

M.^a Concepción Navarro Moll
Fernando Losa Domínguez
(eds.)

Productos naturales en la gestión del sueño

Meno**g**uías AEEM

Menoguía

Productos naturales en la gestión del sueño

Edición

M^a CONCEPCIÓN NAVARRO MOLL. Granada

FERNANDO LOSA DOMÍNGUEZ. Barcelona

Autoría de los textos

M^a JOSÉ ALONSO OSORIO. Barcelona

IGNACIO BACHILLER. Oviedo

ESTANISLAO BELTRÁN MONTALBÁN. Granada

CARLA ESTIVILL DOMÈNECH. Barcelona

ALEJANDRA HERRERA MUÑOZ. Almería

FERNANDO LOSA DOMÍNGUEZ. Barcelona

M^a CONCEPCIÓN NAVARRO MOLL. Granada

TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO. Madrid

ÁNGELES PRADO ALVÁREZ. Cantabria

Revisores externos

NICOLÁS MENDOZA LADRÓN DE GUEVARA. Granada

EDUARD ESTIVILL. Barcelona

Este documento debe ser citado como: Navarro MC, Losa F, Alonso MJ, Bachiller I, Beltrán E, Estivill C, Herrera A, Ortega T, Prado A, Mendoza N, Productos naturales en la gestión del sueño, MenoGuía AEEM. Primera edición 2024.



SEFIT
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FITOTERAPIA



© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

ISBN(e): 978-84-338-7379-8.

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Imprime: Gráficas La Madraza. Albolote. Granada

Diseño de cubierta: Púlsar Soluciones Gráficas.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.



Índice

1. Introducción.....	7
1.1. Calidad del sueño.....	7
1.2. ¿Qué sucede cuando se duerme insuficientemente o el sueño es de mala calidad?.....	7
1.3. Trastornos del sueño en la perimenopausia y postmenopausia	8
2. Sueño	9
2.1. Definición	9
2.2. Características	9
2.3. Arquitectura del sueño	9
3. Alteraciones del sueño.....	13
3.1. Clasificación.....	13
3.2. Diagnóstico.....	13
3.3. Prevalencia.....	14
4. Bases bioquímicas y moleculares del sueño	15
5. Estrategias frente a las alteraciones del sueño	19
5.1. Conductuales.....	19
5.2. Farmacológicas.....	19
6. Productos naturales de interés.....	23
6.1. Plantas medicinales	23
6.1.1. Valeriana	23
6.1.2. Pasiflora.....	26
6.1.3. Lavanda.....	28
6.1.4. Ashwaganda	29
6.1.5. Melisa	31
6.1.6. Hierbaluisa	32
6.1.7. Manzanilla	34
6.1.8. Amapola de California.....	35
6.2. Aromaterapia	36
6.2.1. Principios básicos de la aromaterapia	36
6.2.2. AE con acción beneficiosa sobre los trastornos del sueño	37
6.3. Melatonina.....	43
6.4. Combinaciones con distintos productos naturales.....	45
6.4.1. Lúpulo	46

6.4.2. Cimicifuga.....	47
6.4.3. Salvia	49
6.4.4. Extracto citoplasmático purificado de polen	50
6.4.5. Grifonia.....	51
6.4.6. Vitamina D.....	52
7. Algoritmo de tratamiento y seguimiento	55
8. Sumario y recomendaciones.....	57
9. Anexo. Medidas higiénico-dietéticas.....	65
10. Bibliografía	67
11. Acrónimos	75
12. Información para las mujeres.....	79

1. Introducción

El sueño es un proceso biológico complejo, que permite al cuerpo entrar en un período de inconsciencia reversible durante el cual el cerebro, aun permaneciendo activo, responde en menor medida a los estímulos externos. Dormir diariamente es necesario para recuperar el cuerpo y la mente del desgaste diario y garantizar el mejor funcionamiento y rendimiento físico e intelectual la vigilia siguiente ⁽¹⁾. El sueño es esencial para el desarrollo neuronal, el aprendizaje, la memoria, la salud cardiovascular y metabólica, ocurriendo durante el mismo, procesos regenerativos del músculo y procesos hormonales. Es precisamente durante el sueño cuando el cuerpo de los niños produce mayor cantidad de la hormona que estimula su crecimiento ⁽²⁾.

1.1. Calidad del sueño

La calidad del sueño se mide no tanto por su cantidad (variable de una etapa de la vida a otra y de un individuo a otro), sino por la capacidad de descansar y recuperar las funciones vitales del durmiente. Según la sociedad Española de Neurología (SEN), la calidad del sueño se determina mediante tres aspectos básicos: la duración, la continuidad y la profundidad ⁽³⁾. Si la duración del periodo dedicado al descanso no resulta adecuada, si se experimentan interrupciones en los patrones de sueño, o si la profundidad del sueño no alcanza un nivel suficiente para ser considerado restaurador, se verá comprometida la calidad del sueño. Un sueño de calidad se caracteriza por un despertar en el cual el individuo se siente revitalizado y exhibe un estado de alerta sensorial durante el transcurso del día. En contraste, un sueño deficiente se percibirá como insuficientemente

reparador y/o generará somnolencia a lo largo del día.

Según nota de prensa de la SEN, con motivo de la celebración del día Mundial del Sueño (2023), el 48% de la población adulta española y el 25% de la población infantil no tiene un sueño de calidad; más de 12 millones de personas en España no descansan de forma adecuada y más de 4 millones padecen algún tipo de trastorno del sueño crónico y grave ⁽³⁾.

Aunque las causas de trastornos del sueño son múltiples y variadas, la ansiedad, el estrés, la edad avanzada, el sexo femenino, comorbilidades y determinados tratamientos farmacológicos, destacan como causas o factores de riesgo relevantes.

1.2. ¿Qué sucede cuando se duerme insuficientemente o el sueño es de mala calidad?

Un sueño inadecuado contribuye, a corto plazo, a tener problemas de aprendizaje y procesamiento de información y, a largo plazo, puede afectar al rendimiento o concentración, el estado de ánimo y a la salud en general. Se considera que la falta de descanso nocturno aumenta el riesgo de tener presión arterial alta, enfermedades cardíacas y otros problemas de salud ⁽⁴⁾. Se ha relacionado la falta de sueño o un mal descanso crónico con el sobrepeso o la obesidad, debido a que, tras un mal descanso, disminuyen los niveles de leptina (hormona de la saciedad) y aumenta considerablemente la grelina (hormona del hambre) ^(5,6) y, asimismo, puede representar un nuevo factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 ⁽⁷⁾.

1.3. Trastornos del sueño en la perimenopausia y postmenopausia

El cambio hormonal asociado a la perimenopausia y la menopausia se ha relacionado con mayor riesgo de trastornos del sueño (insomnio, mala calidad del sueño y privación del mismo), así como de diversos trastornos relacionados con el estado de ánimo y la ansiedad que en sí mismos también pueden ser causa de insomnio ^(8,9), pero no debe olvidarse que la edad también es un factor importante a tener en cuenta.

Se estima que la incidencia de trastornos del sueño oscila entre el 16% y el 47% en la perimenopausia, alcanzando un pico de entre el 33% y 51%, durante la transición de la perimenopausia a la menopausia, y entre el 35% y el 60% en la posmenopausia y posmenopausia quirúrgica. Asimismo, se ha informado dificultad para dormir en el 38 % de las mujeres de edad avanzada y las tasas ajustadas por edad han sido más altas en la perimenopausia tardía (45,4 %) ⁽¹⁰⁾. Los síntomas vasomotores (SVM) son un componente clave de la interrupción

del sueño durante la transición a la menopausia, siendo la queja más común los despertares nocturnos.

Tanto la dificultad para conciliar el sueño como para mantenerlo aumenta a lo largo de la transición menopáusica, con el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida de las pacientes.

Con estos antecedentes, nos proponemos abordar esta menoguía para proporcionar una descripción general de los trastornos del sueño más frecuentes, considerando los indicadores y factores que pueden intervenir en las alteraciones del mismo y describir las posibles opciones naturales de tratamiento, poniendo en relevancia los datos sobre su eficacia y seguridad. Asimismo, se revisarán aquellas medidas de estilo de vida que tienen incidencia negativa y positiva sobre el sueño para establecer rutinas favorecedoras del mismo. Todo ello a fin de establecer las necesarias estrategias de prevención y tratamiento del insomnio con el fin de mejorar la salud y calidad de vida de quienes los padecen.

2. Sueño

2.1. Definición

Según la OMS, el sueño constituye un proceso biológico complejo, en el cual, a pesar de la inconsciencia, las funciones del cerebro y del cuerpo persisten activas con el propósito de preservar la salud. Se trata de un intervalo durante el cual el cerebro exhibe una actividad notable, contribuyendo al procesamiento de nueva información, al mantenimiento de la salud y al rejuvenecimiento.

Si no hay un sueño de calidad, las consecuencias pueden dañar la salud mental y física.

2.2. Características

El patrón del sueño y su calidad, tiene una influencia genética del 40-50%, además de estar sometido a una influencia ambiental.

La coordinación del proceso del sueño depende del sistema activador reticular ascendente (SAR), centro responsable de regular la vigilia y las funciones vitales durante el sueño, produciéndose una interacción continua entre el SAR y otros órganos reguladores del SNC entre los que destaca el núcleo supraquiasmático (NSQ), encargado de generar y organizar el sueño, que está sometido a distintos factores sincronizadores ⁽¹¹⁾:

- Factores circadianos
Externos: luz, oscuridad, hábitos sociales
Internos: melatonina, cortisol, T^a corporal
- Factores homeostáticos: glucemia, pH sanguíneo
- Factores cronológicos: edad

Cabe destacar la especial importancia de los factores circadianos y su particular relación

con el NSQ. El ritmo circadiano es un ritmo biológico implicado en la temperatura corporal, la alimentación, la actividad motora y el sueño. Su origen es endógeno y tiene mecanismos para sincronizarse con los ciclos ambientales. El sincronizador principal es el ciclo de luz y oscuridad. Existen otros sincronizadores menores, como el horario de alimentación, el ejercicio regular, los horarios de sueño y los contactos sociales periódicos. La estructura que actúa como marcapasos central es el NSQ, que coordina todos los ritmos circadianos. Está formado por neuronas que principalmente sintetizan GABA (Ácido Gamma Amino Butírico), péptido intestinal vasoactivo (PIV), péptido liberador de gastrina y el neuropéptido arginina-vasopresina3 ⁽¹²⁾.

Los relojes periféricos funcionan igual que el NSQ y están repartidos en diferentes órganos y tejidos (córtex cerebral, hígado, riñón, corazón, piel y retina). Estos relojes actúan de forma autónoma, si bien para mantener su ritmo necesitan estar en contacto con el NSQ. La ritmicidad de las neuronas del NSQ y de los relojes periféricos depende de los denominados genes reloj: Clock, Bmall, Per1, Per2, Per3, Cry1 y Cry24.

2.3. Arquitectura del sueño

Durante el sueño, el cerebro pasa por ciclos con cinco fases distintas. Cada uno de estos ciclos comprende cinco fases, perfectamente diferenciadas, de las cuales cuatro pertenecen al sueño sin movimiento rápido de ojos (fases NREM denominadas como N1, N2, N3 y N4), mientras que una corresponde a la fase de sueño con movimiento rápido de los ojos (fase REM). Cada una de estas fases desempeña un

papel crucial en asegurar el descanso óptimo tanto para la mente como para el cuerpo ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

- Fases NREM

Fase N1: es una etapa intermedia, entre la vigilia y el sueño. Sueño superficial, durante el cual el individuo puede despertarse ante cualquier estímulo sonoro o lumínico.

Fase N2: Sueño más profundo, con desconexión del entorno y ligero descenso de la Tª corporal

Fases N3 y N4: caracterizadas por un sueño más profundo y restaurador, con disminución de la presión arterial y del ritmo respiratorio, relajación muscular, descenso del metabolismo basal, aumento de suministro de la sangre a los músculos, con reparación y crecimiento tisular.

Todo ello da lugar a la recuperación somática.

Las fases NREM corresponden al 75% del total del sueño, mientras que el sueño REM ocupa el 25% restante.

- Fase REM: (sueño paradójico, sueño desincronizado). En una noche normal de sueño, los episodios de sueño REM que duran de 5 a 30 minutos suelen aparecer en promedio cada 70-90 minutos tras la fase N1. Cuando una persona está muy somnolienta, cada episodio de sueño REM es breve e incluso puede estar ausente. Cuando la persona se encuentra más descansada, aumenta la duración de los episodios REM.

Principales características:

- El cerebro y el organismo se energizan.
- El cerebro está activo y sueña. El encéfalo está muy activo en el sueño REM, y el metabolismo encefálico general puede incrementarse hasta en un 20%. En el electroencefalograma (EEG) se muestra un patrón de ondas cerebrales similar al que se produce durante la vigilia.
- Los ojos se mueven de un lado a otro.
- El cuerpo se relaja y queda inmóvil.

- La Tª corporal no está tan regulada.
- ↓ Profunda de la vigilancia
- Inhibición motora con hipotonía generalizada. La fase REM es la responsable de la recuperación cerebral y fijación de los contenidos aprendidos durante el día.
- Resulta más difícil despertar a la persona con estímulos sensitivos que durante el sueño de ondas lentas, y habitualmente las personas se despiertan de forma espontánea por la mañana durante un episodio de sueño REM.
- Las frecuencias cardíaca y respiratoria suelen volverse irregulares, un hecho característico del estado de sueño.

En el paso de cada ciclo de cinco fases (90-110 minutos) al siguiente ciclo, pueden darse despertares nocturnos. En condiciones normales, estos despertares no tienen una duración en el tiempo superior a los veinte minutos. Durante la noche se dan varios ciclos.

En síntesis, durante el sueño, el cerebro experimenta ciclos compuestos por cinco fases distintas que se repiten secuencialmente según un orden preestablecido. Cada fase desempeña un papel esencial para asegurar un descanso integral tanto para la mente como para el cuerpo. En las fases No REM del sueño, se lleva a cabo la reparación de los tejidos celulares, así como la conservación y recuperación de la energía orgánica. En contraste, la fase REM, caracterizada por una intensa actividad cerebral y la parálisis muscular, se distingue por la ocurrencia de sueños, la captación de información del entorno, la reparación del tejido cerebral, la reorganización neuronal, la consolidación del aprendizaje y el almacenamiento y eliminación de recuerdos ⁽¹⁵⁾.

Por otra parte, mediante el electroencefalograma (EEG) se pueden apreciar diversas etapas del sueño en el humano, los denominados ritmos cerebrales, que pueden ser de interés para establecer la calidad del sueño:

- Ritmo delta (0.5-3.9 Hz)

- Ritmo theta (4 – 7.9 Hz)
 - Ritmo alfa (8-12.9 Hz)
 - Ritmo beta (13 – 19.9 Hz)
 - Ritmo gamma (20 – 100 Hz)
- En la etapa N1, el EEG presenta una actividad de bajo voltaje y una frecuencia que combina ritmos alfa y theta. En la etapa N2 la actividad cerebral es predominantemente theta. Las etapas N3/N4 se caracterizan por presentar actividad delta, también

conocida como sueño de ondas lentas, sueño delta o sueño profundo. Durante el sueño REM, predominan las ondas cerebrales theta ⁽¹³⁾.

No se puede perder de vista el papel de limpieza cerebral que efectúa el denominado sistema glinfático, cuyo papel central lo desempeñan las células gliales que controlan el flujo del LCR, mediante el cual se expulsan las toxinas.

3. Alteraciones del sueño

3.1. Clasificación

Desde la perspectiva clínica, los trastornos del sueño-vigilia se pueden clasificar en 4 grupos ⁽¹⁶⁾:

Los trastornos con somnolencia diurna excesiva incluyen:

- Narcolepsia Tipo 1 y Tipo 2
- Hipersomnia idiopática
- Síndrome de Kleine-Levin
- Hipersomnias asociadas a trastornos médicos, psiquiátricos o inducido por sustancias.

Los trastornos con dificultad para conciliar y mantener el sueño corresponden a:

- Insomnio crónico
- Insomnio transitorio
- Insomnio inespecífico

Trastornos respiratorios

- Trastorno de apnea obstructiva de sueño (SAHOS)
- Síndrome de apnea central de sueño
- Trastornos de hipoventilación
- Trastornos de hipoxemia

Los trastornos con conductas atípicas durante el sueño incluyen todas las parasomnias:

- Sonambulismo
- Terrores nocturnos
- Trastorno alimentario nocturno
- Trastorno de conducta en fase REM
- Pesadillas
- Parálisis del sueño
- Somniloquia

Los trastornos del ritmo sueño/vigilia
Incluyen los trastornos del ritmo circadiano por:

- Fase retrasada de sueño
- Fase avanzada de sueño
- Fase irregular de sueño
- Ritmo circadiano diferente de 24h
- Jetlag

Trastornos del movimiento

- Síndrome de piernas inquietas
- Movimientos periódicos de las piernas
- Mioclonías
- Bruxismo

3.2. Diagnóstico

Polisomnografía (PSG): prueba diagnóstica de referencia (gold standard) para la detección y determinación de la severidad de las patologías de sueño.

Actigrafía: prueba diagnóstica para la detección y determinación de la gravedad del insomnio y disfunción circadiana.

Examen físico (IMC, circunferencia cuello, morfología naso bucal y mandibular): ante sospecha de SAHOS.

Escalas:

- Índice de Gravedad del Insomnio (ISI): escala para medir la gravedad del insomnio.
- Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI): escala para medir la calidad de sueño, alteraciones, medicación y disfunción diaria.
- Escala de Somnolencia de Epworth (ESS): escala del estado de somnolencia durante el día.

- Cuestionario STOP-bang: cribado del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS).

3.3. Prevalencia

Aproximadamente el 30% de la población manifiesta que tiene problemas para descansar bien, pero aproximadamente solo el 6% llega a tener un diagnóstico ^(3,17).

Existen desde las patologías más minoritarias como sería la narcolepsia, con una prevalencia de 47/10000.

El síndrome de piernas inquietas es una patología con una prevalencia de entre 3-4%, aunque solo se diagnostica en un 15% de los casos.

Una de las disfunciones más prevalentes es el síndrome de apnea del sueño (SAHOS), caracterizado por sufrir pausas respiratorias de más de 10 segundos, de forma repetitiva durante la noche debido a una obstrucción de la vía

respiratoria. Afecta a 3-5% de la población, pero aumenta la prevalencia en población obesa, hipertensa y con mayor edad.

El sonambulismo, las pesadillas y la somniloquia, son los tipos de parasomnias más frecuentes, y más prevalentes en edad infantil, llegando entorno al 10-15% de los niños, mientras que en adultos está alrededor del 1-2%.

Y, finalmente, el insomnio es el trastorno más frecuente en la población general, lo que implica además una repercusión social importante, con una disminución de la calidad de vida, del rendimiento laboral y gasto sanitario. Se estima que pueden sufrirlo entre un 30-45% de la población de forma ocasional o recurrente, mayoritariamente por causas de estrés o ansiedad. El insomnio crónico está presente en un elevado porcentaje de la población, oscilando entre el 10 y el 15%. En muchos casos, es un insomnio asociado hasta un 40% a otras enfermedades, como las neurológicas o las psiquiátricas.

4. Bases bioquímicas y moleculares del sueño

En la modulación sueño/vigilia se produce la interacción de múltiples regiones cerebrales, con la participación de distintas poblaciones de neuronas que sintetizan diferentes neurotransmisores (NT), los cuales regulan la dinámica del sueño-vigilia de manera jerárquica. Dentro de dichos NT se distinguen a día de hoy, tres tipos ^(14, 18).

- NT estimulantes: Dopamina, noradrenalina, histamina, orexinas y glutamato.
- NT inhibitorios: Ácido gamma aminobutírico (GABA), adenosina y glicina
- NT regulatorios: Melatonina y acetilcolina (Ach)

La inhibición mutua entre los sistemas activadores del sueño y los sistemas activadores de la vigilia, ayudan a producir una vigilia y un sueño totales. El núcleo preóptico ventrolateral (POVL), mediante la secreción de GABA, inhibe los sistemas activadores de la vigilia, mientras que la NA y la Ach inhiben a dicho núcleo. Por lo tanto, durante la vigilia, los NT estimulantes inhiben el núcleo POVL, lo que permite que los sistemas estén totalmente activos y alertas. Lo opuesto ocurre durante el sueño, cuando las neuronas POVL liberan el GABA (fig.1).

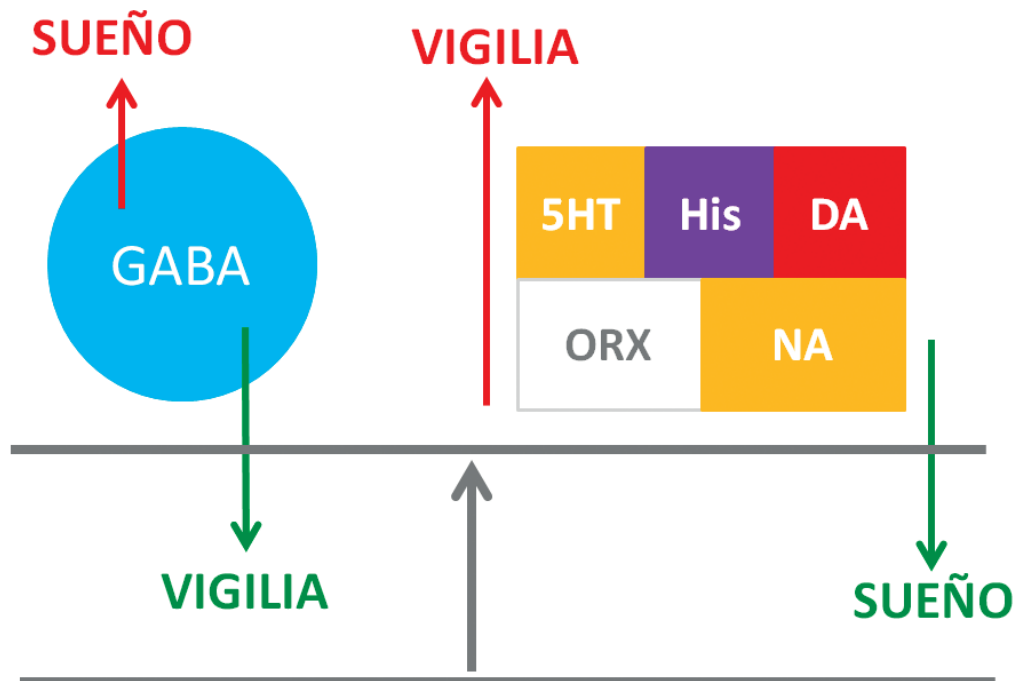


Fig.1. Relación entre los neurotransmisores y el ciclo sueño/vigilia. GABA: Ácido y amino butírico; 5HT: serotonina; DA: dopamina; ORX: orexinas; His: histamina; NA: noradrenalina

Vigilia: se rige por las neuronas promotoras de la misma, en las que se incluyen neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas, histaminérgicas y productoras de orexina/hipocretina.

- Las neuronas noradrenérgicas promueven la excitación. Su actividad es especialmente alta con estrés, estímulos novedosos o estímulos destacados que indican recompensa o amenaza.
- La dopamina ayuda a mantener el estado de vigilia y facilita la actividad motora durante la misma, al tiempo que muestra ciertas influencias sobre el sueño REM, no totalmente aclaradas.
- La histamina es fundamental en el mantenimiento del estado de alerta y promueve la vigilia junto al glutamato.
- Las hipocretinas/orexinas son neuropéptidos relacionados, entre otras funciones, con el ciclo vigilia-sueño.

El sistema hipocretinérgico/orexinérgico muestra una gran actividad durante la vigilia, activando la corteza cerebral y a distintos grupos neuronales que forman parte del SAR, a través del cual pueden producir indirectamente activación cortical y aumento del estado de vigilia; inhiben la generación de sueño REM. Durante el sueño, las neuronas orexinérgicas disminuyen su actividad dando lugar a un descenso en la activación cortical y a la aparición del sueño REM ^(19,20).

Sueño.

- Las neuronas promotoras del sueño incluyen fundamentalmente a las GABAérgicas. Sus receptores son GABA_A, GABA_B y GABA_C, con características farmacológicas y estructurales distintas. Los mecanismos inhibitorios GABAérgicos son cruciales para la iniciación y mantenimiento del sueño, siendo responsables del sueño REM. La activación de los receptores GABA_A favorece el sueño ⁽¹³⁾.
- Dentro del proceso del sueño, los **NT regulatorios** desempeñan un importante papel. Entre ellos destaca la melatonina, producida en la glándula pineal y relacionada con el proceso de inducción del sueño y sincronización interna del ritmo circadiano. La síntesis y la secreción de melatonina están reguladas por el NSQ. A su vez, ella modula el NSQ y los relojes periféricos, lo cual hace que sea un marcador de los ritmos circadianos (fig. 2).
- El NSQ recibe estímulos desde la retina por medio del tracto retino-hipotalámico y durante las horas de oscuridad las eferecias de dicho núcleo estimulan a la glándula pineal, produciendo secreción de melatonina. Dicha estimulación es suprimida por la luz, en especial la luz brillante. Recíprocamente, la melatonina puede actuar sobre el NSQ favoreciendo su resincronización ante cambios ambientales, gracias a su capacidad cronobiótica sobre dicho núcleo. También se ha observado un efecto sobre los centros termorreguladores y cardiovasculares. La melatonina presenta un perfil rítmico de producción, con valores mínimos diurnos y máximos nocturnos. Los altos niveles de melatonina en sangre informan que es de noche a los órganos y tejidos y ayudan a organizar los ritmos homeostáticos ^(13, 14).
- La Ach es un NT regulador, en el que sus receptores muscarínicos M1 actúan como mediadores del sueño REM en individuos sanos, mientras que los receptores muscarínicos M2 desempeñan un papel crucial en el mantenimiento del sueño REM y la modulación de la frecuencia del mismo. Estos datos respaldan la evidencia de que los antagonistas muscarínicos no solo suprimen el sueño REM y aumentan la latencia, sino que también influyen en el ciclo sueño/vigilia mediante la activación selectiva de los receptores M1 y M2.

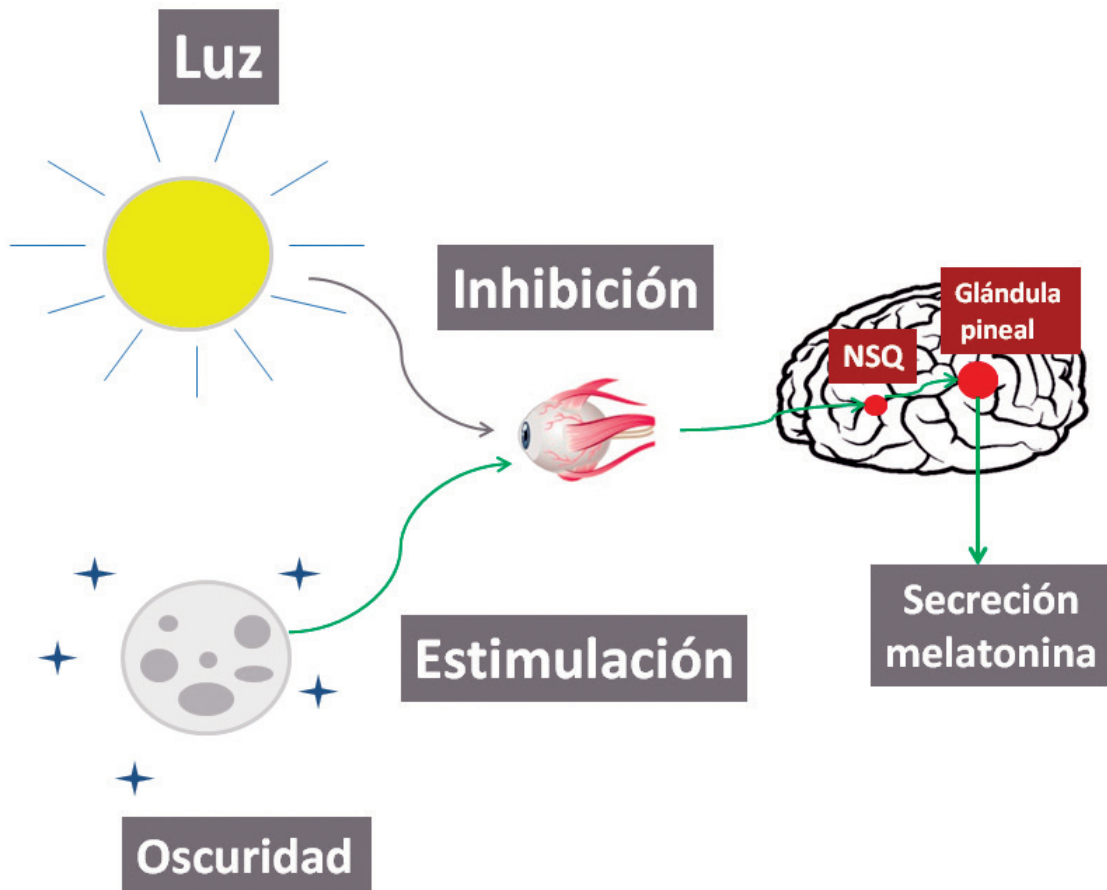


Fig. 2. Influencia del ciclo día/noche sobre la producción de melatonina.

