

# Yerba mate: efectos sobre la vigilia y el sueño

Pablo Torterolo<sup>1\*</sup>, Atilio Falconi<sup>1</sup>, Luciana Benedetto<sup>1</sup>, Alejandra Rodriguez-Haralambides<sup>2</sup>,  
Caterina Rufo<sup>2</sup>, Nelson Bracesco<sup>3</sup>

## Resumen

Actualmente, son cada vez más utilizados diversos estimulantes para aumentar la vigilia y su rendimiento. La yerba mate (*Ilex paraguariensis*) ingerida como infusión, es una bebida tradicional de América del Sur, de amplio consumo en Uruguay, y popularmente reconocida como estimulante o activadora. Recientemente hemos publicado un trabajo preclínico donde estudiamos los efectos de *Ilex paraguariensis* sobre distintos parámetros del ciclo sueño-vigilia, demostrando por primera vez el efecto promotor de la vigilia de este producto.

En la presente revisión se analiza el efecto activador de la *Ilex paraguariensis* y se discute el probable mecanismo de acción sobre los sistemas neurales activadores y somnogénicos. También se discute un posible papel de la *Ilex paraguariensis* en el tratamiento de la somnolencia excesiva y se sugiere contraindicarla en diversas condiciones que cursan con dificultad para conciliar el sueño.

**Palabras Claves:** Sueño NREM, sueño REM, cafeína, teobromina, productos naturales.

**Title:** Yerba mate (*Ilex paraguariensis*): effects on sleep and wakefulness.

## Abstract

Nowadays, several stimulants are used in order to increase wakefulness and its efficiency. The “yerba mate” (*Ilex paraguariensis*) taken as an infusion, is a south-American beverage with widespread consumption in Uruguay and is traditionally recognized as a preparation that promotes wakefulness. Recently, we have published a preclinical paper where we studied the *Ilex paraguariensis* effects on different parameters of the sleep and wakefulness cycle, demonstrating for the first time that this product generates and maintains wakefulness.

In the present revision, we analyze the activating effect of the *Ilex paraguariensis*. We also hypothesize that the activating effect is produced by actions on the waking and sleep-promoting neuronal systems. Finally, we also discuss the potential use of *Ilex paraguariensis* in the treatment of excessive sleep disorders, and suggest contraindicating this product in conditions that present difficulties in falling asleep and insomnia.

**Key words:** NREM sleep, REM sleep, caffeine, teobromine, natural products.

---

1 Laboratorio de Neurobiología del Sueño. Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2 Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química, Universidad de la República, Pando, Uruguay

3 Departamento de Biofísica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

\* Contacto: Pablo Torterolo, Facultad de Medicina, Universidad de la República. General Flores 2125, 11800 Montevideo-Uruguay. Tél: (598) 2924 34 14 ext. 3234. E-mail: ptortero@fmed.edu.uy

## Introducción

En los últimos años, la humanidad redujo las horas de sueño en un 25% en comparación con décadas anteriores, con la consecuente acumulación de una importante “deuda de sueño” [1]. El Síndrome de Sueño Insuficiente se caracteriza porque el individuo no duerme las horas necesarias para mantener un nivel de vigilia normal, causando una privación de sueño crónica y un cuadro de excesiva somnolencia diurna [2]. Este síndrome junto a las cada vez más exigentes actividades cotidianas, han popularizado la utilización de sustancias estimulantes [3]. La cafeína, consumida como café, es el estimulante más comúnmente empleado. Sin embargo, en Uruguay, Argentina, Paraguay y Brasil el café ha sido parcialmente remplazado por el consumo de infusiones a base de yerba mate, ya que los efectos “despertadores” de esta planta son de conocimiento popular [3,4]. Esta sustancia natural también está siendo consumida en Europa y Estados Unidos y utilizada por la industria para la elaboración de bebidas “energizantes” [5].

La hoja de yerba mate constituye la materia prima de tres tipos diferentes de infusiones: “mate”, “té de mate” y “tereré”, que varían en la temperatura del agua en su preparación y en las características culturales de su consumo. Esta hoja proviene del árbol *Ilex paraguariensis* (*Ip*), perteneciente a la familia de las Aquifoliáceas [4]. Por siglos, esta infusión ha sido muy popular debido a su efecto estimulante y por sus propiedades medicinales, siendo adoptada por los Guaraníes, nativos de una región que incluye el noreste argentino, el sur de Brasil y lo que hoy son Uruguay y Paraguay [6].

