



ARTÍCULO DE REVISIÓN

TRASTORNOS DEL SUEÑO RELACIONADOS CON EL CLIMATERIO FEMENINO Y SU TRATAMIENTO

Sleep disorders related to the female menopause and their treatment

Franklin Escobar-Córdoba, M.D., PhD*, Heydy Luz Chica-Urzola, M.D.**,
Francisco Cuevas-Cendales, M.D.***

Recibido: noviembre 6/07 - Aceptado: junio 16/08

RESUMEN

Objetivo: revisar los aspectos fisiológicos del sueño, el efecto de la menopausia sobre el sueño, el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones del sueño asociadas a la menopausia.

Resultados: los trastornos del sueño son patologías cada vez más frecuentes en la población general, con importantes consecuencias sobre la calidad de vida de quien los padece, por esto deben ser juiciosamente estudiados, diagnosticados y tratados. En el caso de la mujer, estos trastornos pueden aparecer ligados a cambios hormonales importantes durante el climaterio y evolucionar hasta modificar su comportamiento habitual, volviéndose sintomáticos.

Conclusiones: el tratamiento de estos TS es sintomático y la TRH es la más aceptada para las oleadas

de calor. Para el insomnio transitorio se recomienda el uso de hipnóticos y para TS preexistentes, que progresan durante este periodo, se recomienda la interconsulta a medicina del sueño, con miras a que dicho tratamiento sea adecuado y específico. Ante la evidencia controversial o insuficiente de muchos de los tópicos del tratamiento, es necesaria la realización de estudios clínicos adicionales.

Palabras clave: climaterio, menopausia, premenopausia, quimioterapia, terapia de reemplazo de hormonas, trastornos del sueño.

SUMMARY

Objective: reviewing the physiological aspects of sleep, the menopause's effect on sleep and the diagnosis and treatment of sleep disorders associated with menopause.

Results: sleep disorders are becoming increasingly more frequent amongst the general population, having important consequences on the quality of life for those suffering them. They must thus be studied, diagnosed and treated. In the case of women, such disorders may appear to be linked to important hormonal changes during menopause and can evolve to the point of modifying their habitual behaviour, becoming symptomatic.

Conclusions: treatment of these sleep disorders is symptomatic and hormone replacement therapy

* Profesor Asociado de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Ancien Assistant Etranger du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux. CHU Rangueil Toulouse - France. Université Paul Sabatier - Toulouse III. Doctor (PhD) en Medicina. Universidad Nacional de La Plata, Argentina. Correspondencia: Departamento de Psiquiatría. Oficina 202. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Ciudad Universitaria. Bogotá, Colombia. Teléfonos: (57) 1 3165000 Ext. 15117. (57) 1 5342359 Fax: (57) 1 6127325 - Móvil: (57) 300-558 9065. Correo electrónico: feescobar@bt.unal.edu.co

** Psiquiatra. Universidad Nacional de Colombia. Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia.

*** Gineco-obstetra y epidemiólogo. Universidad Nacional de Colombia. Coordinador servicio de gineco-obstetricia Clínica San Pedro Claver. Bogotá, Colombia.

(HRT) is the most accepted for treating hot flushes. Hypnotic drug use is recommended for transitory insomnia and consulting sleep medicine is recommended for pre-existing sleep problems which progress during this period, always ensuring that such treatment is suitable and specific. The controversial or insufficient evidence regarding many topics regarding treatment is means that further clinical studies are needed.