5. Estrategias frente a las alteraciones del sueño

5.1. Conductuales

La TCC o terapia cognitivo-conductual, consiste en una combinación de técnicas psicoterapéuticas de duración limitada en el tiempo, que incluyen intervenciones psicológicas de tipo cognitivo y técnicas educativas, informando al paciente acerca de la higiene del sueño, y técnicas de tipo conductual, como la restricción del tiempo en cama, el control de estímulos y las técnicas de relajación⁽²¹⁻²³⁾. El objetivo de estas técnicas es cambiar los factores que inducen a la cronificación y mantenimiento del insomnio, incluyendo factores conductuales, psicológicos y fisiológicos. Estas técnicas se basan en el denominado "Modelo de las 3 P" (Predisponente, Precipitante y Perpetuante) que considera que el insomnio crónico es el resultado de una serie de factores conductuales y cognitivos que lo perpetúan, con independencia de las causas que lo pudieron originar.

Se consideran **factores predisponentes** determinadas características individuales, ya sean de índole genética, fisiológica o psicológica. Estos elementos confieren a algunas personas una mayor vulnerabilidad frente al padecimiento del insomnio, estableciendo así una susceptibilidad diferencial en la predisposición a este trastorno del sueño.

Algunos acontecimientos vitales, denominados **acontecimientos o factores precipitantes** (situación de estrés laboral, la muerte de un ser querido o sufrir un determinado problema de salud), pueden inducir insomnio agudo. En este caso, el insomnio desaparece habitualmente cuando el individuo se ajusta a la nueva situación o desaparece el acontecimiento que lo precipitó. Sin embargo, el insomnio puede convertirse en crónico si,

como respuesta a sus dificultades para dormir, la persona desarrolla pensamientos negativos acerca del sueño, una ansiedad anticipatoria y/o una serie de actitudes, creencias erróneas y comportamientos que perpetúan su problema de sueño; son los llamados **factores perpetuantes**.

El tratamiento mediante la TCC del insomnio se centra en modificar los comportamientos y cogniciones del individuo que perpetúan y agravan estos problemas (ver Anexo *Medidas higiénico dietéticas*), por lo que se considera que la TCC **puede ser una ayuda importante para la resolución del insomnio crónico**.

5.2. Farmacológicas

El diseño de los fármacos de síntesis que tienen como objetivo el tratamiento del insomnio, se encuentra basado en su posibilidad de actuación sobre los NT implicados en el ciclo sueño/vigilia^(24,25). (Tabla 1)

- Sobre el sistema orexigénico, implicado en la desaparición del sueño REM y en los desvelos, se dispone de un fármaco aprobado recientemente por la AEMPS, el daridorexant®(Quviviq), antagonista de las orexinas/hipocretinas^(19, 20, 26). Está indicado fundamentalmente en pacientes de más de 65 años con insomnio crónico. Mejora la conciliación del sueño y el mantenimiento del mismo, sin afectación del desempeño diario.
- Se podrían emplear fármacos antagonistas de los NT que participan en el mantenimiento de la vigilia (NA, 5HT, His, DA). Así, los **antihistamínicos** favorecen el sueño (difenhidramina y doxilamina); su eficacia

es discreta ya que solo bloquean uno de los varios sistemas de alerta, el histaminérgico. Al presentar propiedades anticolinérgicas, predisponen a cuadros delirantes, efectos sobre la cognición, retención urinaria y estreñimiento, por lo que no se recomiendan en personas ancianas. El aumento de apetito y peso es secundario a su efecto antihistamínico.

- Los **bloqueantes de receptores adrenérgicos α_1** , como el prazosin, pueden ser de utilidad en las pesadillas presentes en el trastorno por estrés postraumático.
- Los **antagonistas de receptores de serotonina 5HT₂**, solo son eficaces aumentando la fase del sueño de ondas lentas, si bien disminuyen el sueño REM. En este sentido, la trazodona, antihistamínica, bloqueante de receptores 5-HT_{2A} y α_1 -adrenérgicos, es empleada tan solo en casos de estados mixtos de depresión y ansiedad. En el caso de la mirtazapina, con una alta vida media, su empleo está circunscrito a pacientes con depresión y alteraciones del sueño. Algunos antipsicóticos (quetiapina, olanzapina y risperidona) que bloquean conjuntamente receptores histaminérgicos, serotoninérgicos y adrenérgicos, se prescriben como medicación "fuera de ficha técnica" para inducción y mantenimiento del sueño. Se debe tener en cuenta el riesgo potencial de eventos de muerte súbita en la población geriátrica⁽²⁷⁾.
- El sueño también puede verse favorecido por el empleo de fármacos que actúen sobre los sistemas de neurotransmisión inhibitorios que pueden promover el sueño, de los cuales el más importante es el gabaérgico, gobernado por el GABA, en cuyo receptor GABA_A existen receptores para las benzodiazepinas (BZD) y sus análogos, denominados "fármacos Z" (Zolpidem y Zopiclona). Todas estas sustancias potencian la acción inhibitoria del GABA⁽²⁸⁾. Hay que recordar que las BZD y sus análogos corresponden al grupo de fármacos más prescrito para el tratamiento del insomnio.

Tabla 1. Principales NT que participan en el control sueño/vigilia e intervención farmacológica

NT endógeno	Acción ciclo sueño/vigilia	Fármacos que favorecen el sueño	Sedantes
Orexinas	Mantienen la vigilia	Antagonistas receptores orexinas 1 y 2 (daridorexant)	
Histamina		Antihistamínicos H1	Antihistamínicos H1
Noradrenalina			Antagonistas α_1 , prazosin, trazodona
Dopamina		Antagonistas dopaminérgicos	
Serotonina (5HT)		Antagonistas 5HT ₂	
GABA	Promueven el sueño	Agonistas GABA (Oxibato Na) Moduladores alostéricos (Benzodiazepinas y análogos)	Agonistas GABA Moduladores alostéricos
Adenosina		No se dispone	
Melatonina	Reguladores del sueño	Agonistas receptores de melatonina Melatonina	
Acetilcolina (Ach)			Antimuscarínicos M1 y M2

En líneas generales, las BZD y sus análogos reducen o disminuyen el periodo de latencia para el sueño y aumentan la duración total del mismo, pero no mejoran o incluso pueden empeorar el funcionamiento diurno. Todos los fármacos de este grupo, en mayor o menor medida, alteran la estructura del sueño, disminuyen la fase REM y las fases de sueño profundo, ambas fundamentales para tener un sueño reparador y para la consolidación de la memoria, pudiendo dar lugar a tolerancia y dependencia ⁽²⁹⁻³²⁾.

Se debe tener especial cautela en pacientes con historia de dependencias y abuso de sustancias, ya que la prescripción de BZD puede convertirse en abuso. El riesgo de dependencia a estos fármacos es mayor en tratamientos prolongados, con dosis elevadas y con las BZD

de vida media corta y de elevada potencia, hecho desgraciadamente habitual en nuestro medio. Su retirada debe realizarse siempre de forma gradual para evitar efectos de rebote o síndrome de abstinencia ⁽³³⁾.

Por todo ello, la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y otras agencias sanitarias, recomiendan utilizar estos medicamentos hipnóticos solamente cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un periodo no superior a cuatro semanas, revisando de forma periódica la necesidad de mantener el tratamiento. En personas ancianas, las BZD, por su mal coeficiente beneficio/riesgo, se consideran medicamentos inapropiados y con capacidad de producir dependencia, por lo que, siempre que sea posible, deben evitarse.

En consecuencia, cabe afirmar que el tratamiento con estos fármacos puede ser eficaz en las alteraciones del sueño, si bien presenta limitaciones a tener en cuenta tales como la edad, el estado general del paciente, comorbilidades, polifarmacia y las potenciales interacciones medicamentosas.

6. Productos naturales de interés

6.1. Plantas medicinales

Las plantas medicinales (PM) han desempeñado un importante papel en terapéutica desde tiempos ancestrales, siendo utilizadas por distintas culturas en el tratamiento de numerosas enfermedades, de tal forma que se puede afirmar que el ámbito de su empleo, en mayor o menor medida, interesa a la práctica totalidad de procesos patológicos que pueden afectar al ser humano. Y si bien con la aparición de los medicamentos de síntesis fueron prácticamente relegadas de su empleo en terapéutica, desde los años cincuenta del siglo XX los investigadores de todo el mundo han mostrado un renovado interés hacia ellas. Este resurgimiento ha propiciado que en la actualidad se disponga de un extenso conocimiento sobre las mismas, que abarca aspectos tales como su composición, procesos extractivos más eficientes, establecimiento de su mecanismo de acción y, gracias a ensayos clínicos de calidad, los datos relativos a su eficacia y su seguridad.

La gran mayoría de PM indicadas en el tratamiento del insomnio leve o moderado, presentan efectos positivos sobre la ansiedad, dado que en ambos procesos patológicos se observan alteraciones en la transmisión gabaérgica, a la vez que existe una interrelación entre niveles altos de ansiedad y las alteraciones del sueño.

Este condicionante implica que la práctica totalidad de las plantas medicinales (PM) abordadas en este contexto resulten beneficiosas tanto en situaciones donde las alteraciones del sueño no derivan de un estado de ansiedad, como en aquellas circunstancias en las que las modificaciones adversas en diversos parámetros del sueño están vinculadas a un estado

ansioso. De este modo, en numerosas ocasiones, la eficacia positiva de estas PM respecto al sueño se ha evidenciado en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) cuyo enfoque principal radicaba en la evaluación de sus propiedades ansiolíticas. No obstante, dichos estudios también incluían, como objetivo secundario, la aportación de sus efectos beneficiosos sobre el ciclo del sueño.

6.1.1. Valeriana

Valeriana officinalis es una de las especies vegetales más utilizadas para el tratamiento del insomnio, sola o en combinación con otras. Pertenece a la familia *Valerianaceae* y, según define la Real Farmacopea Española (RFE), se emplean "las partes subterráneas desecadas, enteras o fragmentadas, incluyendo el rizoma rodeado de las raíces y estolones".

Se conoce con el nombre vulgar de "hierba de los gatos" y es originaria del norte de Europa y Asia.

Su composición química incluye principalmente compuestos de naturaleza terpénica siendo los principales sesquiterpenos e iridoides. Entre los primeros destacan los ácidos valerénicos, no volátiles, y cetonas, alcoholes, ésteres y aldehídos volátiles. Los iridoides son triésteres de alcoholes derivados del iridano con ácidos de bajo peso molecular, denominados valepotriatos, de los cuales los más importantes son los valtratos. Todos estos compuestos son muy inestables y son afectados por el medio ácido, la humedad y el calor (>40°C), por lo que no se suelen encontrar en los productos finales. Su absorción por vía oral es baja, lo que condiciona sus propiedades farmacológicas⁽³⁴⁾.

Además, contiene glúcidos, almidón, ácidos grasos, ácidos fenólicos, GABA, glutamina, arginina, trazas de alcaloides, triterpenos, flavonoides y aceite esencial (AE) que contiene sesquiterpenos. Según la RFE, el contenido en dicho AE en la droga desecada debe ser como mínimo 4 mL/kg de droga y 0.17 % de ácidos sesquiterpénicos expresados como ácido valerénico.

Es preciso tener en cuenta que la cantidad de componentes activos está fuertemente influenciada por el genotipo, clima, cosecha y proceso de preparación lo que justificaría, además de aspectos metodológicos, las diferencias encontradas en los resultados de los estudios publicados.

Actividad farmacológica

Aún se desconoce cuál es el principal componente de la valeriana responsable de su actividad, pudiendo deberse a una sinergia entre ellos la respuesta positiva en las alteraciones del sueño.

Los efectos sedantes, hipnóticos, espasmolíticos y miorelajantes que se le atribuyen,

se derivan de la acción de sus compuestos a nivel central uniéndose a distintos receptores entre los que destacan (fig. 3):

- GABA_A: Potencian la acción del GABA, neurotransmisor inhibitor cerebral, y modulan su metabolismo y recaptación a nivel pre-sináptico.
- Adenosina (A₁): su activación se relaciona con la modulación del sueño, efectos sedantes, anticonvulsivantes y antiarrítmicos entre otros. Los componentes de la valeriana pueden interaccionar como agonistas, pero también antagonizándolo como en el caso del isovaltrato, siendo la responsabilidad final de su actividad el conjunto de ellos, aunque alguno sea estimulante.
- Serotonina (5HT_{5A}). NT relacionado con el ánimo, el sueño y la respuesta al estrés⁽³⁴⁾.

En cuanto a su actuación en humanos, en la tabla 2 se recogen distintos ECA en los que el objetivo fue el estudio de la actuación sobre las alteraciones del sueño de los ext^o obtenidos de la raíz de *V. officinalis*.

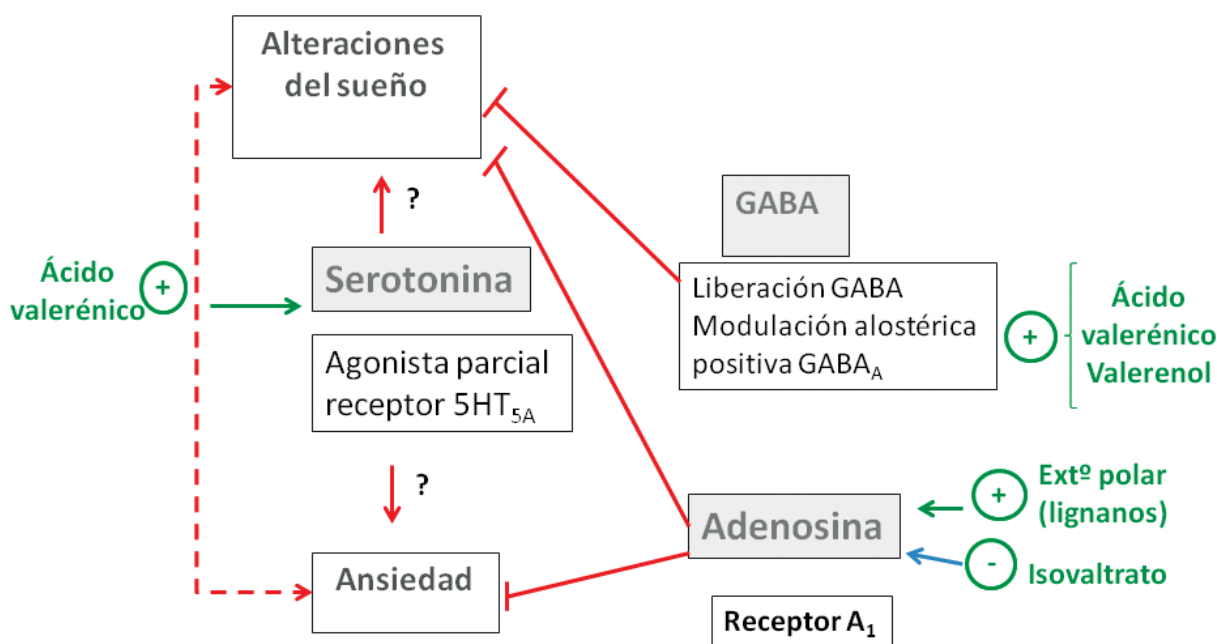


Fig.3. Mecanismos implicados en la actuación de la valeriana en el sueño y la ansiedad

Tabla 2. ECAs realizados con ext^o de *V. officinalis* sobre el sueño.

Autor	n	Grupos	Dosis	Duración	Resultados
Aliakbari et al., 2018 ⁽³⁵⁾	80 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica	40 participantes valeriana 40 participantes alprazolam	12 mL jarabe [componentes fenólicos (60,04 mg/mL)] [flavonoides (27,7 mg/mL)]	4 semanas	↑ calidad del sueño ↓ tiempo conciliación PSQI Autoinforme
Taavoni et al, 2011 ⁽³⁶⁾	100 mujeres en etapa posmenopáusica	50 ext ^o valeriana 50 placebo	530 mg ext ^o	4 semanas	30% grupo valeriana ↑ calidad de sueño vs 4% grupo placebo PSQI
Taibi et al, 2008 ⁽³⁷⁾	16 mujeres mayores	8 ext ^o valeriana 8 placebo	300 mg de valeriana	2 semanas	No diferencias significativas Auto informe y PSG
Zare Elmi et al, 2021 ⁽³⁸⁾	72 pacientes tras bypass coronario	36 ext ^o valeriana 36 placebo	530 mg de valeriana	30 días	↑ calidad de sueño vs grupo control PSQI
Oxman et al, 2007 ⁽³⁹⁾	405 personas	202 ext ^o valeriana 203 placebo	600 mg ext ^o valeriana	14 días	Efectos modestos en grupo intervención PSQI
Ziegler et al, 2002 ⁽⁴⁰⁾	202 pacientes ambulatorios	101 valeriana 101 oxazepam	600 mg de ext ^o o 10 mg de oxazepam	6 semanas	Eficacia comparable valeriana vs oxazepam a las dosis estudiadas

Tabla 2. IPOS: índice de calidad del sueño de Pittsburgh

Según se concluye en el más reciente metaanálisis, en el que se incluyeron 10 ECAs (n = 1065), los preparados de raíz de valeriana ejercen un efecto clínicamente significativo en la calidad del sueño, sin observación de reacciones adversas severas en pacientes cuyas edades estuvieron comprendidas entre 7 y 80 años ⁽⁴¹⁾. En cuanto a su efecto sobre la arquitectura del sueño, se ha podido observar una disminución en la latencia del sueño de ondas lentas así como de la fase I del sueño NREM y un incremento en el sueño REM ⁽⁴²⁾.

Indicaciones

Teniendo en cuenta las conclusiones del comité de medicamentos a base de plantas (HMPC), en el 2018 la Unión Europea incluyó a *Valeriana officinalis* en la lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos para su uso en medicamentos. El HMPC considera que puede utilizarse para el alivio de trastornos leves de tensión nerviosa y del sueño en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad (EMA) ⁽⁴³⁾.

Posología

Según ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) la posología en adultos es 1-3 gr de infusión por dosis o el equivalente en extracto acuoso o alcohólico (<70 % etanol). La dosis terapéutica habitual es 600 mg/día de extracto. Como relajante puede utilizarse hasta 3 veces al día; para favorecer el sueño se debe administrar entre 30 minutos y 1 hora antes de acostarse, pudiendo utilizar, si es necesario, una dosis por la tarde ⁽⁴⁴⁾.

Hay que tener en cuenta que el efecto óptimo como hipnótico se observa a las 2-4 semanas del comienzo del tratamiento.

Interacciones

Puede potenciar el efecto sedante de BZD, antihistamínicos H₁ y alcohol. No se han encontrado interacciones significativas con los fármacos metabolizados por el citocromo P450.

Puede presentar sinergia, al compartir lugares de acción, con otras plantas como grifonia, ashwaganda, melisa, lúpulo, pasiflora e

hipérico, así como con suplementos con magnesio y GABA.

Contraindicaciones

En ausencia de datos suficientes, no se debe utilizar en menores de 12 años ni durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar su uso en enfermedad hepática grave por haberse notificado casos de hepatotoxicidad ⁽³⁴⁾.

Precauciones

En caso de conducción o manejo de maquinaria peligrosa se debe tener en cuenta que puede disminuir el nivel de alerta entre 1-2 horas después de su administración.

La suspensión repentina en caso de tolerancia, tratamiento a dosis elevadas durante un largo espacio de tiempo, puede provocar un síndrome de retirada similar al de las BZD.

La administración de preparados de *V. officinalis* a las dosis indicadas, es segura y eficaz en el tratamiento de alteraciones del sueño. Al igual que las plantas medicinales que se citan a continuación, puede ser empleada en solitario o en combinación con alguna/algunas de ellas e incluso con algunos de los productos naturales citados en el apartado 6.4.

6.1.2. Pasiflora

Se emplea en terapéutica toda la parte aérea en flor de *Passiflora incarnata* L. (syn. *P. edulis* Sims.). Se trata de una liana trepadora con hojas trilobuladas y flores muy grandes, de gran belleza. A la singular disposición de los elementos florales debe su denominación botánica y sus nombres vernáculos como "pasionaria" y "flor de la pasión" en alusión a la corona de espinas y a los clavos de la pasión

de Jesucristo. Los frutos son conocidos como maracuyá ⁽⁴⁵⁾.

Los componentes responsables de su actividad pertenecen al grupo de los C-heterósidos de flavonas como isovitexina, vitexina, isoorientina, schaftósido, isoschaftósido, vicianina-2, swertisina y compuestos similares que actúan como moduladores de la transmisión gabaérgica, inhibiendo la recaptación de GABA y actuando sobre los receptores GABA_A y GABA_B, sin influenciar la liberación de GABA ni la actividad de la GABA transaminasa. Debido a ello, los preparados de pasiflora muestran efectos ansiolíticos (mejora memoria a corto y largo plazo) y sedantes (mejora la calidad del sueño). En diferentes estudios se ha confirmado su capacidad para aumentar la duración del sueño y su calidad (↑ondas lentas). Se han demostrado además sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y analgésicas. En diferentes partes de la planta se han identificado además triterpenos cicloartánicos (ciclopasiflósidos IX y XI) con propiedades antidepresivas ⁽⁴⁵⁾.

Aunque su efectividad en la ansiedad y los trastornos del sueño está avalada por su amplio uso tradicional, son pocos los ensayos clínicos de calidad realizados hasta el momento que puedan confirmar su eficacia clínica (Tabla 3). Algunos de estos ensayos están dirigidos a evaluar su capacidad para controlar la ansiedad en situaciones de estrés como por ejemplo antes de una intervención quirúrgica, especialmente en el ámbito de la odontología. Su eficacia en trastornos del sueño parece ser debida a su capacidad para incrementar la resistencia al estrés alcanzando efectos similares a los obtenidos con midazolam u oxazepam, pero sin inducir alteraciones negativas sobre las funciones cognitivas ⁽⁴⁶⁾. En cualquier caso, se trata de ensayos con un tamaño de muestra pequeño y en alguno de ellos con una deficiente descripción del preparado utilizado ^(47,48).

En una revisión sistemática se confirmó la eficacia ansiolítica de esta planta medicinal

En un estudio retrospectivo se ha constatado su eficacia para acelerar el proceso de deprescripción de BZD, consiguiendo a los tres meses de tratamiento reducir casi el 100% de la dosis administrada de estos fármacos ⁽⁴⁹⁾ (Tabla3). Se trata de una droga muy bien tolerada y muy segura.

Indicaciones

La EMA aprueba el uso tradicional de pasiflora para aliviar los síntomas de estrés y disminuir el insomnio pasajero. ESCOP la recomienda para situaciones de estrés, inquietud y/o irritabilidad, asociadas a dificultad para conciliar el sueño.

Tabla 3. ECAs sobre la actuación de preparados de *P. incarnata* en alteraciones del sueño

Autor	n	Tipo de estudio	Grupos comparadores	Conclusiones
Sueño y ansiedad				
Lee et al., 2020 ⁽⁵²⁾	110	ECA	-Exto. <i>Pasiflora</i> (60 mg) -Placebo 2 semanas Insomnio (DSM 5) Diario autoinformado y PSG	↑ Tiempo total de sueño ↑ Eficiencia del sueño Despertares (ns) Muy buena tolerabilidad
Gibbert et al., 2017 ⁽⁵³⁾	144	ECA, cruzado No intervencional	-Exto. <i>EtOH</i> (50%) 425 mg/3 al día 12 semanas Nerviosismo	↑ Resistencia al estrés (Resiliencia RS-13) ↑ QoL ↓ Alteración del sueño ↔ BDEPQ (dependencia) Muy buena tolerabilidad
Dantas et al., 2017 ⁽⁵⁴⁾	40	ECA, cruzado	-Exto. <i>Pasiflora</i> (260 mg) -Midazolam (15 mg)	↓↓ Ansiedad de forma similar a midazolam (síntomas subjetivos) RA: Alteraciones cognitivas en grupo midazolam
da Cunha et al., 2020 ⁽⁵⁵⁾	200	ECA triple ciego, paralelo	-Exto. <i>Pasiflora</i> (500 mg) -Midazolam (15 mg) -Placebo	↓↓ Ansiedad de forma similar a midazolam (síntomas subjetivos) RA: somnolencia en grupo midazolam
Zanardi et al., 2023 ⁽⁴⁹⁾	186	EC-retrospectivo	-200, 400 o 600 mg Exto. <i>ETOH</i> (60%) -Tratamiento habitual 18 meses	↓↓ dosis de BZD respecto al tratamiento habitual Aceleración de la deprescripción

Tabla 3. RA: reacciones adversas de los medicamentos; PSG: polisomnografía; BZD: benzodiacepina; QoL: Quality of Life Questionnaire; BDEPQ: Benzodiazepine Dependence Questionnaire; ECA: ensayo clínico aleatorio.

Posología:

Indicación	Preparado	Posología
Ansiedad/estrés	Pulverizado: 0,5 a 2 g Infusión: 2,5 g Tintura (1:8): 1-4 mL	3 veces al día
Favorecer el sueño	Infusión: 2,5 g	30 a 60 min antes de acostarse

Para niños (3-12 años) la dosis será proporcional al peso. Para > 65 años se debe disminuir la dosis debido a una mayor sensibilidad a los principios activos.

Los datos procedentes de los ECAs realizados con preparados de pasiflora ejercen un efecto positivo tanto en estados transitorios de ansiedad como en alteraciones leves del sueño, a lo que se añade la práctica ausencia de reacciones adversas. Estos datos permiten aconsejar el uso de dichos preparados en pacientes con alteraciones del sueño.

6.1.3. Lavanda

Se emplean las sumidades floridas de *Lavandula angustifolia* y su aceite esencial (AE), cuyos principales componentes son alcoholes monoterpénicos como el linalol y acetato de linalilo y otros como cis-ocimeno, terpineol-4-ol, limoneno, cineol, alcanfor, acetato de lavandulilo, lavandulol y α -terpineol, β -cariofileno, geraniol, α -pineno. También contiene componentes alifáticos no terpenoides: 3-octanon, 1-octen-3-ol, 1-octen-3-ilacetato, 3-octanol⁽⁵⁶⁾.

Preparados elaborados tanto con los extractos de lavanda como con su AE, han

sido objeto de un largo uso en medicina tradicional en alteraciones del sueño y en estados de ansiedad.