El procesamiento de las hojas del *Ip* consiste en la cosecha de la hoja verde, el secado (“zapecado”), “canchado” (donde las hojas son trituradas), estacionamiento (en el caso de yerbas consumidas en Uruguay), formulación y empaquetamiento [5]. Dentro de los componentes de la *Ip* se reconocen: ácido clorogénico, flavonoides, alcaloides, taninos, saponinas, vitaminas y minerales tales como hierro, manganeso, potasio, etc. Dentro de los alcaloides se encuentra la cafeína, teobromina y cantidades muy bajas de teofilina. La cafeína se encuentra presente en concentraciones de 1-2%, mientras que la teobromina en un 0.3-0.9% del peso seco, concentrándose principalmente en las hojas [5,7]. La *Ip* posee amplios efectos positivos sobre la salud,

considerándose como una planta medicinal, y un ejemplo interesante de etno-farmacología [6]. La *Ip* posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hipocolesterolémicas, antiparasitarias, potencial antimutagénico y anticancerígeno, así como efectos adelgazantes [4,6,8,9]. Entre los escasos estudios de los efectos de la *Ip* sobre el sistema nervioso central (SNC) y el comportamiento, se ha visto que la *Ip* mejora los déficits motores en un modelo animal de enfermedad de Parkinson, así como la memoria y aprendizaje en animales de laboratorio (ratas) evaluado por distintas pruebas comportamentales [10,11]. Recientemente, hemos analizado en un modelo animal los efectos de *Ip* sobre el ciclo sueño-vigilia [12] que demuestra que este producto presenta un marcado efecto promotor de la vigilia.

## La vigilia y el sueño

En el ser humano y en la mayoría de los mamíferos se pueden distinguir claramente tres estados comportamentales: vigilia, sueño REM (por su sigla en inglés *rapid eye movements*, movimientos oculares rápidos) y sueño con ondas lentas (también llamado sueño No-REM, NREM). La polisomnografía es la herramienta básica para distinguir estos estados; esta consiste en el registro simultáneo del electroencefalograma (EEG), el electromiograma (EMG) y los movimientos oculares. Comúnmente también se utilizan otros canales accesorios de registros bioeléctricos tanto en animales de experimentación como en seres humanos.

Durante la vigilia existe una interacción óptima con el ambiente que nos permite desarrollar diversos comportamientos necesarios para la supervivencia. En el ser humano, la vigilia se acompaña de conciencia del medio que nos rodea y de ciertos estímulos generados internamente. La vigilia se reconoce por un EEG con ondas de alta frecuencia y baja amplitud, determinado por la “desincronización” de la actividad de las neuronas talámicas y corticales (activación cortical) [13].

En el sueño existe una marcada disminución de la interacción con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad y tono muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar

el calor. De la vigilia se ingresa al sueño NREM en el cuál se reconocen clásicamente 4 fases en el ser humano (numeradas del 1 al 4) relacionadas con la profundidad del estado (actualmente es común no diferenciar la etapa 3 de la 4). El sueño NREM presenta en forma característica un EEG con ondas de baja frecuencia y alta amplitud, así como husos de sueño, ambos generados por la actividad sincronizada de neuronas talámicas y corticales [13]. El sueño NREM se acompaña además de un aumento tónico de la actividad parasimpática que determina cambios característicos de la actividad visceral. En las etapas más profundas del NREM la actividad cognitiva (ensueños) no existe o es mínima [14,15].

En forma periódica y siempre precedido de sueño NREM se ingresa al estado de sueño REM. A pesar de que en esta etapa el sueño es profundo, la actividad eléctrica del EEG es similar al de vigilia (por eso también se denomina sueño paradójico). En sueño REM, donde ocurren los ensueños (importante actividad cognitiva distinta a la vigilia), también existe una atonía muscular evidenciada en el EMG y por cambios fásicos de la actividad autonómica [13].

En el ser humano ciclos ultradianos de sueño NREM y REM se repiten 4 a 6 veces a lo largo del sueño nocturno.

### *Sistemas activadores*

Al pasar del sueño a la vigilia hay una activación tálamo-cortical (evidenciada por una desincronización del EEG) que sostiene al despertar cognitivo; esta activación se acompaña de cambios motores, autonómicos y endocrinos.

En la formación reticulada del tronco encefálico, principalmente en la región mesopontina, están las neuronas que forman lo que clásicamente se conoció como sistema reticular activador ascendente. Posteriormente se demostró que neuronas de regiones específicas del hipotálamo posterior y del cerebro basal anterior (o prosencéfalo basal), áreas reticuladas desde el punto de vista histológico se comportan funcionalmente como activadoras.

Todos estos grupos neuronales se conocen como "sistemas activadores" ya que generan y mantienen este despertar cognitivo y electroencefalográfico, e intervienen en los otros cambios fisiológicos relacionados con la vigilia (para una revisión

detallada de los sistemas activadores consultar a Torterolo y Vanini [13].

