación una regulación positiva para el mismo sistema.

Dentro de los experimentos que llevaron a entender el comportamiento del SARA, descubrieron que el al estimular al LC este da como respuesta un aumento en las tasas de descarga tónica sobre las eferencias ascendentes a corteza y otros puntos que regulan la transición de vigilia a sueño. También concluyeron que una descarga

nerviosa del LC es el más importante factor para inducir y mantener un estado de excitación o vigilia.

Los niveles óptimos de actividad tónica reflejan un estado de excitación asociado con una alta capacidad de respuesta a los estímulos sensoriales del entorno. La actividad tónica óptima en este estado permite el disparo de ráfagas fásicas, en el que las neuronas LC acopladas electrotónicamente se disparan juntas en sincronía. Este nivel de excitación se asocia con la atención centrada en estímulos relacionados con la tarea, nuevos o impredecibles, en otras palabras se relacionan con la vigilia.^(14,16)

Acerca de la transición de vigilia a sueño por medio glandular, se conoce un fenómeno llamado: Proceso C (Circadiano): es la fluctuación de la alerta en relación con la hora del día sigue un ciclo de 24 horas (circadiano). La estructura encargada de coordinarlo es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, y el mejor marcador de este corresponden a la melatonina producida por la glándula pineal. Esta se secreta con más intensidad en las horas nocturnas.⁽¹⁰⁾

Como influye la Amitriptilina en el Locus coeruleus, la Noradrenalina y Serotonina

La administración de antidepresivos para tratar el insomnio está generalizada, aunque ninguno está autorizado para el insomnio y la evidencia sobre su eficacia es incierta. La administración de estos fármacos no autorizados puede estar motivada por la preocupación sobre la administración a más largo plazo de los hipnóticos y la disponibilidad limitada de los tratamientos psicológicos.

Los estudios con antidepresivos tricíclicos no son muy extensos ni a largo plazo, estos mismos indican mejoría subjetiva de un pequeño porcentaje de pacientes. En especial de la AMT, doxepina y trimipramina. De estos su mecanismo de acción lo ejercen a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina y por bloqueo de histamina y acetilcolina. Aumentan el sueño en fase N2 de sueño NMOR, pero disminuyen el sueño MOR. Alcanzan su máxima concentración entre 1,5 a 6 horas después de su ingestión, con una vida media aproximada de 10 a 50 horas.^(17,18)

Entonces la AMT produce una activación de los núcleos cerebrales productores de estos

neurotransmisores, el LC y el Núcleo del Pafe (NR).

Hiperactivación fisiológica como origen del insomnio.

Se define hiperactividad fisiológica como un estado de alerta o de respuesta excesiva hacia estímulos sensoriales externos o internos en la que están implicadas determinadas vías cerebrales ascendentes y que se acompaña por un incremento en la actividad somática (tono postural, ritmo cardiaco y respiratorio) en la que interviene principalmente la formación reticular (Adamantidis y de Lecea, 2008). Por tanto, desde esta perspectiva neurofisiológica, un estado de hiperactivación implica que el organismo está despierto, pero estar despierto no significa necesariamente estar hiperactivado.

Los centros cerebrales del sistema de activación ascendente se componen de grupos neuronales que producen y utilizan neurotransmisores como NA producida por el LC. Desde este surgen las referencias hacia la corteza y otras estructuras cerebrales, Las vías ascendentes son responsables de la activación cortical. Específicamente, las neuronas noradrenérgicas del LC, serotoninérgicas de los NR, están muy activas durante la vigilia,

disminuyen su actividad durante el sueño NMOR y su actividad cesa durante el sueño MOR (cfr. Jones, 2005).^(19,20,21,22)

Múltiples estudios revelaron que el nivel elevado de NA está ligado directamente al insomnio. (Irwin et al, 2003) La síntesis y secreción nocturna de melatonina es controlada por la transmisión noradrenérgica de la glándula pineal que convierte la serotonina en melatonina. Aunque la acción noradrenergica del sistema nervioso simpático actúa como estimulante para la producción de Melatonina (MLT), los antidepresivos aumentan la actividad noradrenérgica del LC que estimula el SARA, produciéndose una Hiperactivación y estado de vigilia.