Key words: menopause, drug therapy, menopause, premenopause, hormone replacement therapy, sleep disorders.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años la medicina del sueño se ha desarrollado rápidamente gracias a la abundante información obtenida al respecto. Se definen los trastornos del sueño (TS) como cualquier trastorno que afecta, perturba o compromete el dormir.¹ Se han determinado alrededor de cien TS diferentes,^{2,3} entre los cuales se incluyen el insomnio y la somnolencia diurna excesiva (SDE). La falta de sueño se refleja al día siguiente en una jornada diurna de mala calidad, se está de mal genio o irritable, con dolor de cabeza y con dificultades cognoscitivas.⁴

El insomnio es la queja principal en adultos y ancianos. Un 35% de las personas muestra en cualquier momento de su vida una alteración del sueño.⁵ La prevalencia del insomnio en mujeres es del 40%, del 30% en hombres y del 50% en personas mayores de 65 años.^{4,6} Por otra parte, la SDE tiene una prevalencia global del 16% y una incidencia del 8%.^{7,8} Los factores de riesgo clave son ser mujer, los trastornos mentales, entidades médicas generales, abuso de sustancias y edad avanzada.⁹⁻¹⁵ Hay relación directa entre los TS y alteraciones médicas, neurológicas, neumológicas y psiquiátricas entre otras.¹⁶⁻²² Algunos de estos trastornos tienen connotación de género como es el síndrome de tensión premenstrual y las alteraciones del sueño en la menopausia.^{23,24}

El somnólogo descarta estas patologías al examinar un paciente mediante la anamnesis, hete-

roanamnesis, examen físico, encuestas de sueño, exámenes paraclínicos, la polisomnografía (PSG) y la prueba de latencias múltiples del sueño.^{8,25-28} Una adecuada intervención exige un diagnóstico cuidadoso y un tratamiento etiológico.²⁹⁻³¹ El objetivo de este manuscrito es revisar los aspectos fisiológicos del sueño, el efecto de la menopausia sobre el sueño, el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones del sueño asociadas a la menopausia.

RESULTADOS

Bases estructurales y fisiológicas del sueño

Para entender el diagnóstico y tratamiento actual de los TS que se presentan durante la menopausia, es necesario recordar algunos elementos básicos de la neurofisiología del ciclo sueño-vigilia.^{32,33} A nivel bioquímico se conocen sustancias cerebrales inductoras del sueño, principalmente la serotonina, la acetilcolina y el ácido gamma-aminobutírico, y por otro lado, las catecolaminas que ayudan a mantener la vigilia como la adrenalina, noradrenalina y dopamina.

Existen dos sistemas neuroanatómicos que sirven de sustrato al ciclo sueño-vigilia en los humanos. El primero denominado sistema inductor del dormir y el segundo, sistema de mantenimiento de la vigilia, se interrelacionan sincrónicamente de forma precisa. El sistema que mantiene la vigilia promueve los estados de alerta y garantiza la capacidad de atención. Por otro lado, el sistema que induce el dormir produce la aparición de las fases de sueño. Para lograr un funcionamiento adecuado, estos sistemas requieren la maduración del sistema nervioso central (SNC) que se adquiere alrededor de los tres años de edad.³³ Este patrón de sueño adquirido es sensible a factores ambientales y situacionales.^{34,35} Los mecanismos neurofisiológicos que producen los estados de vigilia y sueño tienen su sustrato anatómico interconectado y en relación con cada uno de sus ritmos propios, el metabolismo y los ritmos relacionados con sustancias hormonales.³⁶⁻⁴² La medicina se ha cuestionado por siglos cuál es la función del sueño,

se ha planteado la función reparadora, homeostática y de consolidación de algunas actividades cognitivas.^{43,44} Hoy en día se sabe que el hombre tiene tres estados vitales: la vigilia y dos estados de sueño. El sueño con movimientos oculares rápidos (R) y el sueño sin movimientos oculares rápidos (N). En el dormir normal, el estado de sueño N presenta tres fases conocidas como N1, N2 y N3. Las dos primeras (N1 y N2) se conocen como sueño lento superficial y la siguiente (N3) como sueño lento profundo.⁴⁵ La función del sueño R parece ser la de organizar la información usada durante el día.^{39,40,46-49}

El sueño y la menopausia

La Organización Mundial de la Salud define menopausia como la cesación permanente del periodo menstrual, que puede ocurrir en forma natural o inducida quirúrgicamente, por quimioterapia o radiación. La menopausia natural es reconocida después de 12 meses consecutivos sin periodos menstruales, no asociado con alteraciones fisiológicas o patológicas.⁵⁰