En modelos experimentales se ha puesto de manifiesto la actuación positiva del AE de lavanda sobre la conciliación del sueño y el mantenimiento del mismo⁽⁵⁷⁾. Su efecto positivo sobre el insomnio transcurre a través de la actuación sobre distintos sistemas de neurotransmisión, entre los que destacan el serotoninérgico y el gabaérgico⁽⁵⁸⁾. Su acción sobre las alteraciones de sueño no se encuentra asociada a un comportamiento como sedante.

En lo que respecta a su influencia en las alteraciones del sueño en seres humanos, la Tabla 4 presenta dos ECAs donde la administración oral fue la vía de elección. Es importante destacar que aquellos estudios en los que el aceite esencial (AE) de lavanda se aplicó mediante otras modalidades, como inhalación, masajes o baños, se han abordado y detallado en la sección de Aromaterapia (6.2). Además, la Tabla 4 abarca tres ECAs en los cuales los objetivos de investigación se centran tanto en el estudio del efecto de los preparados de AE de lavanda sobre la ansiedad como en su impacto sobre el sueño.

Tabla 4. ECAs y metaanálisis en los que el AE de lavanda fue administrado por vía oral

Autor	Tipo de estudio	n	Dosis	Intervención	Evaluación	Resultados
Kasper et al., 2010 ⁽⁵⁹⁾	ECA	221	80 mg/día AE lavanda	10 semanas	PSQI	↓ PSQI
Seifritz et al., 2019 ⁽⁶⁰⁾	ECA	212	80 mg/día AE lavanda	10 semanas	PSQI	↓ PSQI ↑ Calidad y duración del sueño
Möller et al., 2019 ⁽⁶¹⁾	Metaanálisis	704	80 mg/día AE lavanda (Silexan®)	10 semanas	HAMA	↓ ansiedad ↑ parámetros sueño
Donelli et al., 2019 ⁽⁶²⁾	Metaanálisis	1173	80 mg/día AE lavanda (Silexan®)	10 semanas	HAMA	↓ ansiedad ↑ calidad del sueño
Von Känel et al., 2020 ⁽⁶³⁾	Metaanálisis	2426	80 mg/día AE lavanda (Silexan®)	10 semanas	HAMA	↓ ansiedad ↑ calidad del sueño ↓ fatiga

Tabla 4. PSQI: índice Pittsburgh de calidad del sueño; HAMA: Escala Hamilton de la ansiedad

Por otra parte, según una reciente revisión, el AE de lavanda ha mostrado un efecto positivo sobre la calidad del sueño en pacientes con diferentes afecciones (cáncer, depresión, demencia, alteraciones metabólicas, etc.) en los que las alteraciones del sueño, eran consecuencia de su estado patológico ⁽⁶⁴⁾; en un reciente meta análisis, el AE de lavanda ha mostrado un efecto positivo en la calidad del sueño de madres durante el período de postparto ⁽⁶⁵⁾. En los ECAs realizados, los efectos secundarios a la administración de lavanda por vía oral han sido similares a los del grupo placebo.

Indicaciones

Según la EMA (y a la espera de la nueva monografía sobre *L. angustifolia*, actualmente en fase de desarrollo), la lavanda es considerada como un medicamento tradicional a base de plantas (MTP), indicado como ayuda en las alteraciones del sueño ⁽⁵⁶⁾.

Posología

1 cápsula/día, conteniendo 80 mg de AE de *L. angustifolia*. En nuestro país se dispone de 1 medicamento de estas características (Lasea®) aprobado por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).

Precauciones de uso

En ausencia de datos suficientes, no se aconseja su administración en embarazo, lactancia y menores de 12 años. No se han descrito interacciones ni efectos secundarios. No interfiere en la conducción ni el manejo de maquinaria.

El efecto positivo del AE de *L. angustifolia* en situaciones de ansiedad y alteraciones del sueño, junto a su alto grado de seguridad, permiten afirmar que el AE de lavanda, administrado por vía oral a las dosis indicadas, se postula como un buen agente terapéutico en la gestión de situaciones transitorias y leves tanto de los estados ansiosos como del insomnio.

6.1.4. *Whitania* (Ashwaganda)

Conocida también como ginseng indio, hierba mora mayor, grosella espinosa venenosa, cereza de invierno u oroval corresponde a la especie *Withania somnifera* (L.). Las raíces de esta planta medicinal son consideradas por la Medicina Ayurvédica como rasayana por sus propiedades para promover la salud y la longevidad, mejorar el rendimiento físico e intelectual e incrementar la resistencia individual a condiciones adversas. En el mundo occidental se incluye dentro del grupo de plantas con actividad adaptógena capaces de mejorar la resiliencia del organismo frente a situaciones de demanda.

Los principios activos que parecen ser responsables de su actividad son lactonas esteroídicas denominadas witanólidos y sus heterósidos, conocidos como witanósidos o sitoindósidos. También se han identificado alcaloides y flavonoides.

Los principales responsables de su capacidad para promover la resiliencia parecen ser witaferina A y witanólido D, mientras que witaferina S y witanólido D podrían ejercer propiedades neuroprotectoras sobre enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson.

La investigación preclínica ha confirmado además su actividad antioxidante, antiinflamatoria, antitumoral, hipoglucemiante ansiolítica, antiepiléptica, mejoradora de trastornos cognitivos e inmunomoduladora. Witaferina A,

a través de la activación de la vía PTEN/PI3K/Akt, induce la expresión de factores de transcripción, como el factor de transcripción nuclear eritroide (NrF2), que regula la expresión de enzimas antioxidantes en respuesta al estrés oxidativo. Asimismo, tanto la witaferina A como la viscosalactona y sus derivados acetilados bloquean la expresión de genes vinculados a la regulación de la actividad transcripcional del factor NFκB implicado, entre otros procesos, en la cascada inflamatoria.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado su eficacia y seguridad para controlar el estrés y la ansiedad, y como consecuencia, disminuir el insomnio y el deterioro de las funciones cognitivas. En la mayoría de los ensayos se ha utilizado un extracto normalizado de raíces (KSM-66) a dosis entre 120 y 1250 mg/día, en ocasiones repartido en dos tomas. La duración de los tratamientos varía entre 4 y 12 semanas (Tabla 5).

Tabla 5. ECAs sobre la actuación de *W. somnifera* en alteraciones del sueño, estrés y fatiga

Autor	n	Tipo de estudio	Grupos	Resultados
Chea et al., 2021 ⁽⁷²⁾	400	RS y MA (5 ECA)	-Exto. <i>Ashwagandha</i> <i>KSM-66</i> (≥ 600 mg/día) -Placebo ≥ 8 semanas Actígrafo PSG PSQI SQS(7p) Cuestionario autoinformado	↑ Calidad del sueño ↓ Tiempo de conciliación ↓ Despertares nocturnos ↑ Tiempo total de sueño ↑ Eficiencia del sueño Mejor en pacientes con insomnio ↓ Ansiedad ↑ Estado de alerta ↔ Calidad de vida QoL Muy buena tolerabilidad
Akhgarjand et al., 2022 ⁽⁷³⁾	1002	RS y MA (12 ECA)	-Exto. <i>Ashwagandha</i> <i>KSM-66</i> o <i>Shoden</i> (240 a 1000 o 12000 mg/día) -Placebo 6 a 12 semanas HAMA; DASS; PSS; RESTQ, DASS-21; mHAM-A	↓ Ansiedad ↓ Estrés
Baker et al., 2022 ⁽⁷⁴⁾	60	ECA	-Exto. <i>Ashwagandha</i> (700mg/2 al día) -Placebo 30 días	↑ percepción de bienestar (↑ energía, ↑ claridad mental y ↑ calidad del sueño) Estudiantes sanos
Majeed et al., 2023 ⁽⁷⁵⁾	50	ECA	-Exto. <i>Ashwagandha</i> ARE (500 mg/día) + piperina (5 mg 95% de piperina) -Placebo PSS, GAD-7; CANTAB	↓ Ansiedad ↓ Estrés ↑ Funciones cognitivas ↑ Calidad de vida QoL ↓ [cortisol] ↑ [5-HT] en orina
Smith et al., 2023 ⁽⁷⁶⁾	111	ECA	-Exto. <i>Ashwagandha</i> <i>Witholytin</i> @ (200 mg/2 al día) -Placebo 12 semanas PSS, CFS	↓ Fatiga ↓ Estrés (ns) ↑ [testosterona y HL] (varones)

ARE, extracto de *W. somnifera* normalizado; **KSM-66**: extracto de raíces de *W. somnifera* en etanol: agua (70:30) normalizado; **Shoden**: extracto de raíces y hojas de *W. somnifera* en etanol: agua (70:30) normalizado; **CANTAB**: cognitive scores in the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; **CFS**: Chalder Fatigue Scale; **DASS**: Depression Anxiety Stress Scale; **DASS-21**: Depression, Anxiety, and Stress Scale 21; **GAD-7**: generalized anxiety disorder; **HAMA**: Hamilton Anxiety Rating Scale; **mHAMA**: modified Hamilton anxiety scale; **PSS** : Perceived Stress Scale; **QoL**: quality of life; **RESTQ**: Recovery-Stress Questionnaire for Athletes.

Indicaciones:

Situaciones de estrés y/o fatiga que comprometen la calidad del sueño. Mejorar las funciones cognitivas (memoria), el estado de alerta, la resistencia al ejercicio y el sueño en personas sanas.

Posología ⁽⁶⁶⁾

- Raíz desecada pulverizada 1-2 g/2-3 veces/día.
- Decocción: 20 g raíz/1 litro de agua, en 4 tomas.
- Extracto seco normalizado de raíces o de raíces y hojas: 300 a 1000 mg/día, después de la cena o repartido en dos tomas.
- Extracto acuoso seco: 300 mg/día.
- Extracto estandarizado: 300-500 mg/día.
- Extracto fluido: 6-12 ml/día.

6.1.5. Melisa

Las hojas de *Melissa officinalis* L., melisa o toronjil, son utilizadas en la medicina tradicional en todo el mundo. En Europa, la infusión de melisa se ha empleado como tratamiento para el resfriado común, la fiebre y la

tos, como sedante suave, para tratar el dolor de cabeza, la migraña, la tensión nerviosa o el insomnio⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Según la Farmacopea Europea, consiste en la hoja desecada de *Melissa officinalis* L., con un contenido mínimo de un 1% de ácido rosmarínico respecto a la droga seca.

Sus principales constituyentes son:

- AE, cuyos principales componentes son neral, geranial y citronelal.
- Derivados hidroxicinámicos: ácidos rosmarínico (hasta un 4%), clorogénico, cafeico, ferúlico, p-cumárico.
- Triterpenos: ácidos ursólico, oleanólico y betulínico.
- Flavonoides: glicósidos de luteolina, quercetina, rutina, apigenina y kaempferol

Su principal mecanismo de acción transcurre a través del sistema gabaérgico, mediante inhibición de la degradación del GABA.

Melissa officinalis es una planta que ha demostrado tener propiedades sedantes, ansiolíticas y beneficiosas para el estado de ánimo, lo que la convierte en una opción para el manejo del insomnio. Los estudios clínicos han respaldado su eficacia en la mejora de la calidad del sueño, la reducción de la ansiedad y la mejora del estado de ánimo (Tabla 6).

Entre las actuaciones de la Ashwaganda que conducen a un aumento de la resiliencia del organismo, se encuentra su efecto positivo sobre la calidad del sueño, por lo que los preparados de *W. somnifera* pueden ser recomendados a pacientes con niveles altos de estrés o fatiga que presenten parámetros del sueño comprometidos.

Tabla 6. ECAs sobre actuación de melisa en alteraciones del sueño y ansiedad.

Autor	n	Grupos	Duración	Evaluación	Resultados
Soltanpour et al., 2019 ⁽⁸⁰⁾	80	500 mg/hoja de melisa vs placebo	1 semana/3 veces al día	PSQI DASS-21	54% pacientes ↑ Tiempo y calidad del sueño 49% pacientes ↓ ansiedad
Haybar et al., 2018 ⁽⁸¹⁾	80	3 g hojas de melisa vs placebo	8 semanas	PSQI DASS-21	↑ parámetros sueño ↓ ansiedad
Cases et al., 2011 ⁽⁸²⁾	20	600 mg/día ext ⁹ hidroalcohólico	2 semanas	PSQI	85% pacientes ↓ insomnio

PSQI: índice de Pittsburgh para la calidad del sueño; DASS-21: índice evaluación ansiedad.

Según ESCOP, los extractos alcohólicos y el AE de hoja de melisa presentan actividad espasmolítica y antiinflamatoria. Aprueba su uso para el tratamiento de la tensión, la inquietud y la irritabilidad⁽⁸³⁾.

La EMA recomienda su uso tradicional para aliviar los síntomas de estrés mental y para facilitar el sueño⁽⁸⁴⁾.

Posología

ESCOP recomienda por vía oral:

- Infusión: 1,5-4,5 g, 2 a 3 veces al día.
 - Tintura (1:5, en etanol 45%): 2-6 mL, 3 veces al día.
 - Extracto fluido (1:1, etanol 45%, con al menos 500 mcg/mL de citral): 60 gotas al día.
- O dosis equivalentes de otros preparados.

Precauciones de uso

La EMA considera que no existe suficiente documentación para recomendar el empleo de preparados de hoja de melisa en menores de 12 años. Sin embargo, existen ensayos clínicos en los que se pone de manifiesto la eficacia de preparados de melisa en combinación con otras drogas vegetales (tales como capítulo floral de manzanilla, fruto de hinojo y raíz de valeriana), administrados a lactantes y niños, para el alivio de cólicos y trastornos del sueño,

en los que no se han detectado efectos indeseables.

Si bien se han descrito casos de reacciones cutáneas de hipersensibilidad, se desconoce su frecuencia. No hay suficiente evidencia de seguridad en caso de embarazo y lactancia. No se ha descrito que afecte a la capacidad para conducir o manejar máquinas.

Interacciones

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes. En ensayos *in vitro* e *in vivo* el extracto acuoso de melisa inhibió la actividad de la hormona estimulante del tiroides (TSH).

Las hojas de melisa pueden ser recomendadas en pacientes con insomnio, de acuerdo con los resultados obtenidos en los ECAS, en los que se ha establecido su efecto positivo en estas situaciones. Se trata de preparados caracterizados por su alta seguridad.

6.1.6. Hierbaluisa

También llamada cedrón o verbena de limón o de olor, corresponde a la especie *Aloysia citriodora* (sin. *Aloysia triphylla*, *Lippia citrodora*, *Lippia triphylla* y *Verbena citrodora*). Sus hojas

están recogidas en la farmacopea francesa y en la europea, normalizadas en cuanto a su contenido en derivados del ácido caféico, principalmente verbascósido, y aceite esencial (AE) (Farmacopea Europea 10.0), rico en geranial (cital A), neral (cital B), limoneno y 1,8-cineol.

La hierbaluisa se ha utilizado tradicionalmente como sedante en casos de nerviosismo e insomnio. En modelos experimentales se ha puesto de manifiesto su efecto sedante y ansiolítico, actuando a través del sistema gabaérgico, así como de su actuación positiva como antioxidante y neuroprotectora, tanto de los extractos obtenidos a partir de esta planta medicinal como de sus componentes aislados, atribuyéndose sus actividades a los componentes fenólicos. Las infusiones de verbena inducen una ligera hipotensión, debido a su capacidad relajante de la musculatura lisa lo que podría contribuir a sus efectos sobre el nerviosismo y sustentar su efecto espasmolítico ⁽⁸⁵⁾.

Investigaciones recientes identifican al fenilpropanoide verbascósido como el agente responsable de los efectos de la hierba luisa sobre el sistema nervioso central (SNC). Dada su solubilidad en agua, se encuentra presente tanto en las infusiones como en las decocciones tradicionales. Este compuesto ha demostrado, en estudios con roedores, promover el sueño y reducir la ansiedad, actuando a través del receptor GABA_A. Este compuesto ha demostrado promover el sueño y reducir la

ansiedad en ratones, debido a su capacidad para actuar sobre el receptor GABA_A. Además, exhibe propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas ^(86,87).

En cuanto a su actuación en humanos, ensayos clínicos recientes, en los que se han utilizado preparados comerciales normalizados en su contenido en fenilpropanoides, muestran su eficacia clínica como ansiolítico y sedante. (Tabla 7)

En los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados hasta la fecha, no se han identificado efectos adversos de relevancia asociados al uso de la verbena. En cualquier caso, aquellos efectos que eventualmente han sido observados no difieren significativamente de los registrados en el grupo de placebo. Esta inocuidad ha sido reconocida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), otorgándole la designación GRAS (*generally regarded as safe*) ⁽⁸⁵⁾.

Estudios de toxicidad llevados a cabo en ratones han corroborado la seguridad de los extractos acuosos y del verbascósido tanto en toxicidad aguda como subaguda. En estas evaluaciones, no se ha observado ningún impacto adverso en parámetros hematológicos, bioquímicos u orgánicos. Además, no se han detectado efectos perjudiciales sobre la reproducción ni el desarrollo. Sin embargo, cabe señalar que hasta la fecha no se disponen de estudios relativos a la carcinogenicidad y genotoxicidad de la verbena.

Tabla 7. ECAs sobre la actuación de la Hierbaluisa en alteraciones del sueño.

Autor	n	Preparado	Duración	Evaluación	Resultados
Afrasiabian et al., 2018 ⁽⁸⁸⁾	100	Jarabe	4 semanas	PSQI	↑ Tiempo y calidad del sueño
Martínez-Rodríguez et al., 2022 ⁽⁸⁷⁾	40	Ext ^o etanólico purificado 400mg/día	9 semanas	PSQI Control electrónico	↓ Cortisol ↑ Tiempo y calidad del sueño ↑ sueño REM

PSQI: índice de calidad del sueño según la escala de Pittsburgh

Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones

La presencia de componentes terpénicos volátiles puede ocasionar irritación durante su eliminación por vía renal por lo que pacientes con afecciones renales no deberían utilizarlo. La presencia de citral puede causar fototoxicidad. También puede causar reacciones de hipersensibilidad cruzada con otras plantas de la misma familia botánica (Verbenaceas).

Debido a sus efectos sedantes puede provocar somnolencia, potenciada por la utilización concomitante con otros sedantes o alcohol, por lo que se desaconseja su empleo durante la conducción de vehículos o utilización de maquinaria peligrosa. Al no existir estudios de su seguridad en niños, embarazo y lactancia, su utilización en esos grupos de población ha de ser supervisada por un profesional sanitario.

Indicaciones

La EMA aprueba el uso tradicional de los preparados de hierbaluisa para el alivio de los síntomas leves del estrés y para ayudar a conciliar el sueño ⁽⁸⁹⁾.

Posología (EMA)

Indicación	Preparado	Posología
Estrés	Decocción: 5 g de hojas en 100 mL de agua	3 veces al día
Favorecer el sueño	Infusión: 1-2 g en 200 mL de agua hirviendo	30 a 60 min antes de acostarse
Afecciones digestivas	Infusión: 2 – 3 g en 200 mL de agua hirviendo 1 g en 200 mL de agua hirviendo	1 – 3 veces al día 5 veces al día

Los resultados obtenidos en los distintos ECAs permiten afirmar que los preparados elaborados con hojas de hierbaluisa o extractos elaborados a partir de las mismas, son seguros y eficaces en alteraciones del sueño.

6.1.7. Manzanilla

La parte de planta empleada corresponde a los capítulos florales de *Matricaria recutita*, que contiene entre otros compuestos, flavonoides (apigenina) y aceite esencial.

Aunque la monografía de la EMA ⁽⁹⁰⁾ se centra en su uso como antiinflamatorio, analgésico y antiespasmódico, clásicamente la manzanilla ha tenido también aplicación como ansiolítico y sedante suave. Su efecto sobre el sueño ha sido demostrado en varios ensayos preclínicos y clínicos, en los que se ha observado un acortamiento en la latencia del sueño, una prolongación del mismo y una potenciación de la actividad de otros sedantes ⁽⁹¹⁾.

Tabla 8. ECAs sobre la actuación de la manzanilla en alteraciones del sueño

Autores	Diseño	n	Intervención/ Seguimiento	Dosis	Resultados
Zick et al., 2011 ⁽⁹²⁾	ECA vs placebo	34	4 semanas	270 mg dos veces / día	No mejoría significativa (ISI, PSQI)
Chang & Chen, 2016, ⁽⁹³⁾	Simple ciego, aleatorizado, controlado	80	2 semanas	1 taza de infusión/ día	Mejoría del sueño (PSQS, EPDS, PFS)
Adib-Hajbaghery et al., 2017 ⁽⁹⁴⁾	Simple ciego, aleatorizado, controlado	60	4 semanas	200 mg dos veces/ día	Mejora calidad del sueño tiempo de latencia (PSQI)
Abdullahzadeh et al., 2017 ⁽⁹⁵⁾	ECA vs placebo	80	4 semanas	400 mg dos veces / día	Mejora calidad del sueño (PSQI)

PSQS: Postpartum Sleep Quality Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; PFS: Postpartum Fatigue Scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; ISI: Insomnia Severity Index

La apigenina parece ser el compuesto responsable de esta acción, y el mecanismo de acción se debería a una modulación neuroendocrina, ligándose a receptores GABA (inhibiendo la ácido glutámico decarboxilasa) y modulando la neurotransmisión de monoaminas ^(96,97).

La inhalación del AE ha demostrado una reducción en la actividad de las ondas α -1 en el EEG, sugiriendo un estado de relajación y acortamiento en la latencia del sueño ⁽⁹⁸⁾.

Los efectos secundarios son poco comunes y pueden incluir náuseas, mareos y reacciones alérgicas (aunque es poco frecuente que aparezcan con la ingestión de la planta) ⁽⁹⁹⁾. Su uso estaría contraindicado en los casos de hipersensibilidad a la planta o a otras plantas de la familia de las compuestas.

Estudios *in vivo* e *in vitro*, muestran una reducción en la actividad de CYP450 1A2 y de CYP4503A4 ⁽¹⁰⁰⁾. Aunque no se conoce su relevancia clínica en humanos, no se recomienda la ingesta del AE o el uso de dosis altas de manzanilla cuando exista una posible interacción.

La manzanilla y sus preparados son eficaces en el caso de pacientes con una calidad del sueño comprometida, por lo que pueden ser recomendados en estas situaciones. Sus escasos efectos secundarios junto con su empleo secular, permiten calificar a *M. recutita* como altamente segura.

6.1.8. Amapola de California

Se emplea principalmente la sumidad aérea florida de la amapola de California (*Eschscholzia californica* Cham), que contiene una composición variable de diferentes alcaloides activos (californidina, escholtzina y protopina) en un 0,3-0,6% ^(101, 102).

Se ha demostrado su acción sedante, ansiolítica y antiespasmódica en experimentación animal ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁶⁾ con extractos acuosos

o tintura. Sin embargo, dado que su eficacia clínica está poco evidenciada, su indicación se basa en su uso tradicional como inductor suave del sueño, ansiolítico y como relajante muscular. Cabe destacar los resultados del estudio en el que *E. californica* se combina con *Crataegus oxyacantha* (espino blanco), en el que se demuestra una mejoría en la conciliación del sueño y calidad de sueño en pacientes con trastorno de ansiedad leve a moderada, comparado con placebo ⁽¹⁰⁶⁾.

La EMA la categoriza como medicamento tradicional a base de plantas (MTP) y recomienda su uso en casos de estrés y como ayuda en alteraciones del sueño ⁽¹⁰⁷⁾. Aunque con escasos estudios, su uso tradicional está bien indicado para cuadros leves de ansiedad, e insomnio leve o moderado, con ninguna otra patología comórbida.

Posología

Dosis diaria según la EMA: 960- 1500 mg de la droga pulverizada, repartida en dos tomas (480-600 mg), una en la comida y la segunda 30-60 minutos antes de acostarse ⁽¹⁰⁷⁾.

En cuanto a su seguridad, carece de efectos secundarios a las dosis indicadas (EMA). No se recomienda su uso en embarazo, lactancia y menores de 18 años. Está contraindicada en pacientes con glaucoma.

Tampoco se recomienda su uso de forma concomitante con barbitúricos, benzodiazepinas y antihistamínicos, en tanto que interacciona con ellos.

El empleo de preparados de *E. californica*, basado en su uso tradicional, puede ser recomendado en caso de dificultad leve en la conciliación o en el mantenimiento del sueño, en solitario o formando combinaciones con otros productos naturales con efecto positivo en alteraciones del sueño.

6.2. Aromaterapia

La aromaterapia es la parte de la fitoterapia que utiliza los aceites esenciales (AE) extraídos de diversas plantas aromáticas para prevenir, aliviar o tratar determinados problemas de salud. Los AE tienen una composición química muy compleja y pueden actuar por diferentes mecanismos en función de la vía de administración (inhalatoria, tópica u oral), ya sea de forma local o sistémica. La aromaterapia es aplicable a una amplia gama de personas con trastornos del sueño, desde sujetos jóvenes a ancianos.

Varios estudios y revisiones incluyen distintos AE y mezclas de los mismos con efecto beneficioso sobre los trastornos del sueño ⁽¹⁰⁸⁾. En este apartado nos limitaremos a considerar la aplicación de AE a través de las vías olfativa y cutánea, típicas de la aromaterapia, ya que la vía oral ha sido anteriormente descrita. La inhalación de aromaterapia parece tener un efecto mayor que la cutánea sobre los trastornos del sueño, lo que puede deberse al hecho de que los AE están más cerca del sistema olfativo durante la inhalación y son más fáciles de absorber, aunque también se han realizado estudios que avalan el uso cutáneo ⁽¹⁰⁹⁾.

Previamente a la descripción de los AE con utilidad en las alteraciones del sueño, revisaremos brevemente los principios básicos generales de la aromaterapia, para entrar a continuación en la descripción de los AE empleados y la evidencia que existe sobre su eficacia y seguridad.

6.2.1. Principios básicos de aromaterapia

6.2.1.1. Aceites esenciales

Los AE son extraídos de ciertas plantas aromáticas, principalmente de las familias de las rutáceas, apiáceas, lamiáceas, cupresáceas o rosáceas, pero no exclusivamente. Los AE utilizados en aromaterapia se extraen de las partes de las plantas que los contienen mediante

destilación por arrastre de vapor de agua a baja presión, excepto en el caso de los AE de los cítricos (rutáceas) de los que se obtienen por expresión (también llamada escarificación) del pericarpio de la piel del cítrico. Este método extractivo consiste en escarificar la superficie de la cáscara para estimular la apertura de las células que contienen el AE y liberar su contenido, rociando seguidamente con agua para recoger el AE; se filtra la suspensión acuosa para eliminar los restos celulares y se centrifuga para separar la mezcla de AE y agua.

6.2.1.2. Caracterización de los AE.

La identificación precisa de los aceites esenciales (AE) exige una detallada especificación de la variedad de la planta de origen, la parte de la planta utilizada y, siempre que sea factible, el quimiotipo correspondiente. Así, no es suficiente con decir AE de naranja, ya que existen distintas variedades de una misma especie vegetal y una misma variedad puede tener distintos órganos productores de AE con distinta composición química. Así, de la flor del naranjo amargo (*Citrus × aurantium*, sinónimo: *C. aurantium* L. subsp. *amara* Engl.) se obtiene el "AE de azahar", de la corteza de sus frutos el conocido como "aceite esencial de naranjo amargo" y de la hoja del mismo, el AE de hoja de naranjo amargo conocido también como "petit grain"; los tres proceden del mismo árbol, pero difieren en su composición química. Asimismo, es importante la variedad, ya que del fruto del naranjo dulce *Citrus aurantium dulcis* (sinónimo *Citrus sinensis* L), se obtiene otro AE que también difiere en cuanto a composición, el "AE de naranjo dulce".

Por otra parte, dependiendo de las condiciones ambientales (sol, clima, suelo, altitud, etc.), la misma planta y variedad puede producir AE con predominio de unos u otros componentes químicos. Estas variaciones en la composición bioquímica de los AE es lo que se conoce como **quimiotipo** (QT).