Los fármacos estimulantes que facilitan los estímulos noradrenérgicos sirven para promover la alerta y vigilia en pacientes con hipersomnolencia. Se ha observado que su actividad es máxima en vigilia, disminuye en SNMOR, y mínima en SMOR.^(10,19,20,21,22)

Dependencia y efecto rebote de la Amitriptilina

Aunque muchos estudios indican que la AMT es eficaz y segura para el tratamiento del insomnio, estos estudios fueron realizados a corto plazo (alrededor de 4

semanas) y dosis muy bajas de AMT (10 a 50 mg). Para el 2017 (Chavéz et al) indican que la AMT causa tolerancia y efecto rebote aunado a que modifica la arquitectura del sueño. Tiende a reducir el sueño MOR y mantiene al sujeto en el nivel N2 de profundización, alargan la latencia del sueño. Con lo cual no hay un real descanso y reparación del desgaste diurno. La fase N2 es característica de estudio polisomnográfico de las personas insomnes. También hay reportes de casos en los cuales las personas son susceptibles a desarrollar reacciones adversas resquebrajantes para su salud. Específicamente en (Umaharan T et al 2021) detallaron que la persona que consume AMT necesita cada vez más dosis para obtener un sueño reparador.

En varios estudios establecieron que los cambios en la arquitectura del sueño fueron permanentes mientras y después de terminado el estudio correspondiente. Manteniéndose entonces el sueño en Niveles 1 y 2 de profundización (Mendlewicz et al) (Kupfer et al).^(4,23,24,25)

Porque se buscan modificaciones fisiológicas para eliminar la depresión.

El propósito de usar fármacos antidepresivos es lograr cambios

fisiológicos temporales en los pacientes con depresión o ansiedad. No es nueva la teoría que indica que el consumo de antidepresivos genera cambios neuroplásticos con el uso concomitante de los mismos. La teoría neuroplástica dicta que el aumento de neurotransmisores tales como Serotonina, Dopamina y NA en el espacio sináptico de lugares específicos en el cerebro induce los cambios necesarios para corregir los trastornos psiquiátricos.⁽²⁶⁾ Estos cambios pueden llegar a ser permanentes en la ingestión prolongada y/o concomitante de los fármacos. Cada fármaco según su mecanismo de acción induce estados de plasticidad similares a los de la juventud,^(26,27) algunos autores son más ambiciosos e indican que esta plasticidad es similar a etapas prenatales,⁽²⁸⁾ por esto los inhibidores de recaptación de Serotonina actúan principalmente sobre áreas de la corteza prefrontal y serotoninérgicas como el NR; pero hablando de la AMT, esta actúa sobre el NR y LC. Teniendo en cuenta esto, la neuroplasticidad e hiperactivación fisiológica producida por la AMT se enfoca principalmente a la actividad productora de Serotonina y NA, en NR y LC respectivamente; Aunque este efecto

neuroplástico se efectúa en varias zonas subcorticales. La mayor parte de somas de las neuronas noradrenérgicas se localiza en un área del troncoencéfalo denominada LC, desde donde parten distintas vías neuronales que median los más variados efectos.^(27,28,29)

Con esto anterior, entendiendo que al ingerir la AMT por un periodo prolongado la acción de la NA producida por el LC va a ser el factor de más importancia, va a ser el principal neurotransmisor que activara al SARA.

La AMT como tratamiento para el insomnio se prescribe en toma única en horas de la noche, esto es un factor relevante porque, a esta hora será donde la NA tendrá su pico de biodisponibilidad en el cerebro y activara el SARA. Con lo cual la vigilia estará favorecida por dicho neurotransmisor.^(29,30)

CONCLUSIONES

Se realizó una revisión bibliográfica de literatura científica adecuada para el nivel académico del texto presente. La Amitriptilina es un fármaco antidepresivo muy usado en el tratamiento del insomnio, pero no es el medicamento adecuado para este trastorno por su perfil de efectos adversos, y porque produce insomnio de rebote. El sueño y la vigilia son estados de

conciencia fluctuantes en condiciones fisiológicas. El sueño es el estado de desconexión parcial y temporal del humano con el entorno con aumento del umbral de la respuesta a estímulos. La vigilia es el estado en el cual el pensamiento es lógico y progresivo, las sensaciones se perciben de forma vivida y externamente generadas. Este es el nivel más básico de atención humana. El insomnio es en consenso la dificultad para conciliar el sueño, para mantenerlo o la experimentación de sueño no reparador, con sus consecuencias.