Como parte de los síntomas frecuentes reportados por mujeres de mediana edad, debido a alteraciones hormonales, se hallan los TS.²³ Las mujeres con mayor frecuencia de alteraciones del sueño se hallan, por lo general, en una etapa avanzada de la menopausia. La prevalencia de los TS varía entre el 39% y el 47% en la perimenopausia y del 35% al 60% en la posmenopausia.⁵⁰ Hay evidencia moderada con estudios observacionales transversales de que la menopausia se asocia a los TS en estas mujeres, sin embargo, la causa de estas alteraciones es poco clara.⁵⁰

Se considera que las oleadas de calor perturban el sueño de la mujer menopáusica.^{51,52} Estas sensaciones de calor ocurren en la parte superior del cuerpo, son rápidas, duran pocos minutos y pueden causar a menudo sudoración excesiva y microdespertares.⁵³ Pueden ocurrir con frecuencia horaria tanto de día como de noche. Se asocian a un aumento del N3 cuando se presentan antes del inicio del sueño.⁵⁴ Al parecer se relacionan con una actividad adre-

nérgica importante, que puede contribuir a la alta frecuencia de despertares durante el sueño y las quejas diurnas de fatiga y labilidad emocional. Esta fragmentación del sueño, con microdespertares es debida a la presencia de oleadas de calor durante el sueño y, dependiendo de la duración, pueden llegar a disminuir la eficiencia del sueño.⁵⁵⁻⁵⁷ Otros factores perturbadores del sueño que también han sido asociados son los cambios en la menstruación y los síntomas como sequedad vaginal, alteración en el control vesical, labilidad emocional, aumento de peso, insomnio y ronquido.⁵⁸⁻⁶⁴

El insomnio, un síntoma frecuente entre las mujeres menopáusicas, se define como la incapacidad para iniciar el sueño, para mantenerlo, la mala calidad en el dormir o la poca cantidad de tiempo para dormir.^{65,66} Como causas frecuentes en este grupo de mujeres están el síndrome de piernas inquietas (SPI) y el síndrome de movimientos periódicos de las extremidades (SMPE), entre otros.⁶⁶ Otros factores relacionados son la ganancia de peso, frecuente en esta época de la vida, que se asocia al ronquido crónico, casos en que se debe sospechar el síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS).⁶⁷⁻⁶⁹ Este último ocurre en una de cuatro mujeres mayores de 50 años⁷⁰ y es una causa frecuente de SDE, definida como la presencia de un irresistible deseo de dormir, aun en situaciones que demandan un alto nivel de alerta.⁸ Los trastornos respiratorios durante el sueño, así como la SDE primaria preexistente, pueden aumentar la sintomatología durante el climaterio.⁷¹

Existen también las alteraciones del ritmo circadiano cuya presentación clínica puede ser insomnio o SDE, siendo necesario estudiar su causa. Pueden ocurrir algunos parasomnios, que no son alteraciones propias del sueño, sino que ocurren con ocasión de este, los cuales pueden modificar su patrón previo o aparecer durante la menopausia.⁷²

Los TS en la peri y posmenopausia pueden resultar de cambios hormonales, síntomas vasomotores y factores psicológicos.⁵⁵ Se han hecho estudios acerca del efecto de los ritmos de la melatonina sobre el

ciclo menstrual y en mujeres posmenopáusicas, en los cuales se evidencia que el ritmo de dicha hormona se halla adelantado en mujeres posmenopáusicas alterando su percepción del nivel de alerta y somnolencia.^{73,74}

Kravitz y colaboradores analizaron 630 mujeres perimenopáusicas (edad = 43 a 53 años) en quienes se determinó el nivel hormonal, donde aparecen TS. Los resultados mostraron que los TS fueron observados con mayor frecuencia al inicio y al final del ciclo menstrual. El nivel de progestágenos se asoció con el aumento de las alteraciones del sueño en mujeres perimenopáusicas y la FSH fue asociada con alteraciones del sueño de mujeres premenopáusicas, hallando como factores fuertemente asociados con los TS los síntomas vasomotores.⁷⁵