6.2.2. AE con acción beneficiosa sobre los trastornos del sueño

Desde la antigüedad, la aromaterapia ha sido utilizada para aliviar los problemas del sueño, a través de la inhalación y el masaje.

6.2.2.1. AE utilizados por vía inhalatoria (olfatoria)

Las moléculas de los AE que alcanzan al sistema límbico del cerebro a través de las fosas nasales, afectan a los receptores GABA en el hipotálamo, cruciales para mantener el sueño.

Las formas de administración por vía inhalatoria u olfatoria son: la difusión atmosférica (vaporización mediante difusores o espray ambiental) y la inhalación directa.

- *Difusión atmosférica:* Consiste en la vaporización de AE puros (100% AE) mediante difusores eléctricos, difusores de vela, humidificadores, anillos para bombillas, etc. El aceite esencial se difunde en el ambiente y es respirado.
- *Vaporización mediante spray atomizador* (sin propelentes). En este caso, los AE se difunden en el ambiente mediante pulverización de una dilución en un vehículo adecuado, generalmente a base de aceites vegetales, para facilitar su difusión en el ambiente al ser pulverizados.
- *Inhalación directa:* Los aceites esenciales puros (100% AE) se vierten en un recipiente con agua caliente y se aspiran los vapores cubriendo la cabeza y el recipiente con una toalla. Se sugiere que es suficiente la adición al agua de 5 gotas del AE elegido. Alternativamente, se puede inhalar de forma directa de un pañuelo humedecido con un par de gotas de AE.

Los AE actúan sobre la corteza cerebral, el hipotálamo y el sistema límbico y hacen que el cerebro produzca neurotransmisores,

como serotonina y dopamina, neurohormonas y endorfinas, e influir en el sistema neuroendocrino y en la actividad neurofisiológica del cerebro, sistema nervioso simpático y parasimpático, producir cambios de biomarcadores, efectos psicológicos y de comportamiento, y modular las emociones, lo cual puede modificar las respuestas del sistema inmunitario ⁽¹¹⁰⁾. En los seres humanos, aproximadamente 300 genes están dedicados a detectar miles de moléculas aromáticas distintas a través de una amplia familia de receptores olfativos ⁽¹¹¹⁾. Según estudios neurobiológicos, el nervio olfatorio vincula el sistema olfativo con el sistema nervioso central, lo que permite el procesamiento de la información olfativa ⁽¹¹⁰⁾. Además, los AE llegan, a través de la nariz, a los bronquios, bronquiolos y alvéolos pulmonares; y a través del epitelio de los alvéolos pulmonares, al torrente sanguíneo (fig. 4). La red de interacciones entre los AE y los distintos sistemas del cuerpo humano favorecen el potencial terapéutico multifacético de estos compuestos. (Figura 4)

Un metanálisis de 34 estudios que utilizaron el modelo de efectos aleatorios, mostró que el uso de aromaterapia fue muy eficaz para mejorar los problemas como el insomnio, incluidos los efectos cuantitativos y cualitativos del sueño y que, además, fueron significativamente efectivos en disminuir el estrés, la depresión, la ansiedad y la fatiga. El método de inhalación de un solo aroma se reveló más efectivo que el método de inhalación de aromas mixtos y la inhalación de AE de lavanda fue la que mostró mayor eficacia ⁽¹¹¹⁾. Una revisión de estudios realizados en bebés y niños, puso de manifiesto que la aromaterapia aplicada en inhalación, masaje o baño con distintos AE (lavanda, naranja y rosa damascena) mejoraba en general el sueño de niños; el estudio hecho con bebés mostró que, los niños a los que se dio un baño aromatizado con AE de lavanda, pasaban más tiempo en sueño profundo y menos tiempo llorando antes de empezar a dormir que el grupo de baño sin aroma ⁽¹¹²⁾.

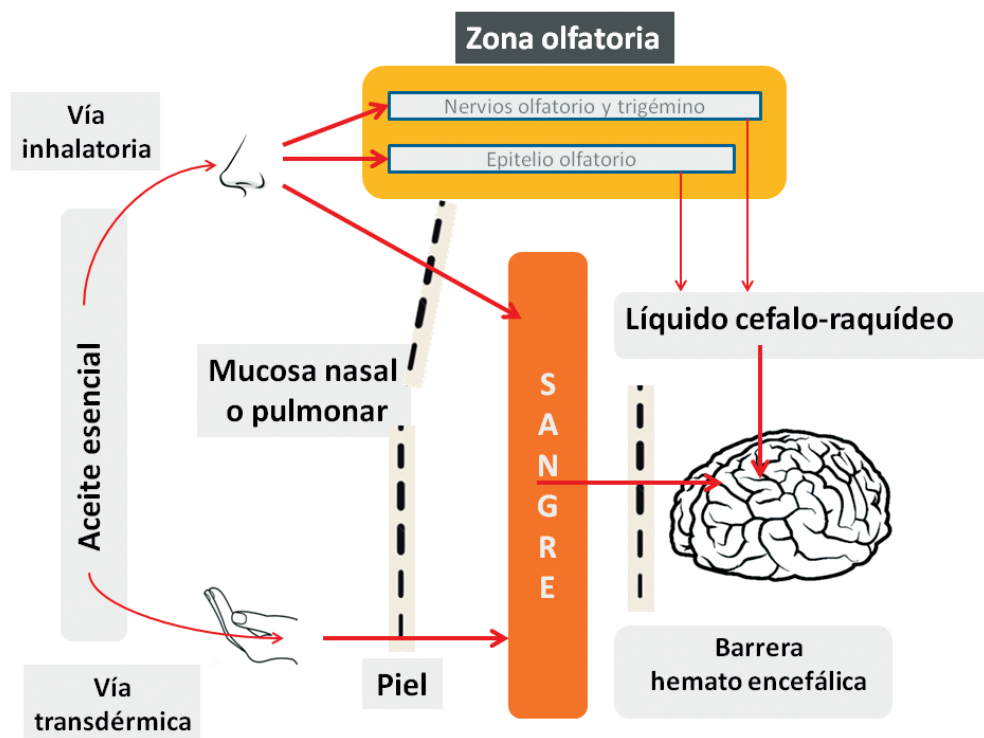


Fig.4. Mecanismo implicado en la actuación de los AE empleados en aromaterapia por vía inhalatoria y transdérmica.

Principales estudios

Los AE con acción beneficiosa sobre alteraciones del sueño con un mayor número de estudios, han sido los de lavanda, AE de azahar y AE de naranjo dulce y de naranjo amargo.

AE de lavanda (*Lavandula angustifolia* Miller)

Un estudio piloto en 9 participantes jóvenes y sanos, exploró el efecto del aroma de aceite esencial de lavanda sobre la calidad del sueño humano y el EEG del sueño en una configuración simple ciego. El aroma se liberó cuando los participantes estaban dormidos para minimizar la influencia de las expectativas psicológicas. Todos los participantes informaron una mejor calidad del sueño y más vigor durante el día después de exponerse al aroma de lavanda mientras dormían. Se observó que tras la liberación de aroma de lavanda, la onda alfa en la etapa de vigilia se redujo mientras que la onda delta en el sueño de ondas lentas

(SWS) aumentó y que el aceite de lavanda promovió la aparición de SWS⁽¹¹³⁾. También se ha probado el efecto del AE de lavanda en 47 pacientes oncológicas con trastornos moderados del sueño en combinación con un baño de pies, frente a placebo⁽¹¹⁴⁾.

También se ha evaluado el efecto de la inhalación de AE de *L. angustifolia* sobre el sueño en mujeres posmenopáusicas con insomnio, mostró una tendencia de mejora en la vigilia después del inicio del sueño y una mejora en el patrón general, la calidad y la eficiencia del sueño. El estudio, aleatorizado doble ciego, frente a placebo, incluyó 35 mujeres y duró 29 días. El seguimiento semanal y las instrucciones de higiene del sueño fueron esenciales para que ambos grupos (tratamiento y placebo) mostraran mejoras en casi todos los resultados, sin embargo, las participantes del grupo tratado con aromaterapia mostraron una disminución significativa en la latencia de inicio del sueño ($P = 0,001$), los niveles de depresión ($P = 0,025$), los sofocos ($P < 0,001$)

y los síntomas posmenopáusicos ($P < 0,001$) y, en los datos de polisomnografía, una mayor eficiencia del sueño ($P = 0,002$) en comparación con el valor inicial ⁽¹¹⁵⁾. Estos datos son indicativos del papel beneficioso que puede desempeñar la aromaterapia en el manejo del insomnio en mujeres que se encuentran en la etapa postmenopáusica.

AE de azahar (*Neroli aetheroleum*)

Se obtiene por destilación al vapor de las flores frescas de *Citrus aurantium* L ssp. *aurantium* L. Los principales componentes de este AE son: limoneno, linalol, nerol y antranilato de metilo. El AE de flor de naranjo se ha empleado tradicionalmente como sedante suave. Estudios en animales y pequeños estudios en humanos han revelado efectos sedantes, hipnóticos y ansiolíticos ⁽¹¹⁶⁾. Se ha informado que el linalol del *Citrus aurantium* ejerce efectos sedantes e hipnóticos ⁽¹¹⁷⁾.

En un ensayo aleatorio, controlado frente a placebo, se estudió el efecto del AE de azahar en 80 mujeres postmenopáusicas con trastornos del sueño. Los resultados mostraron, después de 4 semanas de intervención, una mejora significativa en la calidad del sueño en el grupo de tratado en comparación con el grupo de control ($P < 0,001$). En el grupo de intervención, todas las dimensiones del PSQI (Índice de calidad del sueño de Pittsburgh) mejoraron significativamente ($P < 0,001$) ⁽¹¹⁸⁾.

AE de naranja dulce (*Citrus sinensis* L. sinónimo *Citrus aurantium dulcis*) y de naranja amarga (*Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium*)

Estos AE se obtienen por expresión de la corteza de los respectivos frutos de naranjo dulce y naranjo amargo. Aunque el rendimiento y composición de estos aceites esenciales puede ser variable (dependiendo de la zona de origen, entre otros factores) y se han

identificado numerosos componentes volátiles, ambos se caracterizan porque el más abundante es el D-limoneno (más del 90 %) ^(119,120). En la medicina popular, ambos AE se han utilizado en aromaterapia para tratar el insomnio, ansiedad y estrés, entre otros trastornos de salud. Los ensayos preclínicos han mostrado los efectos ansiolíticos de estos AE; los realizados en humanos sugieren que producen efectos positivos contra la ansiedad en personas en condiciones de estrés, sanas o enfermas ⁽¹²¹⁾, lo que da plausibilidad a sus usos tradicionales.

Mezcla de AE de lavanda y limón (*L. angustifolia* y *C. limon*) en mujeres menopáusicas

Se evaluó el efecto de una mezcla de AE de lavanda y limón sobre el sueño y la calidad de vida en 57 mujeres menopáusicas con problemas para dormir en un ensayo no aleatorizado, controlado con placebo. El grupo de tratamiento ($n=27$) inhaló, antes de ir a dormir, el vapor de 200 ml de agua a la que se había añadido 2 gotas de lavanda y 2 gotas de limón; el grupo placebo ($n=30$) se procedió de la misma manera con el vapor de agua sola. La duración de la intervención fue de 30 días. Los resultados mostraron que, para el grupo de intervención, las puntuaciones medianas del índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) después de la administración de los AE fueron significativamente más bajas que las de antes de la administración ($p < 0,001$) y que las del grupo de placebo ($p < 0,001$). Asimismo, para el grupo de intervención, se encontró que las puntuaciones medias totales de cuestionario de calidad de vida específico de la menopausia (MENQOL) después de la administración de la aromaterapia, eran significativamente más bajas que las puntuaciones antes de la administración ($p < 0,001$) y que las puntuaciones del grupo de placebo ($p < 0,001$) ⁽¹²²⁾.

6.2.2.2. AE administrados por vía cutánea

La piel es un órgano permeable a ciertas sustancias, entre ellas los aceites esenciales. La liposolubilidad y el tamaño molecular de los componentes de los AE, facilitan su penetración en las capas cutáneas. Los AE pueden aplicarse mediante masajes o en baños, ya que ambas vías permiten su absorción y, en consecuencia, el aprovechamiento de sus propiedades terapéuticas.

Aplicación mediante masaje

El masaje aromaterapéutico se define como la manipulación de los tejidos blandos, utilizando AE diluidos en un vehículo graso como portador. Se sabe que el masaje, en sí mismo, desencadena reacciones neuroquímicas como relajación, mejora del sueño, tranquilidad, bienestar, disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria y restauración de la homeostasis ⁽¹²³⁾ y que los AE aplicados sobre la piel, se absorben transdérmicamente, llegan a las capas inferiores de la misma, son absorbidos y entran en la circulación sistémica ejerciendo su efecto. Después de su aplicación cutánea, los AE y sus componentes se metabolizan y excretan rápidamente, sin acumularse en el organismo ⁽¹²⁴⁾. Hay que tener en cuenta que cuando los AE se aplican mediante masaje, no solo actúan a nivel local, sino que también se inhalan, ya que se dispersan en el ambiente. Esta absorción

dual permite una acción combinada, tanto fisiológica como emocional, ampliando así su alcance terapéutico.

Los AE para masaje deben utilizarse incorporados a un vehículo adecuado. No deben aplicarse directamente sobre la piel, para evitar riesgos de irritación cutánea. Las diluciones más comunes son de un 2 a un 5% de AE o mezcla de AE en un vehículo adecuado, generalmente un aceite (almendras dulces, girasol, sésamo, oliva, etc.) o en una loción corporal base.

En el mercado, se encuentran disponibles productos en formato *roll-on* que contienen aceites esenciales (AE) diluidos en un vehículo especialmente formulado para masajes. Estos productos se aplican directamente sobre la piel mediante el masaje facilitado por el propio *roll-on*. Este método de aplicación ofrece una conveniente y precisa administración de los aceites esenciales, aprovechando las propiedades terapéuticas de los mismos en combinación con la acción benefactora del masaje

También se comercializan productos en *roll-on* que contienen AE diluidos en un vehículo especial para masaje. Se utilizan directamente sobre la piel efectuando masaje con el propio *roll-on*.

Principales estudios

Los principales estudios realizados con AE administrados por vía inhalatoria o transdérmica se exponen en la tabla 9.

Tabla 9. Principales estudios de AE administrados por vía inhalatoria o cutánea en las alteraciones del sueño.

Autor	Tipo de estudio, y duración	Población Estudiada	AE estudiados	Vía	Resultados/ conclusiones
Revisiones y Metanálisis					
Song et al., 2021 ⁽¹⁰⁸⁾	Metanálisis 19 estudios, con y sin control.	Pacientes, sanos y diversas condiciones de salud, incluyendo embarazadas (N = 1346)	Lavanda, romero, cáscara de naranja, árbol de té, menta y diferentes mezclas	Inhalatoria, masaje, oral	Mejora significativa PSQI Se necesitarían estudios a gran escala para validar estos resultados y ayudar a la aplicación clínica de la aromaterapia en el futuro.
Cheong et al., 2021 ⁽¹¹¹⁾	Revisión sistemática y metanálisis 34 estudios	Adultos (20 a 60 años) (N = 1932)	Lavanda, romero, rosa damascena, mezclas	Inhalatoria	Mejora del insomnio cualitativa y cuantitativamente ↓ estrés y depresión, ↓ ansiedad y fatiga. El AE de lavanda se mostró como el más efectivo.
Shahidi et al., 2019 ⁽¹¹²⁾	Revisión sistemática (4 estudios hasta 2019)	Bebés y niños (N = 132)	Lavanda, naranja y rosa damascena	Inhalatoria, masaje o baño	Mejora general del sueño de los niños Bebés → baño aromático con AE de lavanda vs baño sin aroma → ↑ tiempo en sueño profundo + ↓ tiempo llorando antes de empezar a dormir.
Mannucci et al., 2018 ⁽¹²²⁾	Revisión (8 estudios preclínicos y 9 e. clínicos de 2000 a 2018)	Adultos y 1 estudio en niños (6 a 10 años) (N = 504) - 5 estudios (N= 377) AE naranja - 2 estudios (N=87) Neroli - estudio (N=40) AE naranja dulce	Naranja (<i>Citrus aurantium</i>), azahar (<i>Neroli</i>), naranja dulce (<i>Citrus sinensis</i>)	Inhalación	Los resultados de los estudios preclínicos y clínicos, sugieren que los AE de <i>Citrus aurantium</i> o <i>C. sinensis</i> , utilizados por inhalación, producen efectos positivos contra la ansiedad, en pacientes con estrés. Los resultados se ven afectados por la escasa precisión y metodología de los ensayos. Son necesarios más estudios de buen diseño y metodología.
Estudios clínicos revisados					
Ko et al., 2021 ⁽¹¹³⁾	Piloto. Intervención vs el propio paciente antes de la intervención. 2 noches	9 voluntarios jóvenes y sanos (hombres y mujeres)	Lavanda (<i>L. angustifolia</i> Miller)	Inhalación mientras dormían	↑ calidad del sueño ↑ vigor durante el día. En general, los resultados mostraron que la inhalación de AE de lavanda se puede emplear para promover la calidad del sueño tanto subjetiva como objetiva en personas sanas.
ahin et al., 2023 ⁽¹¹⁴⁾	ECA, 3 brazos. 14 días	45 pacientes oncológicos en tratamiento paliativo.	Lavanda	Inhalación	El tamaño del efecto de un tratamiento (antes de acostarse) de la combinación de remojo de pies (20') y terapia de inhalación de AE de lavanda (5') sobre la gravedad del insomnio, fue moderadamente mayor que con el simple remojo de pies o la terapia de inhalación de aceite de lavanda únicamente.
Dos Reis Lucena et al., 2021 ⁽¹¹⁵⁾	ECA 29 días	35 mujeres post-menopáusicas	Lavanda	Inhalación	Grupo tratado vs placebo y valor inicial de los parámetros considerados: ↓ significativa en la latencia de inicio del sueño (P = 0,001) ↓ niveles de depresión (P = 0,025) ↓ síntomas posmenopáusicos (P < 0,001) En polisomnografía: ↑ eficiencia del sueño (P = 0,002) en comparación con el valor inicial y el placebo

(Cont.)

Autor	Tipo de estudio, y duración	Población Estudiada	AE estudiados	Vía	Resultados/ conclusiones
Estudios clínicos revisados					
Akgun et al., 2021 ⁽¹²⁴⁾	Estudio semi-experimental: una prueba previa y posterior para determinar el efecto. 2 semanas	15 personas mayores (residentes)	Lavanda	Masaje	La aplicación de un masaje de aromaterapia con AE de lavanda en aceite de almendras dulces durante 20 minutos, 3 veces por semana, durante dos semanas: ↑ calidad del sueño ↓ somnolencia diurna.
Arbianingsih et al., 2020 ⁽¹²⁵⁾	Método de pre-experimento con enfoque pretest-postest de un solo grupo.	13 bebés, de entre 6 y 12 meses.	Lavanda	Masaje	Recolección de datos de las madres mediante SDSC. Masaje de 30' ↓ alteraciones del sueño en los bebés, especialmente en la dimensión de inicio y mantenimiento, los trastornos de la somnolencia y la interrupción de la vigilia en la dimensión de transición del sueño (p < 0,001)
Waluyo et al., 2019 ⁽¹²⁶⁾	Diseño cuasi experimental. Método de prueba previa y posterior sin grupo de control.	15 pacientes con distintos tipos de cáncer	Lavanda	Masaje	La puntuación media del PSQI pasó de 11.73 antes del masaje de aromaterapia a 6,13 tras el masaje. La del ↓ PSQI promedio mostró: ↑ calidad de sueño de pacientes con cáncer después del masaje de aromaterapia con AE de lavanda.
Abbaspoor et al., 2022 ⁽¹¹⁸⁾	ECA 4 semanas	80 mujeres postmenopáusicas	Azahar (Neroli) (<i>Citrus aurantium</i> flores)	Inhalación	En el grupo de intervención, todas las dimensiones del PSQI mejoraron significativamente (P<0,001)
Gürler et al., 2020 ⁽¹²²⁾	Estudio "cuasi-experimental" con grupos de control de placebo antes y después de la prueba. 30 días	57 mujeres en etapa menopáusica	Mezcla de AE de lavanda y limón (<i>L. angustifolia</i> y <i>C. limon</i>)	Inhalación	Las puntuaciones del PSQI tras la administración de los AE fueron significativamente más bajas que las de antes de la administración (p <0,001) y que las del grupo placebo (p <0,001). Cuestionario MENQOL: Tras administración de la aromaterapia fueron las puntuaciones fueron significativamente más bajas que las de antes de la administración (p <0,001) y que las del grupo de placebo (p <0,001).
Chang et al., 2017 ⁽¹²⁷⁾	ECA controlado y aleatorizado. 4 semanas.	50 enfermeras con turnos nocturnos rotativos mensuales	Mejorana (<i>Origanum marjorana</i>)	Masaje	Grupo tratado: ↓ significativa en la calidad subjetiva del sueño (P = 0,001) ↓ alteraciones del sueño (P = 0,003) ↓ disfunción diurna (P <0,001) Se mostraron mejoras significativas de la calidad del sueño, tanto en la puntuación PSQI como en la calidad subjetiva del sueño de las enfermeras que recibieron el masaje respecto a las que no lo recibieron.
Darsareh et al., 2012 ⁽¹²⁸⁾	Estudio aleatorizado controlado con placebo. 4 semanas	90 mujeres postmenopáusicas Grupo tratado con aromaterapia (n=30) Grupo placebo solo Vehículo (n=30) Grupo control sin masaje (n=30)	Mezcla de AE de: lavanda (<i>L. angustifolia</i> , geranio rosa (<i>Pelargonium graveolens</i>), rosa (<i>Rosa damascena</i>) y romero (<i>Rosmarinus off.</i>) (en proporción 4:2:1:1)	Masaje	↓ puntuación en la escala MENQOL en Grupo tratado y grupo placebo respecto al grupo control (sin masaje) (P < 0,001). Estos datos son indicativos del efecto positivo de un masaje según la escala MENQOL. ↓ significativa de la puntuación en grupo tratado vs grupo placebo (P < 0,001)

Tabla 9. SDSC: Sleep Disturbances Scale in Children; PSQI; Índice de calidad de sueño de Pittsburgh; MENQOL: cuestionario de calidad de vida específico de la menopausia.

Otras técnicas cutáneas: Baño con AE

Si bien no se han encontrado estudios de la aplicación mediante baño de AE que permitan valorar la mayor efectividad frente a un baño corriente, su uso tradicional está muy extendido, siendo muy apreciado por sus efectos relajantes. La técnica generalmente utilizada consiste en la adición del 3 al 5% de AE en un gel de baño no perfumado o un jabón líquido suave. Si no quiere utilizarse jabón, puede añadirse el AE en un vaso de leche y dispersarlo en la bañera.

Aunque la literatura publicada en relación a los efectos de la aromaterapia en los trastornos del sueño tiene limitaciones, varios estudios y revisiones muestran que su uso puede ser eficaz para mejorar los problemas de insomnio, tanto en lo que se refiere a la inducción del sueño como sobre los efectos cuantitativos y cualitativos del mismo, disminuyendo el estrés y la ansiedad, corroborando así su reconocido uso tradicional.

Los métodos de inhalación y masaje son los que han sido objeto de más ensayos y el de inhalación parece, en general, el más efectivo. Los AE más estudiados con acción beneficiosa sobre el sueño son los de lavanda, azahar, y los de naranja amarga y dulce. Algunos de estos estudios se han realizado específicamente con mujeres en menopausia y/o postmenopausia, resultando en efectos significativos de mejora de los parámetros del sueño, por lo que la aromaterapia podría ser una opción a considerar, ya como único tratamiento o como coadyuvante. Se puede concluir por tanto que la aromaterapia tiene un efecto significativo en la mejora de la calidad del sueño y podría considerarse como una de las opciones de tratamiento para el insomnio, presentándose como una alternativa terapéutica con enfoques holísticos y personalizados. Sería interesante formular guías pertinentes para facilitar su aplicación.

6.3. Melatonina

La melatonina es una hormona sintetizada por la glándula pineal pero también en otros órganos como la retina, médula ósea, piel, células del tracto gastrointestinal productoras de serotonina, cerebelo y sistema inmunitario. Su producción sufre cambios a lo largo de la vida comenzando a los 3-4 años hasta un máximo entre los 8-10 años. En la pubertad sufre una brusca reducción en su síntesis y a partir de los 40-45 años disminuye paulatinamente de tal forma que a partir de los 70 años los niveles son inferiores al 10 % de los de la infancia. Además de la edad se ve influenciada por otros factores como la exposición a la luz dependiendo de la intensidad, duración y hora a la que se realice.

Su producción también se encuentra influenciada por otros factores como la estación del año, ciclo menstrual, estrés o ejercicio, tiempo diario de exposición al sol, algunos fármacos como las benzodiazepinas e incluso algunas patologías como la cirrosis hepática.

Se sintetiza de manera fisiológica a partir del triptófano sanguíneo que, mediante hidroxilación y descarboxilación, se transforma en serotonina y, por acción enzimática, esta se convierte en melatonina. El ciclo de síntesis comienza al anochecer, al disminuir la luz ambiental. El punto de inicio de esta síntesis se denomina "dim light melatonin onset" (DLMO), generalmente entre las 20-22 horas en función de la estación del año, alcanzando su concentración máxima en las primeras horas de la madrugada, aproximadamente entre la medianoche y las 2-3 horas. A partir de este punto, su producción disminuye gradualmente, manteniéndose en niveles bajos durante las horas diurnas, cuando la exposición a la luz predomina. Este rítmico proceso refleja la influencia directa de los ciclos de luz y oscuridad en la regulación circadiana de la síntesis de melatonina.

La melatonina también se puede aportar de forma exógena a través de la dieta; se

encuentra en alta concentración en arroz, cerezas, leche, nueces o cerveza entre otros, o sintetizada a partir del triptófano. Tras su administración, su biodisponibilidad es baja y se metaboliza rápidamente a nivel hepático para ser eliminada por orina. Es interesante el conocimiento de la vida media, variable según la preparación, siendo de 3,5-4 horas en las formas de liberación inmediata, extendiéndose a 8-10 horas en las de liberación prolongada. En las formas de liberación inmediata se alcanza el pico máximo a los 40 minutos de su ingesta, aumentado a 90-210 minutos en las de liberación prolongada ⁽¹²⁹⁾.

La melatonina resincroniza el ritmo circadiano y regula los ciclos vigilia-sueño. Ejerce esta estimulación del sueño al unirse a los receptores MT₁, MT₂, MT₃ que están implicados en ello. Su administración exógena antes o después del pico máximo fisiológico puede retrasar o adelantar el ritmo circadiano de secreción, permitiendo ajustes en el ciclo del sueño. Dosis altas de melatonina pueden generar desensibilización de los receptores, reduciendo su respuesta y, en consecuencia, disminuyendo su eficacia.

Los principales ECAs, cuyo objetivo ha sido el establecimiento del efecto de la melatonina sobre el sueño, se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. ECAs relativos al efecto de la melatonina en las alteraciones del sueño.

Autor	n	Grupos	Dosis	Duración	Resultados
Wade et al., 2007 ⁽¹³⁰⁾	354 personas entre 55 y 80 años	177 melatonina 177 placebo	2 mg melatonina liberación prolongada administrados 2 h antes de acostarse	3 semanas	↑ calidad del sueño y el estado de alerta matutino ↓ tiempo de latencia en la misma medida que los fármacos habituales. PSQI
Choi et a., 2022 ⁽¹³¹⁾	24 ECA en pacientes con insomnio crónico	Melatonina vs placebo u otros hipnóticos	Dosis próximas a 2 mg melatonina liberación prolongada		Eficaz en niños y adolescentes se necesitan más estudios para establecer la eficacia por grupos de edad
Ahn et al., 2020 ⁽¹³²⁾	34 pacientes con enfermedad de Parkinson entre 55 y 80 años	17 melatonina 17 placebo	2 mg melatonina liberación prolongada administrados 1 h antes de acostarse	4 semanas	↑ calidad del sueño especialmente la calidad subjetiva ↓ latencia y alteraciones del sueño PSQI
Li et al., 2019 ⁽¹³³⁾	7 ECA, 205 adultos con trastornos secundarios del sueño	Melatonina vs placebo	3-6 mg de melatonina siendo el más habitual 5 mg	3-9 días	↓ tiempo de latencia ↑ tiempo total de sueño
Yi et al., 2021 ⁽¹³⁴⁾	8 ECA (n=805) mujeres menopáusicas	Melatonina vs placebo	1-5 mg de melatonina	3-12 meses	La melatonina no produjo beneficios en la calidad del sueño. Se necesitan más estudios para validar las conclusiones

Tabla 10. PSQI. Índice de Pittsburgh sobre la calidad del sueño.