- El sistema activador reticular ascendente está formado por núcleos celulares y vías nerviosas a nivel del tálamo y tronco encefálico, además de tener proyecciones difusas en la corteza. Este está encargado de regir los ciclos circadianos, mantener los estados de vigilia y sueño y promover la atención. Este sistema está influenciado por núcleos a nivel del puente lo cual responde al porque realiza las funciones que realiza. El LC es el núcleo celular más importante para inducir y mantener un estado de excitación o vigilia. Esto porque es el principal productor de Noradrenalina del cerebro. Con este neurotransmisor activa por despolarización a las neuronas corticales a través del sistema reticular

activador ascendente. La Amitriptilina por ser un fármaco que produce Hiperactivación del LC no se debe prescribir en la noche. Esto porque la secreción de Noradrenalina del LC produce vigilia, entonces es contradictoria su prescripción nocturna.

RECOMENDACIONES

Para posteriores revisiones es recomendable realizar búsqueda de información en idiomas diferentes al

español y el inglés, para tener una perspectiva más amplia del estado del arte de este tema.

Se podría realizar experimentos propios para ratificar lo que afirman los autores de los análisis de laboratorio citados en el presente texto, y afianzar con más evidencia la conclusión acerca del efecto contraproducente de la Amitriptilina sobre los pacientes con insomnio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Boca E, Iruela L. terapéutica farmacológica I, antidepresivos. Tratado de psiquiatría cap 37. Pg 689-699. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:LswUAAtHcFcJ:https://psiquiatria.com/tratado/cap_37.pdf+&cd=22&hl=es-419&ct=clnk&gl=cu
- 2- Medina J, García M. Efectos secundarios de los antidepresivos. Departamento de Psiquiatria. Hospital Gomez Ulla. Madrid. España. Vol. 16. Núm. S1. Páginas 48-57 (Marzo 2004). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-efectos-secundarios-antidepresivos-13062069>
- 3- <https://salud.msp.gob.cu/la-dosis-exacta-amitriptilina-y-sertralina/> Actualizado 10 marzo 2020
- 4- Umaharan T, Sivayokan S, Sivansuthan S, "Amitriptyline Dependence and Its Associations: A Case Report and Literature Review", Case Reports in Psychiatry, vol. 2021, Article ID 6647952, 3 pages, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6647952> disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/crips/2021/6647952/>
- 5- Guanying W, Xiaojuan R, Xingping Z, Qingquan W, Tao L, Ning D, Deqi Y, "Proteomic Profiling Reveals the Molecular Changes of Insomnia Patients", BioMed Research International, vol. 2021, Article ID 6685929, 12 pages, 2021.

<https://doi.org/10.1155/2021/6685929>.

disponible

en:

<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6685929/>

- 6- Glowinski J, Axelrod J. inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by Imipramine and structurally related compounds. Nature. 1964 Dec 26; 204:1318-9. doi: 10.1038/2041318a0. PMID: 14254430. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14254430/>
- 7- De Santis A. Modulación farmacológica del SNC: fármacos ansiolíticos y antidepresivos. Farmacología y terapéutica EUTM. Oct 2018. Disponible en: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:o8MbxSD0o-0J:www.farmacologia.hc.edu.uy/images/EUTM_ansiol%25C3%25ADticos_y_antidepresivos.pdf+&cd=15&hl=es-419&ct=clnk&gl=cu
- 8- Quintana I, Velazco Y. Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales. Rev.Med.Electrón. 2018 Abr; 40(2): 420-432. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200017&lng=es.
- 9- Heerlaein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. Rev. chil. neuro-psiquiatr. v.40 supl.1 Santiago oct. 2002.
- 10- Chang J, Acuña M. Neuroanatomía del sueño. Rev Clín Escu Med UCR-HSJD. V.10 N.1: 36-44 ISSN-2215 2741. 2020. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2020/ucr201f.pdf>
- 11- Castillo L, Ponce A. Depresión y su relación con la atención en adultos mayores atendidos en el IESS. Universidad técnica de Ambato facultad de ciencias de la salud. 2018. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/28612/1/CASTILLO%20LUIS%20DEPRESI%C3%93N%20Y%20SU%20RELACI%C3%93N%20CON%20%20LA%20ATENCI%C3%93N%20EN%20AD.pdf>
- 12- Mejia L. La neurobiología y la patofisiología del insomnio. Departamento médico de Merck Puerto rico. 2016 disponible en: https://www.galenusrevista.com/IMG/pdf/NEUROBIOLOGIA_Y_LA_PATOFISIOLOGIA.pdf
- 13- Valenzuela M, Negrete V, Rodriguez A. núcleo Coeruleus neurotransmisores funciones y patología. Anestesia en México. 2007; 19(3):155-165.