En mujeres coreanas, perimenopáusicas, se halló que el síntoma más común de insomnio es la dificultad para mantener el sueño, seguido por la dificultad para conciliar el sueño y el despertar temprano. La perimenopausia fue asociada significativamente con un incremento importante de riesgo de padecer insomnio, pero esta asociación no se observó en la posmenopausia.⁷⁶

Estudios han informado que entre el 33-51% de las mujeres de mediana edad muestran un aumento dramático en los TS, al tiempo que cursan por la menopausia, pero se han hallado factores relacionados como la ocupación, la historia de enfermedades crónicas, el momento de la menopausia por el cual transita, el número de enfermedades crónicas que se padezcan y el número de síntomas o molestias menopáusicas, así como aspectos tales como la presencia de depresión y la edad.^{77,78}

O'Connell plantea que durante el climaterio suelen aparecer: disminución en la energía, en el rendimiento físico y mental, la fatiga, los TS, dificultades en la atención, la aparición de dolores y la depresión. Las vías del SNC que median el estado de ánimo, la cognición y la energía están influenciadas por las fluctuaciones del estrógeno circulante durante la perimenopausia. Estos síntomas además se ven influenciados por el estrés psicosocial y la

ayuda que recibe cada una de estas mujeres. Se han ideado algunos métodos para disminuir la presencia de estos síntomas con programas de autoeducación, entrenamiento en relajación, grupos de ayuda, modificación del estilo de vida y herramientas de afrontamiento psicológico.⁷⁹ No hay evidencia con terapia conductual para el tratamiento de síntomas menopáusicos.⁵⁰

TRATAMIENTO

El tratamiento de los TS durante el climaterio es inherente al indicado para los síntomas de la menopausia.⁵⁵ La terapia de reemplazo hormonal (TRH) contribuye a una mejoría notable de las perturbaciones del sueño. Reduce las oleadas de calor. Mejora la eficiencia del sueño y la calidad de la vigilia.^{80,83} Hoy la única indicación aceptable para la administración de TRH consiste en controlar la sintomatología vasomotora, más que el mejorar la calidad de vida que, según el *Women's Health Initiative*, puede ser medido teniendo en cuenta el estado de salud general, el funcionamiento físico, la limitación existente para la realización de actividades rutinarias, la presencia de dolor corporal, la energía y la fatiga, los problemas emocionales o mentales y el funcionamiento social, así como la depresión, los TS, el desempeño sexual y síntomas cognitivos.⁸⁴ A pesar de ello, hay estudios que sugieren que la TRH, por vía oral, transdérmica, con o sin progestágenos, mejora la calidad de sueño en esta población.⁸⁵

Se ha hallado que los estrógenos son útiles en el tratamiento de los TS en este periodo y mejoran la calidad de vida.⁵⁰ Estudios clínicos han documentado que el tratamiento con estrógenos frecuentemente disminuye las molestias sobre el estado de ánimo y los síntomas depresivos presentes durante la menopausia. Investigaciones actuales evidencian que en mujeres mayores, no deprimidas e histerectomizadas no hay cambios sobre su estado de ánimo en tratamiento con estradiol o estradiol con progestágenos. Así, en forma controversial respecto de otros estudios, no se encontró efecto sobre la calidad del sueño.⁸⁶

La TRH disminuye las alteraciones del sueño asociadas con el climaterio femenino. Gambacciani y colaboradores, en un estudio clínico aleatorizado, controlado, concluyen que las dosis de estrógenos bajas pueden tener valor en el tratamiento de mujeres menopáusicas en las cuales los TS pueden ser debidos a síntomas de privación de estrógenos.⁸⁷ Wesstrom y colaboradores, en un estudio piloto con cuatro mujeres posmenopáusicas y una perimenopáusica, evaluadas con PSG antes y después de la intervención, con el fin de evaluar el efecto de la TRH sobre el SAHS, en mujeres que ya lo padecían, hallaron que la severidad del cuadro disminuyó en un 75%, medido a partir del índice de apnea hipopnea y concluye que esta puede ser una alternativa de tratamiento.⁸⁸