Además, se ha observado que ejerce influencia en diversos sistemas fisiológicos, sobre los centros termorreguladores, cardiovasculares, regulación de la reproducción y la madurez sexual, efectos antioxidantes y antiinflamatorios; también se ha relacionado con actividad oncostática e inmunoestimulante.

Indicaciones

Tratamiento a corto plazo del insomnio primario y los trastornos asociados al desfase horario. Teniendo en cuenta el descenso en su producción a partir de los 40-45 años, se encuentra especialmente indicada en pacientes con alteraciones del sueño que han alcanzado este rango de edad, así como en la población adulta. ⁽¹³⁵⁾

Se suelen utilizar las formas de liberación inmediata cuando el problema está en la conciliación o inicio del sueño y las de liberación prolongada cuando predominan los despertares nocturnos.

Posología

En España se comercializan como complementos alimenticios distintos productos que contienen melatonina por debajo de 2 mg; a partir de esta dosis, se considera medicamento de prescripción, existiendo una presentación en el mercado con dosis de 5 mg para el jet-lag en población adulta ⁽¹³⁶⁾. Se utiliza una vez al día 30 minutos antes de acostarse. El aumento de dosis retrasa el pico máximo, lo que hace que se deba retrasar su administración respecto a la hora de acostarse.

Interacciones

Su metabolismo hepático está mediado por el citocromo P450, por lo que inductores

enzimáticos como la carbamazepina, rifampicina o tabaco disminuyen la biodisponibilidad de la melatonina, mientras que inhibidores como quinolonas, fluvoxamina, estrógenos o cafeína la aumentan. El alcohol, al alterar el sueño, disminuye su efectividad. Puede aumentar la acción anticoagulante de warfarina y los de acción directa

No se han descrito contraindicaciones

Precauciones

Puede causar somnolencia lo que se debe tener en cuenta a la hora de conducir o manejar maquinaria peligrosa. Por falta de datos clínicos no se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia, en inmunodeprimidos, insuficiencia hepática, afecciones cardiovasculares o medicación antihipertensiva concomitante.

El buen perfil de seguridad y los efectos positivos observados en los ECAs en los que se evaluó la actuación de la melatonina sobre el sueño, permiten considerarla como una buena opción en pacientes con sueño de mala calidad.

6.4. Combinaciones de distintos productos naturales

Además de los productos naturales contemplados hasta el momento, se dispone de otras especies medicinales que si bien, en la mayoría de los casos, su indicación principal no corresponde al tratamiento de alteraciones del sueño, son susceptibles de ser empleadas, generalmente en combinación con los preparados mencionados con anterioridad, con el fin de mejorar estados relacionados con la calidad y la cantidad del sueño.

6.4.1. Lúpulo

La parte activa es la inflorescencia femenina (estróbilos o conos) de *Humulus lupulus*. Tradicionalmente se ha utilizado para favorecer el sueño y tanto las monografías de ESCOP como de la EMA, aceptan su uso como sedante⁽¹³⁷⁾.

Los compuestos amargos parecen ser los responsables de sus efectos sedantes, en particular la fracción que contiene α -ácidos (humulona y sus análogos), prolongando el tiempo de sueño inducido por pentobarbital.^(138, 139)

Actuaría a través de un mecanismo central ligado a adenosina, mostrando una actividad

moduladora en el receptor GABA_A no mediada por una interacción con los receptores de benzodiazepinas⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾. También se ha apuntado a una posible reducción de la degradación de la melatonina por CYP1A2, y a su facilidad para unirse a receptores serotoninérgicos 5-HT₆ y receptores melatoninérgicos ML1 relacionados con alteraciones del sueño y la regulación del ritmo circadiano^(143,144).

La mayoría de los estudios se han realizado utilizando preparaciones que contenían una combinación de lúpulo y otras plantas sedantes, siendo las más frecuentes las realizadas con extractos de valeriana y lúpulo en distintas proporciones.

Tabla 11. ECAs de combinaciones de lúpulo con otros componentes

Autores	Diseño	n	Intervención/ Seguimiento	Dosis	Resultados
Morin et al., 2005 ⁽¹⁴⁵⁾	ECA doble ciego vs placebo multicéntrico, grupos paralelos	184	4 semanas	2 cápsulas por la noche G1: V + L (valeriana, lúpulo) G2: Placebo G3: Difenhidramina 25 mg (14 días) + placebo (14 días)	↑ calidad del sueño. Ligero efecto hipnótico. Resultados comparables en ambos compuestos activos (ISI, CGI, BDI, SF-36)
Koetter et al., 2007 ⁽¹⁴⁶⁾	ECA doble ciego, vs placebo	30	4 semanas	1 capsula por la noche. G1: placebo G2: E. de valeriana G3: E. de lúpulo y valeriana	↑ calidad del sueño ↓ periodo de latencia.
Maroo et al., 2013 ⁽¹⁴⁷⁾	ECA prospectivo, grupos paralelos, doble ciego	91	2 semanas	G1: NSF-3: 1 tableta/día (valeriana, pasiflora y lúpulo) G2: Zolpidem	Alternativa efectiva y segura al zolpidem (ISI, ESS)
Palmieri et al., 2017 ⁽¹⁴⁸⁾	ECA simple ciego vs placebo	120	20 días	2 cápsulas/día G1: Vagonotte (Valeriana, lúpulo, ziziphus) G2: Placebo	↑ todos los parámetros del sueño (Cuestionario de autoevaluación)
Scholey et al., 2017 ⁽¹⁴⁹⁾	ECA vs placebo Ensayo de fase III	171	2 semanas	2 capsulas/día LZComplex3 (lactium, Zizyphus, lúpulo, Mg, and Vit. B6) G2: Placebo	↑ calidad del sueño (PSQI, LSEQ, ESS, ISI, CSD)
Kyrou et al., 2017 ⁽¹⁵⁰⁾	ECA cruzado vs placebo	36	2 periodos de intervención de 4 semanas separados por un lavado de 2 semanas.	2 cápsulas de 0,2 gr/ día.	↑ calidad del sueño ↓ ansiedad. (DASS-21)
Kolobaric et al., 2023 ⁽¹⁵¹⁾	ECA vs placebo	620	4 semanas	1-4 capsulas/día Formula A (CBD, CBN, THC, teanina, lúpulo, valeriana)	↑ calidad del sueño ↓ ansiedad ↓ estrés ↑ bienestar general. (PROMIS Sleep Disturbance 8ª, PROMIS Anxiety 4ª, PROMIS Stress 4a,

Tabla 11. ISI: Índice de severidad del insomnio; LSEQ: Cuestionario de evaluación del sueño de Leeds; VAS: Escala análoga visual; PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburgh; CGI: Impresión clínica global; SF-36: Encuesta de salud de formato breve; ESS: Escala de somnolencia de Epworth; CSD: Consenso de diario de sueño; SF-B:Diario de sueño; DASS-21: Escala de depresión, ansiedad y estrés; PROMIS: Sistema de medición de resultados informados por el paciente; CBD: cannabidiol; CBN: cannabinoil; THC: tetrahidrocanabinoil

Diversos estudios en los que se ha empleado el lúpulo para tratar el síndrome climatérico, muestran una mejoría en la calidad del sueño de estas mujeres.

No se han descrito efectos secundarios relacionados con el uso interno del lúpulo.

La dosis podríamos establecerla en 0,5-2 gramos de planta seca o su equivalente ⁽¹³⁷⁾.

Los preparados de lúpulo han mostrado un buen comportamiento sobre la calidad del sueño, a lo que se añade su buen perfil de seguridad junto a su efecto positivo en la reacción vasomotora

6.4.2. Cimicifuga

La *Cimicifuga racemosa/Actaea racemosa* (CR) es el producto natural más empleado en Europa para tratar los síntomas de la menopausia como alternativa a la terapia hormonal, cuyo beneficio se obtiene de una acción no estrogénica; su efecto sobre muchos de los síntomas climatéricos ya ha sido demostrado durante décadas, entre ellos, los trastornos del sueño. Esta planta, originaria de América del Norte y del Este, presenta en su raíz y rizoma más de 50 componentes responsables de su acción beneficiosa, entre los cuales destacan los glucósidos triterpénicos, ácidos fenólicos y N ω-metilserotonina ⁽¹⁵²⁾. Su mecanismo de acción transcurre a través de la actuación de diversos componentes de CR sobre distintos NT, tales como la serotonina, la dopamina y la noradrenalina, implicados en la aparición y severidad de la reacción vasomotora así como en la regulación del sueño ^(153,154).

Las dosis recomendadas por la ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) son de 40-140 mg al día, por vía oral, tanto de extracto isopropanólico normalizado (iCR), como de extracto alcohólico normalizado (eCR) o preparaciones equivalentes repartidas en dos tomas.

Los preparados de CR son muy bien tolerados y tan sólo se suelen asociar a molestias gastrointestinales leves como gastritis, dispepsia, náuseas o vómitos. Los casos de hepatotoxicidad descritos en los primeros estudios se han visto ligados a adulterantes, impurezas u otras especies de cimicifuga en los productos de CR, tratándose por tanto de un problema de calidad y no de los preparados de iCR normalizados en cuanto a su contenido en componentes activos ^(155,156).

La mayoría de los estudios realizados con CR existentes en la literatura abordan el problema de las alteraciones del sueño como objetivo secundario. Estos estudios han demostrado como la administración durante al menos 3 meses de CR mejora la calidad del sueño en mujeres postmenopáusicas, especialmente en los primeros años tras la menopausia. Sin embargo, estos estudios están basados en mediciones subjetivas obtenidas a través de cuestionarios como son un diario de recogida de despertares nocturnos, la puntuación en la Escala de Calificación de la Menopausia (MRS) y el índice de Kupperman (KMI) ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. Otro estudio no encontró mejoría (PSQI) tras 12 meses de administración de CR, si bien en este caso las pacientes seleccionadas presentaban síntomas vasomotores (SVM) de intensidad moderada o grave ⁽¹⁶⁰⁾.

Tabla 12. ECAs en los que se comparó el uso de CR vs placebo en mujeres postmenopáusicas con o sin síntomas menopáusicos y que han demostrado una mejoría subjetiva del sueño.

Estudio	Población/grupos	Dosis y tiempo de administración	Evaluación
Osmer et al., 2005 ⁽¹⁵⁷⁾	153 iCR vs 151 placebo	40 mg durante 3 meses	↓ MRS
Wuttke et al., 2006 ⁽¹⁵⁸⁾	20 eCR vs 22 CE vs 20 placebo	40 mg durante 3 meses	↓ MRS, diario de despertares nocturnos
Bai et al., 2007 ⁽¹⁵⁹⁾	122 iCR vs 122 Tibolona	40 mg durante 3 meses	↓ IK

Tabla 12. iCR: extracto isopropanólico de CR; eCR: extracto etanólico de CR; MRS: Menopause Rating Scale; IK: índice de Kupperman

Hasta la fecha tan sólo existe un ECA, doble ciego y controlado con placebo que estudia de forma objetiva el efecto de la CR sobre los trastornos del sueño. En dicho estudio se incluye un total de 48 mujeres entre los 45 y los 60 años con síntomas de insomnio (dificultades para conciliar o mantener el sueño o descanso no reparador de al menos un mes de evolución sin historia previa de trastornos del sueño de forma previa a la transición menopáusica) que son aleatorizadas a recibir durante 6 meses 20 mg diarios de iCR (2,5 mg de extracto isopropanólico) o placebo. Como método objetivo de medición emplea la polisomnografía (PSG), la cual ha demostrado a través de varios estudios como los trastornos del sueño relacionados con la menopausia se asocian a una disminución de la fase REM, aumento de despertares, menor eficiencia del sueño (SE) y una mayor duración del sueño de onda lenta. Tras la aplicación de la PSG se objetivó como las pacientes tratadas con placebo no presentaron ninguna diferencia en los parámetros estudiados en la PSG, mientras que en el grupo tratado con CR la eficiencia del sueño se incrementó y disminuyeron los despertares nocturnos, así como el tiempo que permanecían despiertas justo después del inicio del sueño (WASO: *wake after sleep onset*). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (SE: $r=0.391$, $p=0.010$; WASO: $r=0.585$, $p=0.009$). La proporción de mujeres con baja SE disminuyó desde un 70% a un 50% mientras

que WASO disminuyó un 15.8%. Además, también se empleó una escala subjetiva (PSQI), cuya puntuación disminuyó en el grupo tratado con CR (lo cual se traduce en una mejoría de la calidad del sueño con una $r=0,601$ y una $p=0,001$). También se pudo observar un descenso respecto al grupo placebo, aunque este efecto fue moderado ($r=0,301$, $p=0,051$)¹⁶⁰. (Tabla 13)

En definitiva, este estudio ha demostrado de forma objetiva que la administración oral de CR durante al menos 6 meses es efectiva en la mejoría del sueño, aumentando la eficiencia del mismo y disminuyendo el número y tiempo de despertares nocturnos en las mujeres durante los primeros años de la menopausia. Por otro lado, y al igual que el resto de estudios, también ha demostrado como la CR produce una mejora subjetiva en la percepción de la calidad del sueño.

En la actualidad, ningún organismo oficial, salvo la ESCOP, recoge la indicación de la CR en los trastornos del sueño en la mujer menopáusica. Sin embargo, toda la evidencia aportada apoya el empleo de la CR como alternativa natural para el tratamiento de las alteraciones del sueño en los primeros años de la menopausia, a pesar de que se precisen en esta área más estudios que aporten datos objetivos.

Tabla 13. Estudio aleatorizado doble ciego que compara el uso de iCR vs placebo en mujeres con alteraciones del sueño.

Autor	Población/grupos	Dosis y tiempo de administración	Evaluación
Jiang et al., 2015 ⁽¹⁶¹⁾	20 iCR vs 22 placebo	20 mg durante 6 meses	PSG PSQI

Tabla 13. PSG: polisomnografía; PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburgh

6.4.3. Salvia

Las hojas de salvia (*Salvia officinalis* L.) han sido utilizadas desde antiguo con fines medicinales (diurético, hemostático, aumento de la fertilidad, etc.), siendo consideradas como una panacea. Su nombre deriva del latín *salvare* (ser salvado) debido a sus cualidades curativas.

En su composición destaca la presencia de AE que contiene abundantes monoterpenos (limoneno, linalol, acetato de linalilo, terpinen-4-ol, *p*-cimen-8-ol, tuyona, alcanfor, entre otros) y sesquiterpenos (α -humuleno, δ -cadineno, óxido de cariofileno, felandrenos α y β , humuleno, cariofileno). La monografía de *Salvia officinalis* L. (ESCOP) ⁽¹⁶²⁾ indica que las hojas desecadas de salvia deben contener como mínimo un 1,5% v/m de AE. Las hojas de salvia contienen también abundantes diterpenos (ácido carnósico, carnosol, rosmadial, rosmanol) y polifenoles, tales como ácidos fenólicos (rosmarínico, cafeico, clorogénico, ferúlico, etc.), flavonoides (1,3%) (luteolina, apigenina, genkwanina, hispidulina, etc.) y sus glucósidos.

La *Salvia officinalis* ha demostrado efectividad para el alivio de la sintomatología menopáusica, no solo para la de índole vegetativa (bochornos y sudoración) ⁽¹⁶³⁾, sino también para otros problemas como el humor depresivo, el cansancio o la disminución de la capacidad de concentración que forman parte del cortejo sintomático en muchos casos. Es además astringente e inhibidora de la sudoración.

Y, aunque las evidencias son todavía limitadas, también parece mejorar la calidad del sueño en estas pacientes: un ECA sobre 66 pacientes a las que se administraron 100 mg/día de extracto de *S. officinalis* (SO) o placebo durante 3 meses, encontró una disminución de 3,8 unidades en la escala *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) en el grupo tratado, estadísticamente significativa ($p < 0,05$) ⁽¹⁶⁴⁾. Otro ECA sobre 80 pacientes aleatorizadas a 280 mg de extracto de SO o placebo durante 4 semanas encontró una diferencia relevante en cuanto a la calidad del sueño en el *Sleep Questionnaire S/FBR* ($p < 0,05$) respecto al grupo placebo, pudiendo objetivar además una reducción en el voltaje de las ondas beta-2 del electroencefalograma durante el sueño en el grupo tratado, lo que indicaría una reducción del estrés y por consiguiente menos despertares y, correlativamente, una mejor calidad del sueño ⁽¹⁶⁵⁾. Por su parte, otro estudio reciente enroló a 42 pacientes que roncaban crónicamente de ambos sexos que recibieron tratamiento con un preparado fermentado de SO a razón de 450 mg/día o placebo durante 1 mes, al término del cual la puntuación del PSQI se redujo en un 29%. También encontraron una mejoría en cuanto a los ronquidos, expresión de una hipotonía muscular del paladar blando, que mejoró con el tratamiento. Y finalmente, 30 minutos tras la administración del extracto, la frecuencia de ondas alfa (asociadas a estados de relajación mental) en el EEG se incrementó en un 55 %, lo que traduciría un estado de menor ansiedad y estrés ⁽¹⁶⁶⁾.

Tabla 14. ECAs de *S. officinalis* en alteraciones del sueño

Autor/año	Ensayo	n	Dosis	Duración	Resultados
Zeidabadi et al., 2020 ⁽¹⁶⁴⁾	ECA	66	100 mg ext ^o /día	3 meses	↓ PSQI $p < 0,05$
Wilfried et al., 2021 ⁽¹⁶⁵⁾	ECA	80	280 mg ext ^o día	4 semanas	↓ SQS/FBR $p < 0,05$ ↑ calidad sueño ↓ ondas β -2
Ikeda& Nasu, 2022 ⁽¹⁶⁶⁾	ECA	42	450 mg/día hojas fermentadas	1 mes	↓ PSQI 29% Mejoría en ronquidos ↑ 55% ondas α a los 30 min. de la administración

Tabla 14. PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; SQS/FBR: Sleep Questionnaire S/FBR

Los preparados de salvia pueden ser recomendadas en el tratamiento de alteraciones del sueño por su efecto positivo en la calidad del mismo, principalmente en las mujeres en la peri y postmenopausia que presentan sintomatología vasomotora.

6.4.4. Extracto citoplasmático purificado de polen

En terapéutica se emplean en el tratamiento de la reacción vasomotora los extractos citoplasmáticos de distintos pólenes [*Secale cereale* (centeno), *Zea mays* (maíz), *Dactylis glomerata* (gallo, pasto ovillo) y *Pinus sylvestris* (pino)], obtenidos a través de un proceso en el que se destruye la exina, eliminándose así los componentes alergénicos de naturaleza proteica de la cubierta de los pólenes. Junto con el extracto de los pistilos del maíz constituyen el PI-82®. Los extractos elaborados exclusivamente a partir de los pólenes de centeno, maíz y pino constituyen el GC-FEM®. El sumatorio de PI-82® y GC-FEM® es conocido como PEP®. Los extractos citoplasmáticos purificados de polen (ECP) se caracterizan por la presencia de péptidos de alto valor biológico, cofactores enzimáticos, vitaminas del complejo B, ácidos grasos poliinsaturados, antioxidantes como el selenio y la enzima SOD (superóxido dismutasa), metil serotonina y triptófano. Los ECP se estandarizan en función de su contenido en amino ácidos presentes en cada extracto (66g/kg en PI-82 y 53 g/kg en GC-Fem). En cuanto a la posible presencia de fitoestrógenos en los ECP, los análisis realizados mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), demuestran la ausencia en los mismos de genisteína, formononetina y biochanina A, con concentraciones ínfimas y sub-efectivas de daidzeína. No se ha detectado actividad estrogénica ni uterotrófica ⁽¹⁶⁷⁾.

En distintos ensayos clínicos, en los que participaron mujeres peri- y postmenopáusicas

con sintomatología vasomotora, se ha podido establecer la actuación de los ECP tanto sobre el número e intensidad de los sofocos como sobre la sudoración nocturna, con mejoría del índice de Kupperman.

Estos efectos positivos sobre la RVM no cursan a través de la interacción con los receptores estrogénicos, tal y como ha sido demostrado en numerosos estudios *in vitro* e *in vivo* ⁽¹⁶⁸⁾, sino que transcurren fundamentalmente, en forma dosis dependiente, *via* inhibición de la recaptación de serotonina (5HT), neurotransmisor implicado en la génesis del aumento transitorio de la temperatura corporal en la etapa menopáusica ⁽¹⁶⁹⁾. Por otra parte, hay que tener también en cuenta la presencia en los ECP de cantidades apreciables de triptófano, amino ácido precursor de la 5HT, lo cual puede contribuir a una mayor disponibilidad de este NT.

La mayor concentración de la 5HT en el espacio sináptico puede influir a su vez sobre otros NT que también participan en la aparición de la RVM, así como en el sueño, las emociones y otros parámetros que determinan la calidad de vida.

En cuanto a otros posibles mecanismos que podrían participar en el efecto de los ECP sobre la RVM, se ha observado que son capaces de modular, al menos *in vitro*, a numerosos genes, entre los que se encuentra el gen responsable de la expresión del receptor D₂ de la dopamina, cuya neurotransmisión puede verse reducida en la menopausia ⁽¹⁶⁸⁾. Dicho receptor afecta a distintos ámbitos, tales como la motivación, el placer, la cognición, la memoria, el aprendizaje, la modulación de las señales endocrinas y la RVM.

Por otra parte, los ECP muestran una importante actividad antioxidante debido a su capacidad de favorecer la expresión de enzimas antioxidantes como la NQO1, captadora de radicales superóxido, hecho de gran interés en la etapa menopáusica, en la que la caída de los niveles de estrógenos ocasiona un aumento de los procesos oxidativos, con el consiguiente daño celular.

En lo que se refiere a la posible actuación de los ECPP sobre la calidad del sueño en la etapa menopáusica, se dispone a día de hoy de distintos ensayos clínicos (ECA y observacionales) en los que se ha podido observar el efecto que los EPP ejercen sobre este parámetro (tabla 15).

Tanto en las más recientes revisiones de polen ^(168,176), como en el posicionamiento de la ISGE (International Society of Gynecological Endocrinology) ⁽¹⁷⁷⁾ y el último meta análisis realizado ⁽¹⁷⁸⁾, se considera como positivo el efecto sobre la calidad del sueño de los distintos preparados de ECPP.

Los preparados de ECPP son considerados como seguros, debido a la baja incidencia de aparición de efectos adversos.

Las dosis recomendadas se encuentran entre 160-320 mg/día.

6.4.5. Griffonia

Se emplean las semillas de *Griffonia simplicifolia* (sin. *Bandeiraea simplicifolia*, *Schotia simplicifolia*), especie procedente de la parte occidental de África, donde se usan en medicina tradicional como afrodisíaco y como tónico y estimulante general. El interés de estas semillas se encuentra basado, además de en su riqueza en derivados polifenólicos, lectinas y alcaloides βcarbolínicos, en su alto contenido

en 5-hidroxitriptófano (5HTP) (6-14%), molécula precursora de la serotonina (5HT), por lo que, tomando como base teórica su riqueza en 5HTP, son empleadas en el tratamiento de afecciones en cuya etiología se encuentra implicado un déficit de 5HT, tal y como ocurre en el caso de la ansiedad, insomnio, cefaleas, etc. En lo que se refiere a las alteraciones del sueño, su empleo se encuentra basado en el hecho de que el 5HTP es precursor en la síntesis de la melatonina, por lo cual puede ser empleada en solitario o en combinación con otros productos naturales en el tratamiento del insomnio, si bien las evidencias a día de hoy no son concluyentes ^(179,180). Se trata de un producto calificado como posiblemente seguro. Las reacciones adversas observadas son de escasa entidad y afectan fundamentalmente al aparato digestivo (acidez, dolor estomacal, náuseas, vómitos). En algunos casos se ha observado un efecto negativo de la conducta sexual en animales de experimentación machos.

No se dispone de datos en embarazo y lactancia.

De acuerdo con los datos de que se dispone, los preparados de griffonia pueden ser empleados como coadyuvantes en el tratamiento del insomnio.

Tabla 15. Estudios en los que se incluye la actuación de los ECPP en la calidad del sueño.

Autor	Tipo de estudio	n	Dosis	Duración	Resultados
De Franciscis et al, 2020 ¹⁷⁰	ECA	60	160 mg ECPP	6 meses semanas	↑ calidad del sueño PSQI
Lello et al., 2022 ¹⁷¹	Observacional	108	160 mg ECPP	3 meses	↑ calidad de sueño
Fait et al., 2019 ¹⁷²	Observacional multicéntrico	104	160 mg ECPP	3 meses	↑ calidad del sueño
Paszowski et al., 2018 ¹⁷³	Observacional	50	160 mg ECPP	3 meses	↑ calidad de sueño
Druckmann et al., 2015 ¹⁷⁴	Observacional	324	160 mg ECPP	3 meses	↑ calidad de vida Mejora calidad del sueño
Elia et al., 2008 ¹⁷⁵	Multicéntrico abierto	417	160 mg ECPP	84 días	↑ calidad de vida Mejora calidad del sueño

Tabla15. ECPP: Extracto citoplasmático purificado de polen; PSQI: Índice Pittsburgh de la calidad del sueño.

6.4.6. Vitamina D

La vitamina D (VitD) es una vitamina liposoluble que puede actuar como una hormona a través de un receptor nuclear. Fue descubierta en el aceite de hígado de bacalao como factor contra el raquitismo en la década de 1930. Desde entonces, se han realizado investigaciones sobre el metabolismo de la VitD y dilucidado sus vías metabólicas

Se obtiene por la exposición a la luz solar o de alimentos y suplementos dietéticos. Hay dos formas de Vit D: VitD3 (colecalfiferol), que se sintetiza de forma endógena en la piel y se encuentra de forma natural en el pescado azul y el aceite de hígado de bacalao y la VitD2 (ergocalciferol), presente en levaduras y hongos y sintetizada a partir del ergosterol.

La síntesis cutánea de VitD3 requiere la exposición a rayos UVB a una longitud de onda de 290 a 315 nm. Una vez formada, sale del tejido cutáneo e ingresa en la circulación. También se puede obtener como vitamina liposoluble de la dieta y de los suplementos.

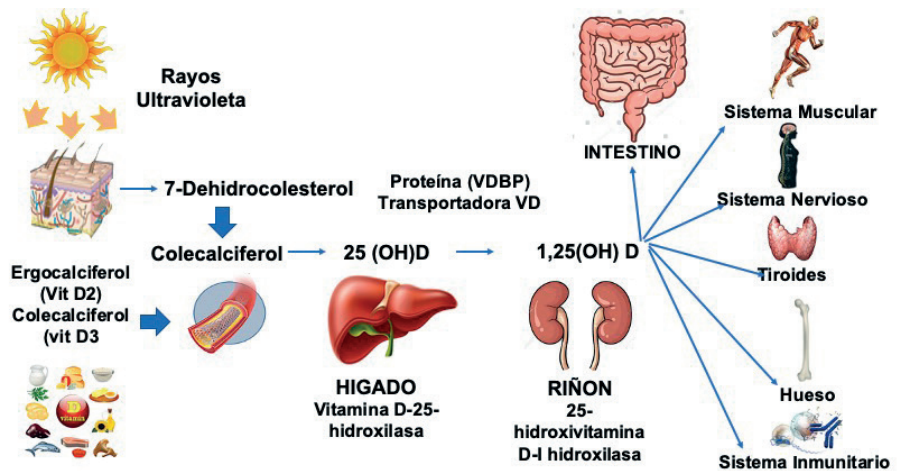
La forma activa se obtiene tras una hidroxilación en dos pasos del precursor inactivo, el

colecalfiferol, que sufre una hidroxilación en la posición 25, y el calcifediol intermedio inactivo resultante [25(OH) D3], se hidroxila a continuación en la posición 1 para obtener la vitamina activa, calcitriol [1,25(OH)2D3].