- 14- Ross J, Van Bockstaele E The Locus Coeruleus Norepinephrine System in Stress and Arousal: Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives. *Front. Psychiatry* 11:601519. (2021) doi: 10.3389/fpsy.2020.601519. disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.601519/full>
- 15- Bódalo C. Efectos en el ciclo vigilia-sueño producidos por administración de histamina en regiones colinoceptivas del tegmento pontino: estudio experimental en el gato de laboratorio. *Dialnet*. 2013. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=39496&orden=427362&info=link>
- 16- Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Rev Neurol* 2010; 50: 747-58 disponible en: http://www.neurobio.fmed.edu.uy/Sist_act.pdf
- 17- Everitt H, Baldwin D, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia A, Manson C, Wilson S. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD010753. DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2 disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2/full/es>
- 18- Contreras A. Insomnio: generalidades y alternativas terapéuticas de última generación. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol 24, Issue 3. 2013. Pages 433-441. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013701792>
- 19- Fernández J, Ramos M, Vela A. insomnio crónico: subtipos basados en los hallazgos polisomnográficos, psicopatológicos y neurofisiológicos. Universidad complutense de Madrid. 2010. ISBN: 978-84-693-8335-3. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/11415/>
- 20- Aguirre R. Bases anatómicas y fisiológicas del sueño. *Rev. Ecuat. Neurol*. Vol. 15, No 2-3, 2007. Disponible en: <http://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2015/06/Bases.pdf>.
- 21- Pozaa J, Pujolb M, Ortega J, Romerod D. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.0>
- 22- Tei J, Vargas I. La noradrenalina y su rol en la depresión. *REV COL PSIQ* 2000. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v29n1/v29n1a06.pdf>
- 23- Chávez M, Nava M, Palmar J, Martínez M, Graterol M, Contreras J. en búsqueda del hipnotico ideal: tratamiento farmacológico del insomnio. *Archivos Venezolanos de*

Farmacología y Terapéutica, vol. 36, núm. 1, 2017, pp. 10-2. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/559/55949909002.pdf>.

- 24- Everitt H, McDermott L, Leydon G, Yules H, Baldwin D, Little P. GPs' management strategies for patients with insomnia: a survey and qualitative interview study. Br J Gen Pract. 2014 Feb;64(619):e112-9. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3905408/>
- 25- Lorenzo J, Closa S, Giménez S, Romerob S, Barbanaja M. Acción de los antidepresivos sobre las fases del sueño: componentes tónicos y fásicos. Rev Elsevier Monográfico: antidepresivos y sueño. Vol. 16. Núm. S1. Páginas 12-28 (Marzo 2004). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vigilia-sueno-270-articulo-accion-antidepresivos-sobre-fases-del-13062064>
- 26- Cassano P, Argibay P. DEPRESION Y NEUROPLASTICIDAD. INTERACCION DE LOS SISTEMAS NERVIOSO, ENDOCRINO E INMUNE. MEDICINA (Buenos Aires) 2010; 70: 185-193: disponible en: https://medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol70-10/2/v70_n2_p185_193.pdf
- 27- Castrén E, Antila H. Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. Mol Psychiatry. 2017 Aug;22(8):1085-1095. doi: 10.1038/mp.2017.61.
- 28- Umemori J, Winkel F, Didio G, Llach Pou M, Castrén E. iPlasticity: Induced juvenile-like plasticity in the adult brain as a mechanism of antidepressants. Psychiatry Clin Neurosci. 2018 Sep;72(9):633-653. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174980/pdf/PCN-72-633.pdf>
- 29- Dualde M, Climente M. capítulo 3 antidepresivos. Manual de psicofarmacoterapia. 2017. pg 100 - 105.
- 30- Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, Manson CCF, Wilson S. Antidepressants for insomnia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD010753. DOI: 10.1002/14651858.CD010753.pub2