Alhola y colaboradores determinaron los efectos de la privación del sueño sobre el desempeño cognitivo en mujeres posmenopáusicas y evaluaron la presencia de cambios con la administración de TRH. Este estudio concluyó que la privación del sueño produce fallas de memoria visual y de atención de forma transitoria, porque después de una noche con rebote de sueño, se mejora el desempeño comparado con la línea de base. Se observó además que la TRH no modificó el desempeño cognitivo durante la privación de sueño.⁸⁹

Otras medidas colaterales importantes son una temperatura ambiental entre 18-22 grados centígrados. La habitación debe ser fresca. Se recomienda el uso de sábanas y pijamas de algodón. Tomar un baño tibio una hora antes de acostarse y usar ventilador en las noches.⁹⁰⁻⁹³

El uso de hipnóticos está indicado por periodos cortos, máximo cuatro semanas, en presencia de insomnio ocasional o de corta duración. Los hipnóticos de primera elección en estos casos son el zolpidem, eszopiclona, indiplon y zaleplon.⁹⁴ El uso de benzodiazepinas es cada vez menor por sus innumerables efectos colaterales.⁹⁵⁻⁹⁶

Se han hecho conjeturas con respecto al tratamiento no hormonal de los síntomas asociados con el climaterio femenino. Estudios hechos con los

inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina resultan promisorios, pero aún sin resultados a largo plazo. En un estudio clínico, aleatorizado y controlado hecho por Suvato-Luukkonen y colaboradores, el insomnio disminuyó significativamente en el grupo que recibió citalopram contra placebo. Comparado con placebo, el citalopram y la fluoxetina tienen escasos efectos sobre las oleadas de calor y no se recomiendan para el tratamiento de síntomas menopáusicos si los síntomas vasomotores son los predominantes.⁹⁷ Otros antidepressivos como paroxetina y venlafaxina han mostrado efectos sobre las oleadas de calor, síntomas vasomotores y la calidad de vida de algunas mujeres en las cuales está contraindicada la TRH, pero con insomnio se desconocen sus efectos.⁵⁰

Otras drogas como la clonidina y gabapentin se han estudiado para el tratamiento de TS y oleadas de calor, con el segundo se evidencian somnolencia, vértigo, rash y edema periférico.⁵⁰ Algunos estudios sugieren que las oleadas de calor y los TS se pueden ver aliviados con tibolona, pero se desconoce el efecto por el cual se logra.⁵⁰ Los síntomas menopáusicos también dependen de factores como el genético, neuroquímico, neurobiológico, psicológico, tratamientos médicos y aspectos culturales, por lo cual hacen falta estudios en minorías étnicas con el fin de entender mejor el fenómeno.⁵⁰

CONCLUSIONES

Los TS son quejas comunes en la población general, pero en el caso de las mujeres su frecuencia se aumenta durante y después del climaterio. Los TS más comunes en esta población corresponden a los producidos como consecuencia del fraccionamiento del sueño y disminución en su eficiencia derivadas de las oleadas de calor. El tratamiento de estos TS es sintomático y la TRH es la más aceptada para las oleadas de calor. Además, si ya se presentaban TS, estos pueden progresar, como es el caso del SAHS, el insomnio debido al SPI y el SMPE, entre otros. Para el insomnio transitorio se recomienda el uso de hipnóticos y para TS preexistentes, un enfoque terapéutico etiológico.