Tanto las formas inactivas como las activas de VitD circulan en el torrente sanguíneo unidas a la proteína transportadora de VitD (VDBP). La función conocida más importante es la regulación de la concentración de Ca^{2+} en la sangre circulante y su papel en la salud ósea, pero también desempeña un papel en otras funciones fisiológicas extra esqueléticas, siendo el receptor de VitD lo que la hace comportarse como una auténtica hormona a través de múltiples mecanismos pleiotrópicos en distintos tejidos: músculo esquelético, incluido el progreso y las consecuencias sobre la sarcopenia, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias incluyendo la inflamación intestinal, infección por Covid, enfermedades autoinmunes (artritis, esclerosis múltiple), enfermedades endocrinas (fig.5), trastornos cognitivos, obesidad, cáncer (colorectal, mama y próstata) y la regulación del sueño^(181,182).

<p>Concentraciones séricas de Vitamina D 25(OH)</p> <p>deficiencia: < 20 ng/ml</p> <p>insuficiencia: 21 a 29 ng/ml</p> <p>suficiencia: 30 a 100 ng/ml</p>	<p>Aproximadamente mil millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Esto se atribuye a un estilo de vida moderno y a factores ambientales que restringen la exposición a la luz solar</p>
---	---

Fig. 5. Funciones fisiológicas extra esqueléticas, siendo el receptor de VitD lo que la hace comportarse como una auténtica hormona a través de múltiples mecanismos pleiotrópicos en distintos tejidos.



La VitD va a influir en el sueño a través de su impacto en el ritmo circadiano, reloj biológico interno que regula nuestros patrones de sueño y vigilia, afectando a la producción y liberación de melatonina, a la vez que sus acciones como antioxidante, antiinflamatoria, proneurógena y neuromoduladora contribuyen a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos^(183,184). Teniendo en cuenta que las mujeres que presentan mayor grado de ansiedad y tendencia depresiva presentan asociadas alteraciones del sueño⁽¹⁸⁵⁾, cabe esperar un efecto positivo sobre esta última condición. Por otra parte, la presencia de receptores de VitD en áreas del tronco encefálico, células marcapasos que desempeñan un papel importante en la regulación del sueño, justifica el efecto de esta vitamina en las alteraciones del mismo.

Además, hay que tener en cuenta que la neuroinflamación es un mecanismo fisiopa-

tológico clave relacionado con los trastornos del estado de ánimo (fig. 6). Más del 90% de la serotonina (5HT) del organismo se produce en el intestino, particularmente por las células enterocromafines, y esta síntesis se encuentra comprometida por las alteraciones en la microbiota intestinal desencadenadas por procesos inflamatorios⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁹⁾. A ello se añade que la síntesis de 5HT se regula por la VitD a través de la modulación de la expresión del gen triptófano hidroxilasa2⁽¹⁹⁰⁾ y el déficit en 5HT produce insomnio y despertares nocturnos. La suplementación con VitD mejora la calidad del sueño en personas con trastornos del sueño, así como en el caso de somnolencia diurna excesiva, por estar relacionados con menos actividades al aire libre y exposición al sol, lo que reduce el 25OHD⁽¹⁹¹⁾.

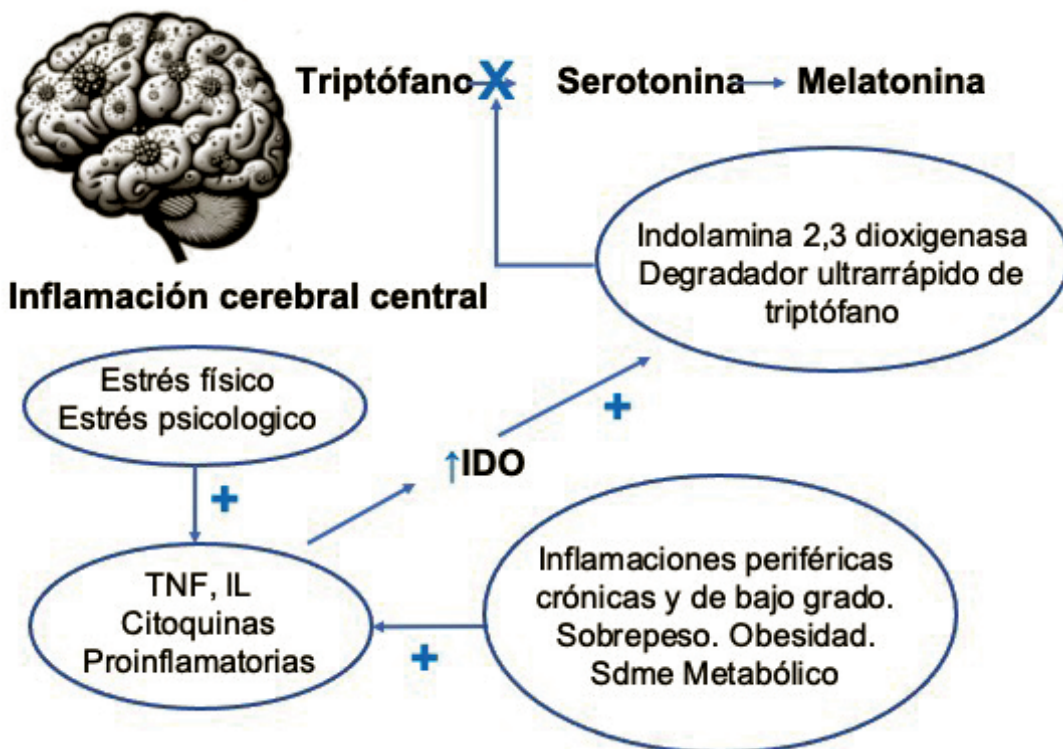


Fig. 6. Mecanismo fisiopatológico de neuroinflamación, relacionado con los trastornos del estado de ánimo y el sueño

Las concentraciones más bajas de 25-hidroxivitD se asocian inversamente con un mayor riesgo de trastornos del sueño, con una duración del sueño más breve y apnea obstructiva del sueño. Concentraciones de VitD por debajo de 20 ng/mL presentan el doble de riesgo de dormir menos de cinco horas, en comparación con aquellos sujetos cuyas concentraciones de Vit D eran > 30 ng/mL ⁽¹⁹²⁾. Un buen nivel de VitD se asocia con un menor riesgo de incidencia de diabetes tipo 2, relacionado con patrón de sueño más saludable, especialmente en la somnolencia diurna ^(193,194).

Los posibles efectos de la VitD sobre las alteraciones del sueño, han sido estudiados en diversos ensayos clínicos de mayor o menor calidad. En la tabla 14 se muestran los resultados obtenidos en tres ECA bien diseñados, en los que utilizando como herramienta de

medición el PSQI, se observó una mejoría clínica altamente significativa. (Tabla 16)

Los niveles adecuados de vitamina D (VitD) se postulan como un requisito esencial para la preservación de la calidad del sueño y la reducción de los episodios de despertares nocturnos.

El mantenimiento de unos buenos niveles de esta vitamina en la menopausia se plantea como una de las estrategias en la prevención de los trastornos del sueño, especialmente en la somnolencia diurna.

Los niveles adecuados de VitD son necesarios para mantener el sueño y la disminución del número de despertares nocturnos. El mantenimiento de unos buenos niveles de esta vitamina en la menopausia se plantea como una de las estrategias en la prevención de los trastornos del sueño, especialmente en la somnolencia diurna.

Tabla 16. ECAs sobre el efecto de la VitD en alteraciones del sueño

Autor/año	Diseño	n	Intervención	Dosis	Resultados
Ghaderi et al., 2018 ⁽¹⁹⁵⁾	ECA	68	12 semanas	3571,42 UI/día	↓ PSQI
Majid et al., 2018 ⁽¹⁹⁶⁾	ECA	93	8 semanas	3571,42 UI/día	↓ PSQI
Mirzaei et al., 2017 ⁽¹⁹⁷⁾	ECA	74	8 semanas	7142 UI/día	↓ PSQI

Tabla 16. PSQI: Índice de Pittsburg de calidad del sueño

7. Algoritmo de tratamiento y seguimiento

El algoritmo que se propone ha sido elaborado a partir de los datos extraídos de la revisión bibliográfica para la realización de esta menografía y de las conclusiones obtenidas de la misma (Fig.7).

Estas opciones de tratamiento de la gestión del insomnio con productos naturales, pueden ser efectivas para un porcentaje nada despreciable de pacientes.

El seguimiento de la resolución de los trastornos de insomnio, ya sea agudo o crónico, requiere un enfoque integral y personalizado para comprender y abordar adecuadamente las complejidades de su situación, estableciendo una metas realistas y específicas relacionadas con sus objetivos sobre el sueño, como mejorar la calidad del mismo, reducir el tiempo de

latencia para su conciliación, o disminuir los despertares nocturnos. Iniciar con intervenciones no farmacológicas, como terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I) o técnicas de higiene del sueño. Estas estrategias abordan los patrones de pensamiento, comportamientos y entorno que contribuyen al insomnio. Podemos incluir los preparados a base de productos naturales desde el inicio, bien en solitario, bien mediante combinaciones de dos o más de ellos. Hay que señalar que se dispone de preparados bien formulados, en los que entran a formar parte distintas plantas medicinales con efecto demostrado sobre uno o más de los parámetros implicados en la consecución de un sueño de buena calidad, combinadas en ocasiones con melatonina.

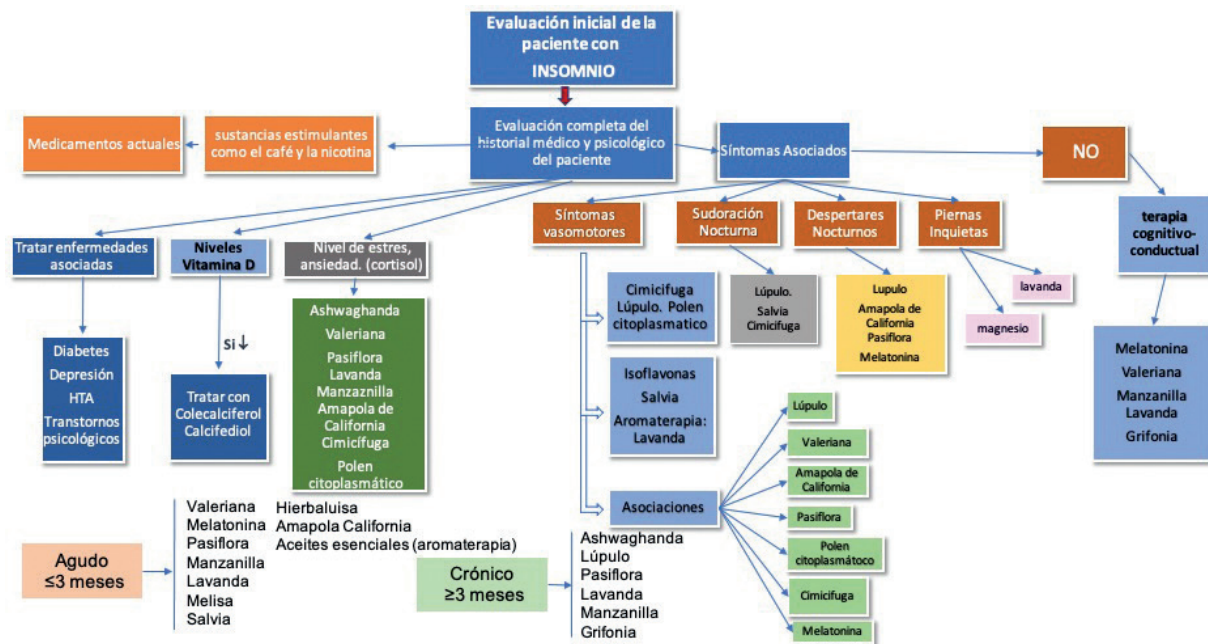


Fig.7. Algoritmo de decisión

Se requiere un control regular (a los 3 meses) para evaluar el progreso hacia las metas establecidas, con las preguntas sobre la calidad del sueño, duración y cualquier cambio en los patrones, pudiendo realizar ajustes y adaptar las estrategias de intervención en el plan establecido según sea necesario, si bien recalcando siempre la importancia de los hábitos de sueño saludables y la autorregulación del sueño para mantener resultados a largo plazo.

En casos más complejos, hay que considerar la colaboración con otras especialidades como la psicología, la neurología o la medicina del sueño.

Un seguimiento integral y personalizado permite una atención más efectiva y adaptada a las necesidades individuales de la paciente, mejorando así la gestión de los trastornos de insomnio.

8. Sumario y recomendaciones

Según la OMS, el sueño es un proceso biológico complejo, ya que, mientras se duerme, las funciones del cerebro y cuerpo siguen activas para mantener saludable al cuerpo. Es un período de inconsciencia durante el cual el cerebro permanece sumamente activo. Ayuda a procesar nueva información, a mantenerse saludables y a rejuvenecer.

Un sueño inadecuado contribuye a corto plazo, a tener problemas de aprendizaje y procesamiento de información y, a largo plazo, puede afectar al rendimiento o concentración, el estado de ánimo y a la salud en general. Se considera que la falta de descanso nocturno aumenta el riesgo de tener presión arterial alta, enfermedades cardíacas y otros problemas de salud. Se ha relacionado la falta de sueño o un mal descanso crónico con el sobrepeso o la obesidad, debido a que tras un mal descanso disminuyen los niveles de leptina (hormona de la saciedad) y aumenta considerablemente la grelina (hormona del hambre) y, asimismo, puede representar un nuevo factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

Se estima que la incidencia de trastornos del sueño oscila entre el 16% y el 47% en la perimenopausia, alcanzando un pico de entre el 33 y 51%, durante la transición de la perimenopausia a la menopausia, y entre el 35% y el 60% en la posmenopausia y posmenopausia quirúrgica. Tanto la dificultad para conciliar el sueño como para mantenerlo aumenta a lo largo de la transición menopáusica, con el consiguiente empeoramiento de la calidad de vida de las mujeres.

Durante el sueño, el cerebro pasa por ciclos con cinco fases distintas. Cada uno de estos ciclos comprende cinco fases, perfectamente diferenciadas, de las cuales cuatro

corresponden al sueño sin movimiento rápido de ojos (fases NREM denominadas como N1, N2, N3 y N4) y una a la fracción de sueño con movimiento rápido de ojos (fase REM). Cada fase ayuda a garantizar el descanso de la mente y el cuerpo.

En la modulación sueño/vigilia se produce la interacción de múltiples regiones cerebrales, con la participación de distintas poblaciones de neuronas que sintetizan diferentes neurotransmisores (NT), los cuales regulan la dinámica del sueño-vigilia de manera jerárquica. Dentro de dichos NT se distinguen a día de hoy, tres tipos:

- NT estimulantes: Dopamina, noradrenalina, histamina, orexinas y glutamato
- NT inhibitorios: Ácido gamma aminobutírico (GABA), adenosina y glicina
- NT regulatorios: Melatonina y acetilcolina (Ach)

La inhibición mutua entre los sistemas activadores del sueño y los sistemas activadores de la vigilia, ayudan a producir una vigilia y un sueño totales, cuyo desequilibrio puede conducir a la alteración de distintos parámetros del sueño (tiempo de latencia para conciliar el sueño, duración y calidad del mismo, despertares nocturnos, etc.). Y si bien no se conocen en su totalidad las causas que motivan la aparición de trastornos del sueño, se puede afirmar que estas son múltiples y variadas, destacando como causas o factores de riesgo relevantes la ansiedad, el estrés, la edad avanzada, el sexo femenino, comorbilidades y determinados tratamientos farmacológicos.

Las medidas que se pueden adoptar, no excluyentes las unas de las otras, corresponden a:

Terapias cognitivo-conductuales

(TCC): El tratamiento mediante la TCC del insomnio se centra en modificar los comportamientos y cogniciones de la persona que perpetúa y agrava estos problemas por lo que se considera que la TCC puede ser una ayuda importante para la resolución del insomnio crónico.

Terapias farmacológicas

- **Con fármacos de síntesis**, cuyo diseño se encuentra basado en su posibilidad de actuación sobre los NT implicados en el ciclo sueño/vigilia. Entre los fármacos que actúan como antagonistas de los NT que favorecen la vigilia se encuentran los antagonistas de las orexinas, de reciente aprobación por la AEMPS, de especial aplicación en pacientes de edad avanzada; los antihistamínicos H_1 , de discreta eficacia y con efectos anticolinérgicos que predisponen a cuadros delirantes, efectos sobre la cognición, retención urinaria y estreñimiento, por lo que no se recomiendan en personas ancianas; los bloqueantes de receptores adrenérgicos α_1 , pueden ser de particularmente de utilidad en las pesadillas que acontecen en pacientes con trastorno por estrés postraumático. No se dispone de antidopaminérgicos entre cuyas indicaciones figure la del tratamiento del insomnio.

Dentro de los fármacos de síntesis que actúan como agonistas de los receptores de NT que favorecen el sueño, se encuentran aquellos que se comportan como agonistas del GABA y/o moduladores alostéricos del mismo. A este grupo pertenecen las benzodiazepinas (BZD) y sus análogos (fármacos Z). En líneas generales, las BZD y sus análogos disminuyen el tiempo de inicio del sueño y aumentan el tiempo total del mismo, pero no mejoran o pueden

empeorar el funcionamiento diurno. Todos los fármacos de este grupo, en mayor o menor medida, alteran la estructura del sueño, disminuyen la fase REM y las fases de sueño profundo, ambas fundamentales para tener un sueño reparador y para la consolidación de la memoria, pudiendo dar lugar a tolerancia y dependencia. El riesgo de dependencia a estos fármacos es mayor en tratamientos prolongados, con dosis elevadas y con las BZD de vida media corta y de elevada potencia, hecho desgraciadamente habitual en nuestro medio. Su retirada debe realizarse siempre de forma gradual para evitar efectos de rebote o síndrome de abstinencia.

Cabe afirmar que el tratamiento con estos fármacos puede ser eficaz en las alteraciones del sueño, si bien presenta limitaciones a tener en cuenta tales como la edad, el estado general del paciente, comorbilidades, polifarmacia y posibles interacciones.

- **Con productos naturales:** dentro de este grupo hay que considerar en primer lugar a aquellas plantas medicinales que, en función de su contenido en componentes activos capaces de actuar sobre uno o más de los NT implicados en el ciclo sueño/vigilia, pueden ejercer un efecto positivo el sueño.

La gran mayoría de PM de interés en el tratamiento del insomnio, presentan efectos positivos sobre la ansiedad, dado que en ambos procesos patológicos se observan alteraciones en la transmisión gabaérgica, a la vez que existe una interrelación entre niveles altos de ansiedad y las alteraciones del sueño.

- Los preparados de **raíces de valeriana** son de los más utilizados para el tratamiento del insomnio, sola o en combinación con otros productos naturales. Sus efectos sedantes, hipnóticos, espasmolíticos y miorelajantes, derivan de la acción

de sus compuestos a nivel central uniéndose a distintos receptores, de tal forma que potencian la acción del GABA, neurotransmisor inhibitor cerebral, y modulan su metabolismo y recaptación a nivel pre-sináptico. Además, son capaces de actuar sobre los receptores de la adenosina y sobre el receptor $5HT_{5A}$ relacionado con el ánimo, el sueño y la respuesta al estrés. Teniendo en cuenta los datos procedentes de los distintos ECAs realizados con preparados procedentes de la raíz de valeriana.

De acuerdo con las conclusiones del comité de medicamentos a base de plantas (HMPC), en el 2018 la Unión Europea incluyó a la valeriana en la lista de sustancias y preparados vegetales y de combinaciones de estos para su uso en medicamentos. La EMA considera que puede utilizarse para el alivio de trastornos leves de tensión nerviosa y del sueño en personas adultas y adolescentes mayores de 12 años de edad (EMA). La dosis terapéutica habitual es 600 mg/día de extracto. Para favorecer el sueño se debe administrar entre 30 minutos y 1 hora antes de acostarse, pudiendo utilizar, si es necesario, una dosis por la tarde

En ausencia de datos suficientes, no se debe emplear en menores de 12 años ni durante el embarazo y la lactancia. Se debe evitar su uso en enfermedad hepática grave por haberse notificado casos de hepatotoxicidad.

- Los principales componentes de las partes aéreas en flor de la **pasiflora**, actúan como moduladores de la transmisión gabaérgica, inhibiendo la recaptación de GABA e interactuando con los receptores $GABA_A$ y $GABA_B$.

En diferentes estudios se ha confirmado su capacidad para aumentar la duración del sueño y su calidad (\uparrow ondas lentas). Su eficacia en trastornos del sueño parece ser debida a su capacidad para incrementar la resistencia al estrés, alcanzando efectos similares a los obtenidos con midazolam u

oxazepam, sin inducir alteraciones negativas sobre las funciones cognitivas.

Se ha constatado su eficacia para acelerar el proceso de prescripción de BZD, consiguiendo a los tres meses de tratamiento reducir casi el 100% de la dosis administrada de estos fármacos.

La EMA aprueba el uso tradicional de pasiflora para aliviar los síntomas de estrés y disminuir el insomnio pasajero. ESCOP la recomienda para situaciones de estrés, inquietud y/o irritabilidad, asociadas a dificultad para conciliar el sueño.

- Los preparados elaborados tanto con los extractos de **lavanda** como con su AE, han sido objeto de un largo uso en medicina tradicional para el insomnio y en estados de ansiedad.

Su efecto positivo sobre el insomnio transcurre principalmente a través de su acción sobre los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y gabaérgico.

Dicha actuación sobre el insomnio no se encuentra asociada a un comportamiento como sedante.

El efecto positivo del AE de lavanda en situaciones de ansiedad y alteraciones del sueño, junto a su alto grado de seguridad, permiten afirmar que este AE, administrado por vía oral a las dosis indicadas (80 mg/día), puede ser recomendado como un buen agente terapéutico en la gestión tanto de los estados ansiosos como del insomnio.

En ausencia de datos suficientes, no se aconseja su administración en el embarazo, la lactancia y en menores de 12 años. No se han descrito interacciones ni efectos secundarios. No interfiere en la conducción ni el manejo de maquinaria.

- Las raíces de **ashwaganda** son consideradas por la Medicina Ayurvédica como promotoras de la salud y la longevidad, al mejorar el rendimiento físico e intelectual e incrementar la resistencia individual a condiciones adversas. En el mundo occidental

se incluye dentro del grupo de plantas con actividad adaptógena capaces de mejorar la resiliencia del organismo frente a situaciones de demanda.

En distintos ECAs se ha demostrado su eficacia y seguridad para controlar el estrés y la ansiedad, y como consecuencia, disminuir el insomnio y el deterioro de las funciones cognitivas. En la mayoría de los ensayos se ha utilizado un extracto normalizado de a dosis entre 120 y 1250 mg/día, en ocasiones repartido en dos tomas.

Se encuentra indicada en situaciones de estrés y/o fatiga que comprometen la calidad del sueño.

- Las **hojas de melisa** o toronjil, son utilizadas en la medicina tradicional en todo el mundo en el tratamiento del resfriado común, la fiebre y la tos, como sedante suave, para tratar el dolor de cabeza, la migraña, la tensión nerviosa o el insomnio. Su principal mecanismo de acción transcurre a través del sistema gabaérgico, mediante inhibición de la degradación del GABA.

La melisa ha demostrado tener propiedades sedantes, ansiolíticas y beneficiosas para el estado de ánimo, lo que la convierte en una opción para el manejo de los trastornos del sueño. Los estudios clínicos han respaldado su eficacia en la mejora de la calidad del sueño, la reducción de la ansiedad y la mejora del estado de ánimo. Se trata de preparados caracterizados por su alta seguridad.

No hay suficiente evidencia de seguridad en caso de embarazo y lactancia, ni en menores de 12 años.

- La **hierbaluisa** se ha utilizado desde antiguo como sedante en casos de nerviosismo e insomnio. En modelos experimentales se ha puesto de manifiesto su efecto sedante y ansiolítico, debido a su capacidad para actuar sobre el receptor GABA_A.

La EMA aprueba el uso tradicional de los preparados de hierbaluisa para el alivio de

los síntomas leves del estrés y para ayudar a conciliar el sueño.

Los resultados obtenidos en los ECAs realizados permiten afirmar que los preparados elaborados con hojas de hierbaluisa o extractos elaborados a partir de las mismas, son seguros y eficaces en alteraciones del sueño.

- Clásicamente la **manzanilla** ha tenido aplicación como ansiolítico y sedante suave. Su efecto sobre el sueño ha sido demostrado en varios ensayos preclínicos y clínicos, en los que se ha observado un acortamiento en la latencia del sueño, una prolongación del mismo y una potenciación de la actividad de otros sedantes. Su actuación se debería a una modulación neuroendocrina, ligándose a receptores GABA y modulando la neurotransmisión de monoaminas.

De acuerdo con los ECAs llevados a cabo, la manzanilla y sus preparados son eficaces en el caso de pacientes con alteraciones del sueño, por lo que pueden ser recomendados en estas situaciones. Sus escasos efectos secundarios junto con su empleo secular, permiten calificar a la manzanilla como altamente segura.

- La EMA categoriza a la **amapola de California** como medicamento tradicional a base de plantas (MTP) y recomienda su uso en casos de estrés y como ayuda en alteraciones del sueño. La dosis diaria (EMA) es de 960- 1500 mg de la droga pulverizada, repartida en dos tomas (480-600 mg), una en la comida y la segunda 30-60 minutos antes de acostarse. Carece de efectos secundarios a las dosis indicadas.

No se recomienda su uso en el embarazo, la lactancia y en menores de 18 años. Está contraindicada en pacientes con glaucoma ni su administración concomitante con barbitúricos, benzodiazepinas y antihistamínicos, en tanto que interacciona con ellos.

- La **aromaterapia** es la parte de la fitoterapia que utiliza los aceites esenciales (AE) extraídos de diversas plantas aromáticas para prevenir, aliviar o tratar determinados problemas de salud, siendo aplicable a una amplia gama de personas con trastornos del sueño, desde personas jóvenes a ancianas. Los AE, con composición química muy compleja, pueden actuar por diferentes mecanismos en función de la vía de administración.

Los métodos de inhalación y masaje son los que han sido objeto de más ensayos y el de inhalación parece, en general, el más efectivo. Los AE más estudiados con acción beneficiosa sobre el sueño son los de lavanda, azahar, y los de naranja amarga y dulce. Algunos de estos estudios se han realizado específicamente con mujeres en perimenopausia y postmenopausia, resultando en efectos significativos de mejora de los parámetros del sueño, por lo que la aromaterapia podría ser una opción a considerar, ya como único tratamiento o como coadyuvante.

Se puede concluir por tanto que la aromaterapia tiene un efecto significativo en la mejora de la calidad del sueño y podría considerarse como una de las opciones de tratamiento para el insomnio, presentándose como una alternativa terapéutica con enfoques holísticos y personalizados.

- La **melatonina** resincroniza el ritmo circadiano y regula los ciclos vigilia-sueño. Su administración exógena antes o después del pico máximo fisiológico puede retrasar o adelantar el ritmo circadiano de secreción, permitiendo ajustes en el ciclo del sueño.