REFERENCIAS

1. Medicine Net I. Visitado 2008, Mar 5. Disponible en: <http://www.medicinenet.com>
2. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised, diagnostic and coding manual. Rochester: American Sleep Disorders Association; 1997.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. Washington: The American Psychiatric Association; 2002.
4. Escobar-Córdoba F, Echeverry-Chabur J, Lorenzana-Pombo P. Evaluación clínica del insomnio. (1ª Parte). *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2001;49:81-8.
5. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin* 2008;24:307-17.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A. Insomnia in central Pennsylvania. *J Psychosom Res* 2002;53:589-92.
7. Bixler E, Kales A, Soldatos C, Kales J, Healy S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136:1257-62.
8. Chica-Urzola H, Escobar-Córdoba F, Echeverry-Chabur J. Evaluación clínica del hipersomnio. *Rev Colomb Psiquiatr* 2004;33:45-63.
9. Zautra AJ, Fasman R, Parish BP, Davis MC. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain* 2007;128:128-35.
10. Pallesen S, Nordhus IH, Omvik S, Sivertsen B, Tell GS, Bjorvatn B. Prevalence and risk factors of subjective sleepiness in the general adult population. *Sleep* 2007;30:619-24.
11. Latimer Hill E, Cumming RG, Lewis R, Carrington S, Le Couteur DG. Sleep disturbances and falls in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:62-6.
12. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245-53.
13. Zhang L, Samet J, Caffo B, Punjabi NM. Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture. *Am J Epidemiol* 2006;164:529-37.
14. Soares CN, Murray BJ. Sleep disorders in women: clinical evidence and treatment strategies. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:1095-113.
15. Crum RM, Storr CL, Chan YF, Ford DE. Sleep disturbance and risk for alcohol-related problems. *Am J Psychiatry* 2004;161:1197-203.
16. Hauri PJ, Esther MS. Insomnia. *Mayo Clin Proc* 1990;65:869-82.
17. Escobar-Córdoba F. Trastornos del sueño asociados a alteraciones psiquiátricas. En: Osuna E, ed. *Enfoque del paciente con trastornos del sueño*. Bogotá - Colombia: Asociación Colombiana de Medicina del Sueño; 2000. p. 57-69.
18. Calvet U, Escobar-Córdoba F. Impotencia y sueño. *Vigilia y sueño* 1999;11:111-25.
19. Roth T, Roehrs T, Pies R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment. *Sleep Med Rev* 2007;11:71-9.
20. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-72.
21. Thorpy MJ, Adler CH. Parkinson's disease and sleep. *Neurol Clin* 2005;23:1187-208.
22. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2003;160:1147-56.
23. Winfree AT. Circadian timing of sleepiness in man and woman. *Am J Physiol* 1982;243:R193-204.
24. Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:597-8.
25. Attarian HP. Helping patients who say they cannot sleep. Practical ways to evaluate and treat insomnia. *Postgrad Med* 2000;107:127-42.
26. Osuna E, Rubiano A. Ayudas diagnósticas. En: *Principios de la medicina del sueño*. Bogotá - Colombia: Upjohn Company; 1994.
27. Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 2000;23:243-308.
28. Osuna E. Consenso Asociación Colombiana de Medicina del Sueño. El Polisomnograma. En: *Asociación Colombiana de Medicina del Sueño*, ed. *Enfoque del paciente con trastornos del sueño*. Asociación Colombiana de Medicina del Sueño Bogotá, Colombia; 2000. p. 23-33.
29. Gallup Organization. *Sleep in America*. Princeton, NJ.: The Gallup Organization; 1991.