Está indicada en el tratamiento a corto plazo del insomnio primario y desfase horario. Dado que su producción sufre un importante descenso a partir de los 40-45 años, se encuentra especialmente indicada en pacientes con alteraciones del sueño que han alcanzado este rango de edad, así como en mayores.

Se suelen utilizar las formas de liberación inmediata cuando el problema está en la conciliación o inicio del sueño y las de liberación prolongada cuando predominan los despertares nocturnos.

Se dispone de complementos alimenticios que contienen melatonina por debajo de 2 mg; a partir de esta dosis, se considera medicamento de prescripción, existiendo una presentación en el mercado con dosis de 5 mg para el jet-lag en personas adultas. Se utiliza una vez al día 30 minutos antes de acostarse. Las dosis altas de melatonina pueden generar desensibilización de los receptores, reduciendo su respuesta y, en consecuencia, disminuyendo su eficacia.

Por falta de datos clínicos no se recomienda su uso durante el embarazo y la lactancia, en inmunodeprimidos, insuficiencia hepática, afecciones cardiovasculares o medicación antihipertensiva concomitante.

- Además de los productos naturales contemplados hasta el momento, se dispone de otras especies medicinales en las que, si bien su indicación principal no corresponde al tratamiento de alteraciones del sueño, está demostrado que ejercen un efecto positivo sobre distintos parámetros del mismo, lo que las hace susceptibles de ser empleadas, generalmente en combinación con los preparados mencionados con anterioridad, con el fin de mejorar estados relacionados con la calidad y la cantidad del sueño.

Dentro de estos productos naturales cabe citar en primer lugar los preparados elaborados a partir **lúpulo, cimicifuga, salvia y extracto citoplasmático purificado de polen**, cuyos componentes activos se han mostrado eficaces en el tratamiento de la sintomatología vasomotora.

Así, el **lúpulo** actuaría sobre el sueño a través de un mecanismo central ligado a adenosina, mostrando una actividad moduladora en el receptor GABA_A, junto con una

posible reducción de la degradación de la melatonina por CYP1A2, y su facilidad para unirse a receptores serotoninérgicos 5-HT₆, y receptores melatoninérgicos ML1, relacionados con alteraciones del sueño y la regulación del ritmo circadiano.

La dosis diaria se puede establecer en 0,5-2 gramos de planta seca o su equivalente.

El efecto de la **cimicífuga (CR)** sobre muchos de los síntomas climatéricos, entre ellos los trastornos del sueño, ha sido demostrado en distintos ECAs. Su actuación sobre el sueño está relacionada con la capacidad de sus componentes activos de actuar sobre varios de los neurotransmisores implicados en el ciclo sueño/vigilia.

Y si bien en la actualidad ningún organismo oficial, salvo la ESCOP, recoge la indicación de la CR en los trastornos del sueño en la mujer en etapa menopáusica, toda la evidencia existente apoya el empleo de la CR como alternativa natural para el tratamiento de las alteraciones del sueño en los primeros años de la menopausia, a pesar de que se precisen en esta área más estudios que aporten datos objetivos.

En el caso de la **salvia**, si bien las evidencias son todavía limitadas, también parece mejorar la calidad del sueño en las mujeres en etapa menopáusica, a tenor de los datos procedentes de distintos ECAs en los que se observó una mejoría en la calidad del sueño, con reducción de las ondas β_2 , lo que indicaría una reducción del estrés y por consiguiente menos despertares y, correlativamente, una mejor calidad del sueño, junto con el aumento de las ondas α (asociadas a estados de relajación mental) 30 minutos tras la administración del extracto de salvia.

Como consecuencia, los preparados de salvia pueden ser recomendadas en el tratamiento de alteraciones del sueño debido a su efecto positivo en la calidad del mismo, principalmente en las mujeres

en la peri y postmenopausia que presentan sintomatología vasomotora.

Los **extractos citoplasmáticos purificados de polen (ECP)** muestran, de acuerdo con los datos de que se dispone, un efecto positivo sobre la calidad del sueño en las mujeres en etapa peri- y postmenopáusica. Esta actuación puede ser atribuida a la inhibición de la recaptación de la 5-HT (serotonina), junto al contenido de los ECP en triptófano (precursor de la serotonina). A ello se une, por una parte, el que los ECP se caracterizan por sus escasos y leves efectos secundarios y, por otra, por la ausencia de efectos estrogénicos, por lo que pueden ser recomendados incluso en pacientes diagnosticadas de cánceres estrógeno-dependientes.

Otra planta medicinal a considerar dentro de este grupo es la **grifonia**, caracterizada por su alto contenido en 5-hidroxitriptófano (5HTP) precursor en la síntesis de la melatonina, por lo cual puede ser empleada en solitario o en combinación con otros productos naturales en el tratamiento del insomnio, si bien las evidencias a día de hoy no son concluyentes. Se trata de un producto calificado como posiblemente seguro.

En lo que se refiere a la VitD, esta va a influir en el sueño a través de su impacto en el ritmo circadiano, afectando a la producción y liberación de melatonina, a la vez que sus acciones como antioxidante, antiinflamatoria, proneurógena y neuromoduladora contribuyen a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos. Teniendo en cuenta que las mujeres que presentan mayor grado de ansiedad y tendencia depresiva presentan asociadas alteraciones del sueño¹, cabe esperar un efecto positivo sobre esta última condición. Además, la presencia de receptores de VitD en áreas del tronco encefálico, células marcapasos que desempeñan un

papel importante en la regulación del sueño, justifica el efecto de esta vitamina en las alteraciones del mismo, todo lo cual apunta a que son necesarios niveles adecuados de VitD para mantener el sueño y la disminución del número de

despertares nocturnos. El mantenimiento de unos buenos niveles de esta vitamina en la menopausia se plantea como una de las estrategias en la prevención de los trastornos del sueño, especialmente en la somnolencia diurna.

A la vista de todo lo expuesto, se puede concluir que los productos naturales que se detallan en esta menoguía, ofrecen una amplia gama de preparados que, bien en solitario, bien mediante distintas combinaciones, son de interés en el tratamiento de alteraciones del sueño leves o moderadas, tal y como se desprende de los ensayos preclínicos y clínicos a los que han sido sometidos. A ello se une la escasa presencia de reacciones adversas que presentan, lo que permite calificarlos como seguros.

9. Anexo. Medidas higiénico-dietéticas

Tomando como base los beneficios de la TCC (Terapia Cognitivo Conductual), las medidas que se proponen se centran en modificar los comportamientos que perpetúan y agravan las alteraciones del sueño, para lo cual pueden ser de gran utilidad los siguientes puntos básicos a indicar a las pacientes:

- Mantener horarios regulares: despertarse y acostarse todos los días más o menos a la misma hora. Los cambios constantes en los horarios de sueño aumentan la probabilidad de que se generen dificultades graves y crónicas para dormir. Lo más importante es levantarse siempre más o menos a la misma hora, incluyendo los fines de semana.
- Evitar siestas largas durante el día y las situaciones que las propicien. En casos concretos, se puede permitir una siesta después de comer, de duración no superior a 30 minutos.
- Comer a horas regulares y evitar comidas copiosas cerca de la hora de acostarse. Tampoco es conveniente irse a la cama con hambre. Tomar algo ligero antes de acostarse, como un poco de leche tibia o un yogur, es muy conveniente. Los productos lácteos contienen triptófano, que facilita la inducción al sueño.
- Limitar la ingesta de sustancias con efecto estimulante, como café, té o cola, sobre todo a partir de las 17 horas. También es conveniente limitar el consumo de alcohol, sobre todo por la noche; no es recomendable utilizar el alcohol como hipnótico. Limitar o reducir el consumo de tabaco, ya que la nicotina es estimulante.
- Realizar ejercicio físico de manera regular durante el día. El ejercicio debe ser suave (como pasear, nadar o ir en bicicleta) durante al menos una hora, con luz solar y siempre al menos tres horas antes de ir a dormir. La realización de ejercicio por la noche tiene efecto estimulante.
- Ir a la cama solamente cuando se tenga sueño. No acostarse con hambre o sed, o después de comer o beber demasiado.
- Mantener condiciones ambientales adecuadas para dormir: temperatura templada (alrededor de los 18° C), el dormitorio deberá estar oscuro, ausencia de ruidos; acostarse en un colchón firme y con una almohada cómoda.
- Desconectar de las tensiones del día al menos 2 horas antes de acostarse. Para ello, es útil efectuar antes de cenar una breve sesión de repaso de las actividades para el día siguiente y cerrar los temas pendientes.
- Establecer un ritual relajante antes de acostarse que nos ayuden a prepararnos mental y físicamente para ir a la cama como ponerse el pijama, lavarse los dientes, preparar la ropa para el día siguiente, leer algo poco estimulante, etc.
- La cama es principalmente para dormir. Evitar ver TV en la cama y el uso de dispositivos con pantalla (tabletas y otros dispositivos móviles), hablar por teléfono, etc. Nuestro cerebro necesita asociar el dormitorio y la cama al dormir. Cuando en ese lugar se realizan otro tipo de actividades, el cerebro recibe un doble mensaje y se confunde.
- El no poder dormir no debe inquietar demasiado; intentar no mirar el reloj. Si no se logra la relajación, conviene levantarse y hacer algo poco estimulante, como leer; no regresar a la cama hasta que esté somnoliento.

- Permanecer en la cama solamente el tiempo necesario (entre siete y ocho horas). Reducir el tiempo de permanencia en la cama mejora el sueño. Al contrario, estar en la

cama durante mucho tiempo puede producir un sueño más fragmentado y ligero y, por tanto, menos reparador. Irse a la cama solo cuando se tenga sueño.

10. Bibliografía

1. Navarro MC, Losa F, Beltrán E, Ortega MT, Carretero M, Cañigueral S, Bachiller I, Vila R, Alonso MJ, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana MJ, Mendoza N, Castelo-Branco C. Productos naturales en la mujer madura, MenoGuía AEEM. Primera edición 2022.
2. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. (1968). Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968; 47:2079-2090
3. Sociedad Española de Neurología (SEN) – Sala de Prensa y Comunicados – 17 de marzo de 2023: Día Mundial del Sueño – Documento on-line: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link398.pdf>
4. Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI por sus siglas en inglés). At-a-glance: Healthy sleep. 2023;http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/sleep/healthy_sleep_atglance.pdf
5. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine* 2004; 1(3): 210-217
6. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: Analyses of the NHANES I. *Sleep* 2005; 28:1289-1296
7. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. (2005). Sleep loss: A novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2008-2019.
8. Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in women across the life span. *Chest* 2018;154:196-206
9. Brown AMC, Gervais NJ. Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. *Endocrinology*. 2020; 161(9):bqaa128. doi: 10.1210/endo/bqaa128. Erratum in: *Endocrinology*. 2022;163(1)
10. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Mahajan A, Tandon A. Menopause and Sleep Disorders. *J Midlife Health*. 2022; 13(1):26-33. doi: 10.4103/jmh.jmh_18_22.
11. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An Overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. St Louis: Elsevier Saunders, 2011; 16-26.
12. Centers for Disease Control and Prevention website. Sleep and sleep disorders. www.cdc.gov/sleep/index.html. Updated September 7, 2022. Accedido 25 de setiembre de 2023
13. Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica 14ª ed., 2021. Capítulo 60: Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis y demencia
14. Velayos JL, Moleres FJ, Irujo AM, Yllanes D, Paterlain B. Bases anatómicas del sueño. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2007; 30 (Supl. 1): 7-17.
15. Mandal A. (2023, February 25). What is Sleep? News-Medical. from <https://www.news-medical.net/health/What-is-sleep.aspx>. Accedido el 7 de mayo de 2023
16. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3.ª ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine 2014.
17. Ohayon M, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med* 2010; 11:1010-1018.
18. King DP, Talahashi JS. Molecular mechanisms of circadian rhythms in mammals. *Annu Rev B Neurosci* 2000; 23: 713-742.
19. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011 51: 243–266. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010510-100528
20. Roch C, Bergamini G, Steiner MA, Clozel M. Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia. *Psychopharmacol* 2021; 238:2693–2708. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05954-0>
21. Cañellas Dols F. Tratamiento no farmacológico del insomnio. En: Pautas de actuación y seguimiento. Insomnio. Ed.: Martínez Hernández J, Lozano Olivares J, Romero Santo-Tomás O. Madrid. 2016
22. Siebern AT, Suh S, Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia. *Neurotherapeutics* 2012; 9:717-27.
23. Sánchez-Ortuño MM, Edinger JD. Cognitive-Behavioral Therapy for the Management of Insomnia Comorbid with Mental Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14(5):519-528.
24. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Exploring new frontiers for the pharmacological treatment of insomnia. *Clin Exp Pharma* 2014; 4:5:1.000e133
25. Franco-Pérez J, Ballesteros-Zebadúa P, Custodio V, Paz C. Major neurotransmitters involved in the regulation of sleep-wake cycle. *Rev Invest Clín* 2012; 64: 182-191
26. Robinson CL, Supra R, Downs E, et al. Daridorexant for the Treatment of Insomnia. *Health Psychology Research*. 2022; 10(3). doi:10.52965/001c.37400
27. Shah C, Sharma TR, Kablinger A. Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. *Pharmacol Res* 2014; 79:1-8.
28. de Mendonça FMR, de Mendonça GPRR, Souza LC, Galvão LP, Paiva HS, de Azevedo Marques Périco C, Torales J, Ventriglio A, Castaldelli-Maia JM, Sousa Martins Silva A. Benzodiazepines and Sleep Architecture: A Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2023; 22(2):172-179. doi: 10.2174/1871527320666210618103344.
29. Canham SL, Rubinstein RL. Experiences of sleep and benzodiazepine use among older women. *J Women Aging*. 2015;27(2):123-39. doi: 10.1080/08952841.2014.928173. Epub 2015 Jan 12. PMID: 2558129

30. Beland SG, Preville M, Dubois MF, Lorrain D, Grenier S, Voyer P, Perodeau G, Moride Y. Benzodiazepine use and quality of sleep in the community-dwelling elderly population. *Aging Ment Health*. 2010; 14(7):843-850. doi: 10.1080/13607861003781833.
31. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *JMed Toxicol* 2013; 9(2):163-171.
32. AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Zolpidem (Dalparan®, Stinox®, Zolpidem EFG®): riesgo de somnolencia al día siguiente (recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC). 2014
33. DeKosky ST, Williamson JB. The Long and the Short of Benzodiazepines and Sleep Medications: Short-Term Benefits, Long-Term Harms? *Neurotherapeutics*. 2020; 17(1):153-155. doi: 10.1007/s13311-019-00827-z.
34. Villar Del Fresno AM, Carretero Accame ME. Valeriana officinalis. *Fitoquímica, farmacología y terapéutica*. *Farm Prof* 2001; 15 (9):98-107. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-valeriana-officinalis-fitoquimica-farmacologia-terapeutica-13019927>
35. Aliakbari F, Rafieian M. The effectiveness of Valeriana officinalis on sleep disturbance in patients with chronic heart failure. *Int J Pharm Investig [Internet]*. 2018 [citado 19 de noviembre de 2023]; 8(3):145. Disponible en: https://pionline.org/10.4103/jphi.jphi_43_18
36. Taavoni S, Nazem ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract*. 1 de noviembre de 2013 [citado 11 de julio de 2023]; 19 (4):193-196. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744388113000601>
37. Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-report, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 2009; 10(3):319-328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2709274/>
38. Zare Elmi HK, Gholami M, Saki M, Ebrahimzadeh F. Efficacy of Valerian Extract on Sleep Quality after Coronary Artery bypass Graft Surgery: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med* 2021;27(1):7-15.
39. Oxman AD, Flottorp S, Håvelsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Austvoll-Dahlgren A, et al. A Televised, Web-Based Randomised Trial of an Herbal Remedy (Valerian) for Insomnia. *PLoS ONE* 2007;2 (10):e1040. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2002515/>
40. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia—a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res*. 2002; 7 (11):480-486.
41. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid-Based Integr Med*. 2020; 25:2515690X20967323. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7585905/>
42. Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsych* 2000;33(2):47-53.
43. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix. 02 February 2016 EMA/HMPC/150848/2015, Corr.1 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
44. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. Valeriana radix. Exeter: ESCOP; 2023. [acceso 16/11/2023]
45. He X, Luan F, Yang Y, Wang Z, Zhao Z, Fang J, Wang M, Zuo M, Li Y. *Passiflora edulis*: An Insight Into Current Researches on Phytochemistry and Pharmacology. *Front Pharmacol*. 2020;11:617. doi: 10.3389/fphar.2020.00617.
46. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894.
47. Meneses C, Valdes-Gonzalez M, Garrido-Suárez BB, Garrido G. Systematic review on the anxiolytic and hypnotic effects of flower extracts in in vivo pre-clinical studies published from 2010 to 2020. *Phytother Res*. 2023; 37(5):2144-2167. doi: 10.1002/ptr.7830.
48. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 2013; 150(3):791-804. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.047.
49. Zanardi R, Carminat M, Fazio V, Maccario M, Verri G, Colombo C. Add-On Treatment with *Passiflora incarnata* L., herba, during Benzodiazepine Tapering in Patients with Depression and Anxiety: A Real-World Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(3):426. doi: 10.3390/ph16030426.
50. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. EMA. Doc Ref: EMA/HMPC/669740/2013 Published: 25/3/2014. www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
51. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Passiflorae herba* (Passionflower herb). Exeter: ESCOP; 2023. [acceso 16/11/2023]
52. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(1):29-35. doi: 10.1097/YIC.0000000000000291.
53. Gibbert J, Kreimendahl F, Lebert J, Rychlik R, Trompeter I. Improvement of Stress Resistance and

- Quality of Life of Adults with Nervous Restlessness after Treatment with a Passion Flower Dry Extract. *Complement Med Res.* 2017; 24(2):83-89. doi: 10.1159/000464342.
54. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(1):e95-e101. doi: 10.4317/medoral.21140.
 55. da Cunha RS, Amorim KS, Gercina AC, de Oliveira ACA, Dos Santos Menezes L, Groppo FC, Souza LMA. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021; 25(3):1579-1586. doi: 10.1007/s00784-020-03468-1.
 56. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. Final. EMA/HMPC/143183/2010 – 27 de marzo de 2012
 57. Xu Y, Ma L, Liu F, Yao L, Wang W, Yang S, Han T. Lavender essential oil fractions alleviate sleep disorders induced by the combination of anxiety and caffeine in mice. *J Ethnopharmacol* 2023; 302: 115868. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115868>
 58. Lee BK, Jung AN, Jung Y-S. Linalool Ameliorates Memory Loss and Behavioral Impairment Induced by REM-Sleep Deprivation through the Serotonergic Pathway. *Biomol Ther* 2018; 26: 368-373
 59. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz H-P, Möller H-J, Dienel A, Schläfke S. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010; 25(5):277-87. doi: 10.1097/YIC.0b013e32833b3242.
 60. Seifritz E, Schläfke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. *J Psychiatr Res.* 2019;115:69-74. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.013.
 61. Möller H-J, Volz H-P, Dienel A, Schläfke S, Kasper S. Efficacy of Silexan in subthreshold anxiety: meta-analysis of randomised, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* 2019; 269:183-193. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0852-4>
 62. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gian Franco Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytother* 2019; 65: 153099. doi: 10.1016/j.phymed.153099
 63. von Känel R, Kasper S, Bondolfi G, Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Hatzinger M, Imboden C, Heitlinger E, Seifritz E. Therapeutic effects of Silexan on somatic symptoms and physical health in patients with anxiety disorders: A meta-analysis
 64. W. A critical review on clinical evidence of the efficacy of lavender in sleep disorders. *Phytother Res.* 2022; 36 (6):2342-2351. doi: 10.1002/ptr.7448.
 65. L, Mirghafourvand M. The effect of lavender on mothers sleep quality in the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *J Complement Integr Med.* 2022; 20(3):513-520. doi: 10.1515/jcim-2021-0192.
 66. Ortega T, Carretero ME. Plantas adaptógenas (I): raíz de *Withania*. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(442): 414-420.
 67. Tandon N, Yadav SS. Safety and clinical effectiveness of *Withania Somnifera* (Linn.) Dunal root in human ailments. *J Ethnopharmacol.* 2020; 255:112768. doi: 10.1016/j.jep.2020.112768.
 68. Verma N, Gupta SK, Tiwari S, Mishra AK. Safety of Ashwagandha Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, study in Healthy Volunteers. *Complement Ther Med.* 2021; 57:102642. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102642.
 69. Langade D, Dawane J, Dhande P. Sub-acute toxicity of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in wistar rats. *Toxicol Rep.* 2023; 11:389-395. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.10.009.
 70. Kalaivani P, Siva R, Gayathri V, Langade D. Ninety-day repeated dose toxicity of Ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract in Wistar rats. *Toxicol Rep.* 2023; 11:189-198. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.09.004.
 71. Siddiqui S, Ahmed N, Goswami M, Chakrabarty A, Chowdhury G. DNA damage by Withanone as a potential cause of liver toxicity observed for herbal products of *Withania somnifera* (Ashwagandha). *Curr Res Toxicol.* 2021; 2:72-81. doi: 10.1016/j.crttox.2021.02.002.
 72. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effect of Ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16(9):e0257843. doi: 10.1371/journal.pone.0257843.
 73. Akhgarjand C, Asoudeh F, Bagheri A, Kalantar Z, Vahabi Z, Shab-Bidar S, Rezvani H, Djafarian K. Does Ashwagandha supplementation have a beneficial effect on the management of anxiety and stress? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2022; 36(11):4115-4124. doi: 10.1002/ptr.7598.
 74. Baker C, Kirby JB, O'Connor J, Lindsay KG, Hutchins A, Harris M. The Perceived Impact of Ashwagandha on Stress, Sleep Quality, Energy, and Mental Clarity for College Students: Qualitative Analysis of a Double-Blind Randomized Control Trial. *J Med Food.* 2022; 25(12):1095-1101. doi: 10.1089/jmf.2022.0042.
 75. Majeed M, Nagabhushanam K, Mundkur L. A standardized Ashwagandha root extract alleviates stress, anxiety, and improves quality of life in healthy adults by modulating stress hormones: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Medicine (Baltimore).* 2023; 102(41):e35521. doi: 10.1097/MD.00000000000035521.
 76. Smith SJ, Lopresti AL, Fairchild TJ. Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2023; 37(11):1091-1104. doi: 10.1177/02698811231200023.
 77. Carvalho F, Duarte AP, Ferreira S. Antimicrobial activity of *Melissa officinalis* and its potential use in food preservation. *Food Bioscience* 44 (2021) 101437

78. Petrisor G, Motelica L, Craciun LN, Oprea OC, Fikai D, Fikai A. *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems—A Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3591.
79. Zam W, Quispe C, Sharifi-Rad J, López MD, Schoebitz M, Martorell M, Sharopov F, Fokou PVT, Prakash Mishra A, Chandran D, Kumar M, Chen JT, Pezzani R. An Updated Review on The Properties of *Melissa officinalis* L.: Not Exclusively Anti-anxiety. *Front. Biosci. (Schol Ed)* 2022; 14(2):16
80. Soltanpour A, Alijaniha F, Naseri M, Kazemnejad A, Heidari MR. Effects of *Melissa officinalis* on anxiety and sleep quality in patients undergoing coronary artery bypass surgery: A double blind randomized placebo-controlled trial. *Eur J Integr Med*. 2019; 28: 27–32.
81. Haybar H, Javid AZ, Haghhighizadeh MH, Valizadeh E, Mohaghegh SM, Mohammadzadeh A. The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 ;26:47-52.
82. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. "Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances." *Mediterr J Nutr Metab*. 2011;4 (3):211-218.
83. ESCOP Monographies 2013. *Melissae folium* - *Melissa* Leaf.
84. EMA *Melissae folium* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melissae-folium>
85. Bahramsoltani R, Rostamiasrabadi P, Shahpiri Z, Marques AM, Rahimi R, Farzaei MH. *Aloysia citrodora* Palau (Lemon verbena): A review of phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2018; 222:34-51. doi: 10.1016/j.jep.2018.04.021.
86. Jiménez-Ferrer E, Santillán-Urquiza MA, Alegría-Herrera E, Zamilpa A, Noguerón-Merino C, Tortoriello J, Navarro-García V, Avilés-Flores M, Fuentes-Mata M, Herrera-Ruiz M. Anxiolytic effect of fatty acids and terpenes fraction from *Aloysia triphylla*: Serotonergic, GABAergic and glutamatergic implications. *Biomed Pharmacother*. 2017; 96:320-327. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.024.
87. Martínez-Rodríguez A, Martínez-Olcina M, Mora J, Navarro P, Caturla N, Jones J. Anxiolytic effect and improved sleep quality in individuals taking *Lippia citriodora* extract. *Nutrients*. 2022; 14(1):218. doi: 10.3390/nu14010218.
88. Afrasiabian F, Mirabzadeh Ardakani M, Rahmani K, Azadi NA, Alemohammad ZB, Bidaki R, Karimi M, Emtiazy M, Hashempour MH. *Aloysia citriodora* Palau (lemon verbena) for insomnia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Phytother Res*. 2019; 33(2):350-359. doi: 10.1002/ptr.6228.
89. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Aloysia citrodora* Palau (syn. *Aloysia triphylla* (L'Hér.) Kuntze; *Verbena triphylla* L'Hér.; *Lippia citriodora* Kunth), folium. Amsterdam: EMA. Doc Ref: EMA/HMPC/376770/2019. Published: 16/8/2021.
90. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and aetheroleum. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/55837/2011. Published: 05/04/2016.
91. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C, Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21(12):841-60.
92. Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med*. 2011 22; 11:78.
93. Chang SM, Chen CH. Effects of an intervention with drinking chamomile tea on sleep quality and depression in sleep disturbed postnatal women: a randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2016;72 (2):306-315.
94. Adib-Hajbagheri M, Mousavi SN. The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial. *Complement Ther Med*. 2017 ;35:109-114
95. Abdullahzadeh M, Matourypour P, Naji SA. Investigation effect of oral chamomilla on sleep quality in elderly people in Isfahan: A randomized control trial. *J Educ Health Promot*. 2017 ;6:53
96. Zanolì P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fito-terapia*. 2000 ; 71 Suppl 1:S117-123.
97. Avallone R, Zanolì P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol*. 2000 ; 59(11):1387-1394.
98. Masago R , Matsuda T, Kikuchi Y, Miyazaki Y, Iwanaga K, Harada H, Katsuura T. Effects of inhalation of essential oils on EEG activity and sensory evaluation. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2000 ;19(1):35-42. doi: 10.2114/jpa.19.35.
99. Block KI, Gyllenhaal C, Mead MN. Safety and efficacy of herbal sedatives in cancer care. *Integr Cancer Ther*. 2004 ; 3(2):128-48.
100. Budzinski JW, Foster BC, Vandenhoeck S, Arnason JT. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomed* 2000 ;7(4):273-282.
101. Chauveau A, Geirnaert A, Babst A, Treyer A, Lacroix C, Hamburger M, Olivier Potterat O. Alkaloids in commercial preparations of California poppy – Quantification, intestinal permeability and microbiota interactions. *Biomed Pharmacother* 2023; 166: 115420-115430
102. Beck MA, Haberlein H. Flavonol glycosides from *Eschscholtzia californica*. *Phytochemistry* 1999; 50: 329-32.
103. Vincieri FF. An approach to the study of the biological activity of *Eschscholtzia californica* Cham. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20: 41-44.
104. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, Pelt JM. Behavioral effects of the american traditional plant *Eschscholtzia californica*:

- sedative and anxiolytic properties. *Planta Med* 1991; 57: 212-216.
105. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Neurophysiological Effects of an Extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother Res* 2001; 15: 377-381.
 106. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(1):63-71.
 107. European Union herbal monograph on *Eschscholzia californica* Cham., herba. 2015. EMA/HMPC/680372/2013. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
 108. Song X, Peng J, Jiang W, Ye M, Jiang L. Effects of aromatherapy on sleep disorders: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100 (17):e25727. doi: 10.1097/MD.00000000000025727.
 109. Cui J, Li M, Wei Y, Li H, He X, Yang Q, Li Z, Duan J, Wu Z, Chen Q, Chen B, Li G, Ming X, Xiong L, Qin D. Inhalation Aromatherapy via Brain-Targeted Nasal Delivery: Natural Volatiles or Essential Oils on Mood Disorders. *Front Pharmacol*. 2022; 13:860043. doi: 10.3389/fphar.2022.860043.
 110. Sowndhararajan K, Kim S. Influence of Fragrances on Human Psychophysiological Activity: With Special Reference to Human Electroencephalographic Response. *Sci Pharm* 2016; 84: 724–751. 10.3390/scipharm84040724
 111. Cheong MJ, Kim S, Kim JS, Lee H, Lyu YS, Lee YR, Jeon B, Kang HW. A systematic literature review and meta-analysis of the clinical effects of aroma inhalation therapy on sleep problems. *Medicine (Baltimore)*. 2021 ;100(9):e24652. doi: 10.1097/MD.00000000000024652.
 112. Shahidi, B., Khajenoori, F., Najarzadegan, M. R., Mameneh, M., Sheikh, S., Babakhanian, M., Jafarpour, H., Tabarestani, M., Babakhanian, M., Ashrafinia, F., Nasibeh, R., Ghazanfarpour, M. A Systematic Review of the Effectiveness of Aromatherapy Massage on Sleep in Children and Infants. *Int J Pediatrics*, 2019; 8(5): 11233-11241. doi: 10.22038/ijp.2019.44574.3689
 113. Ko LW, Su CH, Yang MH, Liu SY, Su TP. A pilot study on essential oil aroma stimulation for enhancing slow-wave EEG in sleeping brain. *Sci Rep*. 2021; 11 (1):1078. doi: 10.1038/s41598-020-80171-x.
 114. Şahin F, Özkaraman A, Irmak Kaya Z. The effect of a combined treatment of foot soak and lavender oil inhalation therapy on the severity of insomnia of patients with cancer: Randomized interventional study. *Explore (NY)*. 2023; 19(3):426-433. doi: 10.1016/j.explore.2022.09.003.
 115. Dos Reis Lucena L, Dos Santos-Junior JG, Tufik S, Hachul H. Lavender essential oil on postmenopausal women with insomnia: Double-blind randomized trial. *Complement Ther Med*. 2021 ;59:102726. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102726.
 116. Sutar I, Khan H, Patel S, Celano R, Rastrelli L. An Overview on *Citrus aurantium* L.: Its Functions as Food Ingredient and Therapeutic Agent. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:7864269. doi: 10.1155/2018/7864269
 117. Suryawanshi JAS. An overview of *Citrus aurantium* used in treatment of various diseases. *Afric J Plant Sci*. 2011; 5:390-395.
 118. Abbaspoor Z, Siahposh A, Javadifar N, Faal Siahkal S, Mohaghegh Z, Sharifipour F. The Effect of *Citrus Aurantium* Aroma on the Sleep Quality in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2022 ;10(2):86-95. doi: 10.30476/IJCBNM.2021.90322.1693.
 119. Vukić M D, Branković J, Đukić, Maja B. Chemical composition and biological effects of *Citrus aurantium* var. dulce essential oil. *Acta Horticulturae et Regionum* 2023 ; 26: 14-20. doi.org/10.2478/ahr-2023-0003
 120. Gaff M, Esteban-Decloux M, Giampaoli P. Bitter orange peel essential oil: a review of the different factors and chemical reactions influencing its composition. *Flavour Fragrance J* 2020 ; 35 (3) :247-269. ff10.1002/ffj.3570ff. fffhal-03667282f.
 121. Mannucci C, Calapai F, Cardia L, Infrerra G, D'Arena G, Di Pietro M, Navarra M, Gangemi S, Ventura Spagnolo E, Calapai G. Clinical Pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for the Treatment of Anxiety. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018; 2018:3624094. doi: 10.1155/2018/3624094.
 122. Gürler M, Kızıllırmak A, Baser M. The Effect of Aromatherapy on Sleep and Quality of Life in Menopausal Women with Sleeping Problems: A Non-Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Complement Med Res*. 2020; 27(6):421-430. doi: 10.1159/000507751.
 123. Hachul H, Oliveira DS, Bittencourt LR, Andersen ML, Tufik S. The beneficial effects of massage therapy for insomnia in postmenopausal women. *Sleep Sci*. 2014; 7(2):114-116. doi: 10.1016/j.slsci.2014.09.005.
 124. Akgun, M., Muberra, O. Z., & Uymaz, P. (2021). The effect of aromatherapy massage on older people's sleep quality and sleepiness. *Psychiatry* 2021; 22(10): 1-14.
 125. Arbianingsih, A., Amal, A. A., Hidayah, N., Azhari N, Tahir, T. Massage with lavender aromatherapy reduced sleep disturbances on infant. *Enferm clín* 2020; 30: 62-65.
 126. Waluyo A., & Maria R. (2019, October). The Effect of Aromatherapy Massage on Sleep Quality of Patients with Cancer. In *Third International Conference on Sustainable Innovation 2019–Health Science and Nursing (IcoSIHSN 2019)* (pp. 157-161). Atlantis Press.
 127. Chang YY, Lin CL, Chang LY. The Effects of Aromatherapy Massage on Sleep Quality of Nurses on Monthly Rotating Night Shifts. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:3861273. doi: 10.1155/2017/3861273.
 128. Darsareh F, Taavoni S, Joolae S, Haghani H. Effect of aromatherapy massage on menopausal symptoms: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause*. 2012;19(9):995-999. doi: 10.1097/gme.0b013e318248ea16.

129. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 346(8.974):541-544.
130. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2597-2605. <https://doi.org/10.1185/030079907X233098>
131. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev* 2022;66:101692.
132. Ahn JH, Kim M, Park S, Jang W, Park J, Oh E, et al. Prolonged-release melatonin in Parkinson's disease patients with a poor sleep quality: A randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:50-54. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1353802020300857>
133. Li T, Jiang S, Han M, Yang Z, Lv J, Deng C, et al. Exogenous melatonin as a treatment for secondary sleep disorders: A systematic review and meta-analysis. *Front Neuroendocrinol* 2019;52:22-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091302218300141>
134. Yi M, Wang S, Wu T, Zhang X, Jiang L, Fang X. Effects of exogenous melatonin on sleep quality and menopausal symptoms in menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause N Y N.* 2021;28(6):717-725.
135. Reynolds AC, Adams RJ. Treatment of sleep disturbance in older adults. *J Pharm Pract Res* 2019; 49(3):296-304.
136. Lemoine P, Zisapel N. Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(6):895-905.
137. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Humulus lupulus L.*, flos. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/418902/2005. Published: 08/05/2014.
138. Zanolli P y Zavatti M. Neuropharmacological Activity of *Humulus Lupulus L.* en : *Beer in Health and Disease Prevention*. Elsevier. 2009. Pgs.549-556
139. Zanolli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Baraldi M. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus L.* *J Ethnopharmacol.* 2005; 102(1):102-6.
140. Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattström A. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004;70(7):594-597.
141. Meissner O, Häberlein H. Influence of xanthohumol on binding behaviour of GABAA receptors and their lateral mobility at hippocampal neurons. *Planta Medica* 2006; 72: 656-68.
142. Choi H-S, Ko BS, Kim HD, Hong K-B, Suh HJ. Effect of Valerian/Hop mixture on sleep related behaviors in *Drosophila melanogaster*. *Biol. Pharm Bull* 2017. 40(7):1101–1110
143. Abourashed E A, Koetter U, Brattstrom A. In vitro binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomed* 2004; 11: 633–638.
144. Cornu C, Remontet L, Noel-Baron F, Nicolas A, Feugier-Favier N, Roy P, Claustrat B, Saadian-Elahi M, Kassai B. A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2010; 22:10-29.
145. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005; 28:1465-1471.
146. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21(9):847-851.
147. Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2013; 45:34-39.
148. Palmieri G, Contaldi P, Fogliame G. Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes. *Nat Sci Sleep* 2017; 9:16316-16319.
149. Scholey A, Benson S, Gibbs A, Perry N, Sarris J, Murray G. Exploring the Effect of Lactium™ and Zizyphus Complex on Sleep Quality: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2017; 9(2):154.
150. Kyrou I, Christou A, Panagiotakos D, Stefanaki C, Skenderi K, Katsana K, Tsigos C. Effects of a hops (*Humulus lupulus L.*) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones (Athens)* 2017; 16: 171–180
151. Kolobaric A, Hewlings SJ, Bryant C, Colwell CS, D'Adamo C, Rosner B, Chen J, Pauli EK. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Decentralized Trial to Assess Sleep, Health Outcomes, and Overall Well-Being in Healthy Adults Reporting Disturbed Sleep, Taking a Melatonin-Free Supplement. *Nutrients* 2023; 15(17):3788. doi: 10.3390/nu15173788
152. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. ESCOP monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Cimicifugae rhizoma (Black cohosh)*. Exeter: ESCOP; 2011. Disponible en: <https://escop.com/cimicifugae-rhizoma-black-cohosh-online-consultation/>
153. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. ESCOP monographs. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Cimicifugae rhizoma (Black cohosh)*. Exeter: ESCOP; 2011. Disponible en: <https://escop.com/cimicifugae-rhizoma-black-cohosh-online-consultation/>
154. Powell S.L, Gödecke T, Nikolic D, Chen S.N, Ahn S, Dietz, B et al. In Vitro Serotonergic Activity of Black Cohosh and Identification of N ω-Methylserotonin

- as a Potential Active Constituent. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 11718–11726.
155. Nikolic D, Li J, Van Breemen R. Metabolism of N ω -methylserotonin, a serotonergic constituent of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*, L. (Nutt.)), by human liver microsomes. *Biomed Chromatogr* 2014; 28: 1647–1651.
 156. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari M.J, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA et al. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth. *Rev Pharmac* 2022; 15: 278. <https://doi.org/10.3390/ph15030278>.
 157. Navarro M.^aC, Losa F, Beltrán E, Ortega M.^aT, Carretero M.^aE, Cañigüeral S et al. Productos naturales en la mujer madura, MenoGuía AEEM. Primera edición 2022.
 158. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*. 2005;105(5 Pt 1):1074-1083. doi: 10.1097/01.AOG.0000158865.98070.89.
 159. Wuttke W, Rauš K, Gorkow C. Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas* 2006; 55: S83 – 91 19.
 160. Bai W, Henneicke-von Zepelin HH, Wang S, Zheng S, Liu J, Zhang Z et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007; 58: 31 – 41
 161. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, Banuvar S, Zhou Y, Epstein G et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1156 – 1166.
 162. Jiang K, Jin Y, Huang L, Feng S, Hou X, Du B et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. *Climacteric* 2015; 18:559–567.
 163. Monographs on the Medicinal Uses of Plant Drugs. Exeter: ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), 1996. Fascículo 2.
 164. Bommer S, Klein P, Suter A. First time proof of sage's tolerability and efficacy in menopausal women with hot flushes. *Adv. Ther.* (2011) 28 (6):490-500.
 165. Zeidabadi A, Yazdanpanahi Z, Dabbaghmanesh MH, Sasani MR, Emamghoreishi M. The effect of *Salvia officinalis* extract on symptoms of flushing, night sweat, sleep disorders, and score of forgetfulness in postmenopausal women. *J Family Med Prim Care* 2020; 9:1086-1092.
 166. Wilfried D, Chiegoua DGN, Bommer S. Effectiveness of Menosan® *Salvia officinalis* in the treatment of a wide spectrum of menopausal complaints. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Heliyon* 7 2021;7: e05910.
 167. Ikeda Y, Nasu M. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Wild Sage Metabolites in Preventing Snoring, Improving Sleep, and Activating Alpha Wave Brain Frequencies in Healthy Adults. *Cureus* 2022;14(2): e22714. DOI 10.7759/cureus.22714
 168. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal-a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012; 19(7):825-829. doi: 10.1097/gme.0b013e31824017bc.
 169. Genazzani A, Panay N, T, Depypere H, Mueck A, Egarter C, Biglia N, Fait T, Birkhaeuser M, O Skouby S, Brincat M, Goldstein S, X, Celis-Gonzales C, Palacios S. Purified and specific cytoplasmic pollen extract: a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2020; 36:190-196. doi: 10.1080/09513590.2020.1722994.
 170. Appel K, Veit J, Diaz P, Palacios S. Purified and specific cytoplasmic pollen extract, PureCyTonin®, inhibits serotonin reuptake in the rat brain model. *Gynecol Rep Endocrinol Metabol* 2020; 1(1):64-68. doi: [org/10.53260/grem.2010111](https://doi.org/10.53260/grem.2010111)
 171. De Franciscis P, Conte A, Schiattarella A, Riemma G, Cobellis L, Nicola Colacurci N. Non-hormonal Treatments For Menopausal Symptoms and Sleep Disturbances: A Comparison Between Purified Pollen Extracts and Soy Isoflavones. *Curr Pharm Des*. 2020; 264:509-4514. doi: 10.2174/1381612826666200721002022
 172. Lello S, Capozzi A, Xholli A, Cagnacci A. The benefits of purified cytoplasm of pollen in reducing menopausal symptoms in peri- and post-menopause: an Italian multicenter prospective observational study. *Minerva Obstet Gynecol*. 2022;74(6):516-521. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04964-2.
 173. Fait T, Sailer M, Regidor PA. Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Serelys® in the management of women with menopausal symptoms. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 35360-363. doi: 10.1080/09513590.2018.1538347. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30741042
 174. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V. Assessment of quality of life in women using Femelis Meno. *Menopause Rev* 2018; 17(2): 77-85.
 175. Druckmann R, Lachowsky M, Elia D. A non-hormonal treatment, efficient and safe on symptoms during pre-menopause and menopause, improve women's quality of life, Presented at the 16th World Congress on Human Reproduction. Berlin, Germany. 2015(4)
 176. Elia D, Mares P. Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement Sérélys® (Femal®) for menopausal women. *Genesis*. 2008; 135:12-15.
 177. Lello S, Paris I, Cagnacci A, Sartori D, Caruso S, Iop A. Vasomotor symptoms and management of women undergoing treatment for breast cancer: literature review with focus on the therapeutic potential of cytoplasmic pollen extract. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2162035. doi: 10.1080/09513590.2022.2162035.
 178. Genazzani AR, Adamyan L, Berga S, Martin Birkhaeuser M, Mark Brincat M, Cano A et al. ISGE Statement on Purified and Specific Cytoplasmic Pollen Extract, PureCyTonin® as a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. *Gynecol Rep Endocrinol Metabol* 2022; 370-373

179. Acquarulo EL, Hernandez EC, Kodzodziku F, Nemece EC. The efficacy of purified pollen extract for reducing vasomotor symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2024; 31:154-159. DOI: 10.1097/GME.0000000000002301
180. Mannino, G.; Serio, G.; Gaglio, R.; Maffei, M.E.; Settanni, L.; Di Stefano, V.; Gentile, C. Biological Activity and Metabolomics of *Griffonia simplicifolia* Seeds Extracted with Different Methodologies. *Antioxidants* 2023; 12: 1709. <https://doi.org/10.3390/antiox12091709>
181. Carnevale G, Di Vesti V, Zavatti M, Zanolì P. Anxiolytic-like effect of *Griffonia simplicifolia* Bail. seed extract in rats. *Phytomedicine*. 2011; 18(10):848-851. doi: 10.1016/j.phymed.2011.01.016.
182. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019; 10(6):1082-1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004
183. Romano F, Muscogiuri G, Di Benedetto E, Zhukouskaya V, Barrea L, Savastano S, Colao A, Di Somma C. Vitamin D and Sleep Regulation: Is there a Role for Vitamin D? *Curr Pharm Des*. 2020; 26(21):2492-2496. doi: 10.2174/1381612826666200310145935.
184. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(13):7077. doi: 10.3390/ijms23137077.
185. Boulkrane MS, Fedotova J, Kolodyaznaya V, Micale V, Drago F, van den Tol AJM, Baranenko D. Vitamin D and Depression in Women: A Mini-review. *Curr Neuropsycharmacol*. 2020; 18(4):288-300. doi: 10.2174/1570159X17666191108111120.
186. Casseb GAS, Kaster MP, Rodrigues ALS. Potential Role of Vitamin D for the Management of Depression and Anxiety. *CNS Drugs*. 2019
187. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018; 23 (6):716-724. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
188. Farré N, Gozal D. Sleep and the Microbiome: A Two-Way Relationship. *Arch Bronconeumol*. 2019; 55(1):7-8. doi: 10.1016/j.arbres.2018.04.007.
189. Qiu L, Gong F, Wu J, You D, Zhao Y, Xu L, Cao X, Bao F. Exercise Interventions Improved Sleep Quality through Regulating Intestinal Microbiota Composition. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(19):12385. doi: 10.3390/ijerph191912385.
190. Kang Y, Kang X, Cai Y. The gut microbiome as a target for adjuvant therapy in insomnia disorder. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101834. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101834.
191. Kaufmann FN, Costa AP, Ghisleni G, Diaz AP, Rodrigues ALS, Peluffo H, Kaster MP. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: Clinical and pre-clinical findings. *Brain Behav Immun*. 2017; 64:367-383. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.002.
192. McCarty D E, Chesson Jr A L, Jain S K, Marino A A. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep medicine reviews* 2012; 16(3): 211-219.
193. Gao Q, Kou T, Zhuang B, Ren Y, Dong X, Wang Q. The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 ; 10(10):1395. doi: 10.3390/nu10101395.
194. Wang M, Zhou T, Li X, Ma H, Liang Z, Fonseca VA, Heianza Y, Qi L. Baseline Vitamin D Status, Sleep Patterns, and the Risk of Incident Type 2 Diabetes in Data From the UK Biobank Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(11):2776-2784. doi: 10.2337/dc20-1109.
195. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Nutrients*. 2022; 14 (5):1076. doi: 10.3390/nu14051076
196. Ghaderi A, Banafshe HR, Motmaen M, Rasouli-Azad M, Bahmani F, Asemi Z. Clinical trial of the effects of vitamin D supplementation on psychological symptoms and metabolic profiles in maintenance methadone treatment patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2017; 79: Pt B, 84–89.
197. Majid MS, Ahmad HS, Bizhan H, Hosein HZM, Mohammad A. The effect of vitamin D supplement on the score and quality of sleep in 20–50 year-old people with sleep disorders compared with control group. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 511–519.
198. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Med J Islamic Repub Iran* 2018, 32, 29

11. Acrónimos

Ach	ACETILCOLINA
AE	ACEITE ESENCIAL
AEMPS	AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS
BDEPQ	CUESTIONARIO DE DEPENDENCIA A LAS BENZODIAZEPINAS
BZD	BENZODIAZEPINAS
CANTAB	PUNTUACIONES COGNITIVAS EN LA BATERÍA AUTOMATIZADA DEL TEST NEUROPSICOLÓGICO DE CAMBRIDGE
CBD	CANNABIDIOL
CBN	CANNABINOL
CFS	ESCALA DE FATIGA DE CHADLER
CR eCR iCR	CIMICIFUGA RACEMOSA EXTRACTO ALCOHÓLICO DE CIMICÍFUGA RACEMODA EXTRACTO ISOPROPANÓLICO DE CIMICIFUGA RACEMOSA
CSD	CONSENSO DE DIARIO DEL SUEÑO
DA	DOPAMINA
DASS DASS 21	ESCALA DE ANSIEDAD Y ESTRÉS ESCALA DE ANSIEDAD ESTRÉS Y DEPRESIÓN
ECA	ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO FRENTE A PLACEBO
EEG	ELECTROENCEFALOGRAMA
EMA	AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO
EPDS	ESCALA DE DEPRESIÓN POSTNATAL DE EDIMBURGO
ESCOP	COOPERATIVA CIENTIFICA EUROPEA SOBRE FITOTERAPIA
ESS	ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH
FDA	ADMINISTRACIÓN DE DROGAS Y ALIMENTOS
FE	FARMACOPEA EUROPEA
GAD	TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
GABA	ÁCIDO GAMMA AMINO BUTÍRICO
GRAS	GENERALMENTE RECONOCIDO COMO SEGURO
IMC	ÍNDICE DE MASA CORPORAL
HAMA mHAMA	ESCALA HAMILTON DE ANSIEDAD ESCALA HAMILTON DE ANSIEDAD MODIFICADA
HIS	HISTAMINA
HMP	CCOMITÉ DE PLANTAS MEDICINALES
5HT	SEROTONINA
5HTP	5 HIDROXITRIPTÓFANO

IK	ÍNDICE DE KUPPERMAN
IPOS ISGE	INDICE DE CALIDAD DEL SUEÑO DE PITTSBURGH INTERNATIONAL SOCIETY OF GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
ISI	ÍNDICE DE GRAVEDAD DEL INSOMNIO
LSEQ	CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DEL SUEÑO DE LEEDS
MENQoL	CUESTIONARIO DE VALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA
MRS	ESCALA DE CALIFICACIÓN DE LA MENOPAUSIA
MTP	MEDICAMENTO TRADICIONAL A BASE DE PLANTAS
M ₁ y M ₂	RECEPTORES MUSCARÍNICOS
NA	NORADRENALINA
NFκB	FACTOR NUCLEAR κB
NrF2	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NUCLEAR ERITROIDE
NSQ	NÚCLEO SUPRA QUIASMÁTICO
NT	NEUROTRANSMISOR
OMS	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD
ORX	OREXINAS/HIPOCRETINAS
PFS	ESCALA DE FATIGA POSTPARTO
PIV	PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO
PTEN/PI3K/Akt	FOSFATASA INHIBITORIA HOMÓLOGA DE LA TENSINA
PM	PLANTAS MEDICINALES
POVL	NÚCLEO PREÓPTICO VENTROLATERAL
PROMIS	SISTEMA DE MEDICIÓN DE RESULTADOS INFORMADOS POR EL PACIENTE
PSG	POLISOMNOGRAFÍA
PSQS	ESCALA DE CALIDAD DEL SUEÑO EN EL POSTPARTO
PSS	ESCALA DE PERCEPCIÓN DEL ESTRÉS
QoL	CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA
RA	REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS
REM NREM	FASE DEL SUEÑO CON MOVIMIENTO RÁPIDO DE OJOS FASE DEL SUEÑO SIN MOVIMIENTO RÁPIDO DE OJOS
RFE	REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA
RSTQ	CUESTIONARIO DE RECUPERACIÓN DEL ESTRÉS PARA DEPORTISTAS
SAHOS	TRASTORNO DE APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO
SAR	SISTEMA ACTIVADOR RETICULAR
SE	EFICIENCIA DEL SUEÑO
SDCS	ESCALA DE TRASTORNOS DEL SUEÑO EN NIÑOS
SEN	SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA
SF-B	DIARIO DE SUEÑO
SF-36	ENCUESTA DE SALUD DE FORMATO BREVE

SNC	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SQS/FBR	CUESTIONARIO DEL SUEÑO
SVM	SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA
TCC	TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL
THC	TETRAHIDROCANNABINOL
VAS	ESCALA ANÁLOGA VISUAL
VDBP	PROTEINA TRANSPORTADORA DE LA VITAMINA D
VitD	VITAMINA D
V/M	VOLUMEN/MASA
WASO	DESPERTAR POCO DESPUÉS DEL INICIO DEL SUEÑO

12. Información para las mujeres

El sueño femenino, como el de los hombres, se divide en ciclos y fases. La etapa del sueño REM (Movimiento Rápido de Ojos) y el sueño profundo donde se llevan a cabo procesos esenciales de restauración y consolidación de la memoria.

La incidencia del sueño y la importancia de un descanso reparador son clave para potenciar la salud física y mental, contribuyendo a la regulación emocional, la capacidad de manejar el estrés y la prevención de trastornos como la ansiedad y la depresión.

Las fluctuaciones hormonales a lo largo del ciclo menstrual y, especialmente, durante la menopausia, pueden impactar significativamente el sueño femenino con la disminución de los estrógenos y la progesterona, pero también desempeña un papel crucial en el equilibrio hormonal, la glucosa y el mantenimiento del peso.

Durante la menopausia pueden presentarse frecuentemente trastornos vasomotores como los sofocos y la sudoración nocturna que pueden afectar la conciliación y la continuidad del sueño.

Durante el sueño, especialmente en la fase REM, se consolida la memoria y se procesan los eventos del día, contribuyendo, además de favorecer al sistema inmunológico y la regeneración celular y reparación de tejidos, proceso esencial para el mantenimiento de la salud de la piel, músculos y órganos.

Sin duda alguna el tener un sueño reparador adecuado está vinculado a la longevidad y al bienestar general de la mujer.

A continuación, se describen una serie de consejos para conseguir un sueño reparador:

1. Establecer una rutina de sueño regular:
 - a) Intente acostarse y levantarse a la misma

hora todos los días, incluso los fines de semana.

- b) Asegúrese de tener suficiente tiempo para dormir, entre 7 y 9 horas para la mayoría de los adultos.

2. Crear un ambiente propicio para el sueño:
 - a) Mantenga su habitación oscura, tranquila y a una temperatura adecuada, fresca y bien ventilada. Un ambiente más fresco generalmente favorece el sueño.
 - b) Use colchones y almohadas cómodas y asegúrese de que la ropa de cama sea la adecuada.
3. Evitar estimulantes:
 - a) Evite la cafeína, el alcohol y el tabaco, especialmente cerca de la hora de dormir.
 - b) Limite la ingesta de líquidos antes de acostarse para evitar despertarse con frecuencia para ir al baño.
4. Establecer una rutina relajante antes de acostarse:
 - a) Dedique al menos 30 minutos a actividades relajantes, como leer un libro, tomar un baño caliente, escuchar música suave o practicar técnicas de relajación como la meditación o la respiración profunda o el yoga antes de dormir para calmar la mente y reducir el estrés
5. Evitar el uso de dispositivos electrónicos antes de acostarse:
 - a) La luz móvil azul emitida por dispositivos como teléfonos, tabletas y computadoras puede interferir con tu ciclo de sueño.
 - b) Apague estos dispositivos al menos una hora antes de acostarse.
6. Controle sus preocupaciones:

- a) Si la mente está llena de pensamientos o preocupaciones, intente escribirlos en un diario antes de acostarte para liberar la mente.
 - b) Si se encuentra inquieta dando vueltas en la cama sin poder dormir, levántese y realice una actividad tranquila hasta que inicie sentirse somnolienta.
7. Mantenga un estilo de vida saludable:
- a. Efectúe ejercicio regular, pero evitando el ejercicio intenso en las 2 horas antes de ir a dormir. Mejor practicarlo por la mañana.
 - b. Lleve una alimentación balanceada, tomar cenas ligeras sin alimentos ácidos o picantes que dificulten la digestión, aumentando la ingesta de alimentos ricos en triptófano.
 - c. Evite el uso de estimulantes (café, té, derivados de cola...) 6 o 7 horas antes de acostarte. Evitar la ingesta de alcohol, sobre todo durante la cena, porque activa el organismo e interrumpe el sueño.

Usar productos naturales para dormir, siempre bajo la recomendación del médico o farmacéutico. Además de los preparados fitoterápicos bajo forma farmacéutica (cápsulas, comprimidos, etc.) normalizados en cuanto al contenido de los componentes que actúan en las alteraciones del sueño, puede tomar infusiones de estas mismas plantas medicinales como por ejemplo de manzanilla, valeriana o lavanda por sus propiedades relajantes que favorecen el sueño y utilizar aceites esenciales como los de lavanda, manzanilla, limón o azahar para crear un ambiente relajante, usándolos en un difusor o agregando unas gotas en la almohada.

En el caso de que el insomnio persista o empeore, es recomendable buscar la ayuda y el consejo de un profesional de la salud, para que evalúe la situación de forma individualizada y proponga otras opciones de tratamiento más específicas.