30. Sleep in America: Gallup Poll conducted for the National Sleep Foundation. National Sleep Foundation; 1995.
31. National Commission on Sleep Disorders Research. Wake up America: A national sleep alert. Bethesda, MD; 1995.
32. Orr W, Stahl ML, Dement WC, Reddington D. Physician education in sleep disorders. *J Med Educ* 1980;55:367-9.
33. Borbély A. A two-process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195-204.
34. Folkard S, Akerstedt T. Toward a model for the prediction of alertness and/or fatigue on different sleep/wake schedules. En: Oginski A, Polorski J, Rutenfranz J, eds. *Contemporary Advances in Shiftwork Research: Theoretical and Practical Aspects in the Late Eighties*. Krakow, Poland: Medical Academy; 1987. p. 231-40.
35. Foret J. Variations spontanées et expérimentales En: Benoît O, ed. *Le sommeil humain Bases expérimentales, physiologiques et physiopathologiques*. 2 ed. Paris: Masson; 1995. p. 75-88.
36. Kupfer DJ. Pathophysiology and management of insomnia during depression. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:267-76.
37. Ball EM. Sleep disorders in primary care. *Compr Ther* 1997;23:25-30.
38. Daan S, Bersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: Recovery process gated by circadian pace-maker. *Am J Physiology* 1984;246:R161-R83.
39. McCarley RW. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med* 2007;8:302-30.
40. Harris CD. Neurophysiology of sleep and wakefulness. *Respir Care Clin N Am* 2005;11:567-86.
41. Sinton CM, McCarley RW. Neuroanatomical and neurophysiological aspects of sleep: basic science and clinical relevance. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:6-19.
42. Kayumov L, Zhdanova IV, Shapiro CM. Melatonin, sleep, and circadian rhythm disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2000;5:44-55.
43. Vanitallie TB. Sleep and energy balance: Interactive homeostatic systems. *Metabolism* 2006;55:S30-5.
44. Escobar-Córdoba F. Trastornos del sueño. En: Arteaga C, Ospina J, eds. *Recomendaciones básicas para la atención de los trastornos psiquiátricos*. Bogotá, Colombia: Asociación Colombiana de Psiquiatría, Noosfera Editorial; 1999. p. 119-33.
45. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. First ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
46. Eiser AS. Physiology and psychology of dreams. *Semin Neurol* 2005;25:97-105.
47. Dement WC. The paradox of sleep: the early years. *Arch Ital Biol* 2004;142:333-45.
48. Sinton CM, McCarley RW. Neurophysiological mechanisms of sleep and wakefulness: a question of balance. *Semin Neurol* 2004;24:211-23.
49. Walker MP, Liston C, Hobson JA, Stickgold R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Brain Res* 2002;14:317-24.
50. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement. Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-13.
51. Arigo D, Kloss JD, Kniele K, Gilrain K. Beliefs about sleep and perceived sleep quality are associated with quality of life among perimenopausal women. *Behav Sleep Med* 2007;5:241-55.
52. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S312-6.
53. Gelfand MM. Role of androgens in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S325-7.
54. Erlik Y, Tataryn IV, Meldrum DR, Lomax P, Bajorek JG, Judd HL. Association of waking episodes with menopausal hot flushes. *JAMA* 1981;245:1741-4.
55. Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Women Health Gend Based Med* 2000;9:109-18.
56. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep* 1999;22:540-55.
57. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006;166:1262-8.
58. Manber R, Bootzin RR. Sleep and the menstrual cycle. *Health Psychol* 1997;16:209-14.
59. Mauri M. Sleep and the reproductive cycle: a review. *Health Care Women Int* 1990;11:409-21.
60. Miller EH. Women and insomnia. *Clin Cornerstone* 2004;6(Suppl 1B):S8-18.
61. Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE,

- Levinson PD. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 1995;107:362-6.
62. Moline ML, Broch L, Zak R, Gross V. Sleep in women across the life cycle from adulthood through menopause. *Sleep Med Rev* 2003;7:155-77.
 63. Leineweber C, Kecklund G, Akerstedt T, Janszky I, Orth-Gomér K. Snoring and the metabolic syndrome in women. *Sleep Med* 2003;4:531-6.
 64. Gislason T, Benediktsdóttir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993;103:1147-51.
 65. Ohayon MM, Roth T. What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res* 2001;51:745-55.
 66. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med* 2007;3:S7-10.
 67. D'Ambrosio C, Stachenfeld NS, Pisani M, Mohseni V. Sleep, breathing, and menopause: the effect of fluctuating estrogen and progesterone on sleep and breathing in women. *Gend Med* 2005;2:238-45.
 68. Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 2004;25:257-68.
 69. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181-5.
 70. Franceschi M, Zamproni P, Crippa D, Smirne S. Excessive daytime sleepiness: a 1-year study in an unselected inpatient population. *Sleep* 1982;5:239-47.
 71. Mitler MM. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group: Modafinil for the treatment of pathological somnolence in patients with narcolepsy. *Sleep Res* 1997;26:527.
 72. Dávila M. Los parasomnios. En: Osuna E. ed. *Enfoque del paciente con trastornos del sueño*. Bogotá - Colombia: Asociación Colombiana de Medicina del Sueño; 2000. p. 94-113.
 73. Walters JF, Hampton SM, Ferns GA, Skene DJ. Effect of menopause on melatonin and alertness rhythms investigated in constant routine conditions. *Chronobiol Int* 2005;22:859-72.
 74. Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995;18:598-603.
 75. Kravitz H, Janssen I, Santoro N, Bromberger J, Schocken M, Everson-Rose S, et al. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. *Arch Intern Med* 2005;165:2370-6.
 76. Shin C, Lee S, Lee T, Shin K, Yi H, Kimm K, et al. Prevalence of insomnia and its relationship to menopausal status in middle-aged Korean women. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005;59:395-402.
 77. Hsu HC, Lin MH. Exploring quality of sleep and its related factors among menopausal women. *J Nurs Res* 2005;13:153-64.
 78. Viot-Blanc V. Modèles biologiques de la dépression: l'effet des antidépresseurs sur le sommeil. *L'Encéphale* 1995;7:35-40.
 79. O'Connell E. Mood, energy, cognition, and physical complaints: a mind/body approach to symptom management during the climacteric. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005;34:274-9.
 80. Carranza-Lira S, Gooch AL, Saldivar N, Osterwalder MS. Climacteric symptom control after the addition of low-dose esterified conjugated estrogens to raloxifene standard doses. *Int J Fertil Womens Med* 2007;52:93-6.
 81. Alexander JL, Neylan T, Kotz K, Dennerstein L, Richardson G, Rosenbaum R. Assessment and treatment for insomnia and fatigue in the symptomatic menopausal woman with psychiatric comorbidity. *Expert Rev Neurother* 2007;7:S139-55.
 82. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 2005;1:291-300.
 83. Saletu-Zyhlarz G, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Gruber D, Metka M, et al. Insomnia related to postmenopausal syndrome and hormone replacement therapy: sleep laboratory studies on baseline differences between patients and controls and double-blind, placebo-controlled investigations on the effects of a novel estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone. *J Sleep Res* 2003;12:239-54.
 84. Zuleta JJ. Visión actual de la terapia de sustitución hormonal en la mujer posmenopáusica. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2005;56:46-58.
 85. Sarti C, Chiantera A, Graziottin A, Ognisanti F, Sidoli C, Mincigrucci M, et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause* 2005;12:545-51.

86. Heinrich A, Wolf O. Investigating the effects of estradiol or estradiol/progesterone treatment on mood, depressive symptoms, menopausal symptoms and subjective sleep quality in older healthy hysterectomized women: a questionnaire study. *Neuropsychobiology* 2005;52:17-23.
87. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:91-7.
88. Westrom J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:54-7.
89. Alhola P, Tallus M, Kymälä M, Portin R, Polo-Kantola P. Sleep deprivation, cognitive performance, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2005;12:149-55.
90. Morin AK, Jarvis CI, Lynch AM. Therapeutic options for sleep-maintenance and sleep-onset insomnia. *Pharmacotherapy* 2007;27:89-110.
91. Wetzler RG, Winslow DH. New solutions for treating chronic insomnia: an introduction to behavioral sleep medicine. *J Ky Med Assoc* 2006;104:502-12.
92. Passos GS, Tufik S, Santana MG, Poyares D, Mello MT. [Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia]. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29:279-82.
93. Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep* 2006;29:1398-414.
94. Escobar-Córdoba F, Echeverry-Chabur J, Lorenzana-Pombo P. Tratamiento farmacológico del insomnio. (2ª Parte). *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2001;49:147-54.
95. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Kupfer Dj. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *JAMA* 1997;278:2170-7.
96. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 2000;59:865-89.
97. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.