La actividad cognitiva y los distintos ritmos electroencefalográficos son generados por la actividad de neuronas talámicas y corticales que están conectadas recíprocamente entre sí. Los distintos grupos neuronales que componen los sistemas activadores proyectan por una vía dorsal hacia los núcleos específicos y no específicos del tálamo, y/o por una vía ventral que pasa por el hipotálamo lateral y por el cerebro basal anterior antes de llegar a la corteza cerebral. Estas proyecciones son las responsables del despertar cognitivo (y de la activación electroencefalográfica). Los sistemas activadores desincronizan el EEG y producen el despertar comportamental actuando directamente sobre el tálamo y sobre la corteza cerebral.

En la Figura 1 se esquematiza la localización de los sistemas activadores, sus vías de proyección y los grupos neuronales que la forman.

### *Sistemas somnogénicos*

La inhibición recíproca entre los grupos activadores y generadores de sueño es la clave para la transición entre los estados durante el ciclo sueño-vigilia. La principal región para la generación del sueño NREM está situada en el área preóptica del hipotálamo [16,19] (Figura 1). Desde esta región proyectan fibras inhibitorias GABAérgicas y peptidérgicas que inhiben los distintos sistemas activadores. A su vez, las zonas activadoras inhiben las regiones somnogénicas [20].

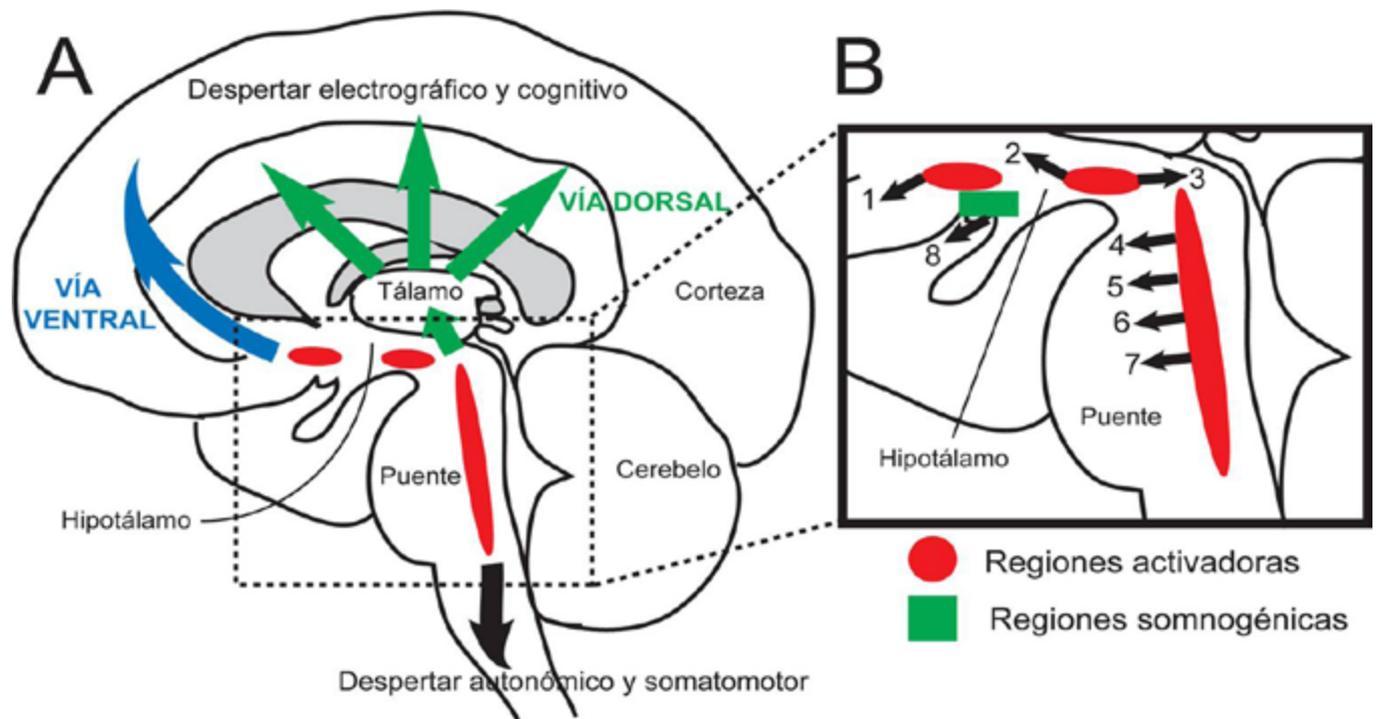
En el hipotálamo posterolateral hay neuronas que utilizan al neuropéptido hormona concentradora de melanina (MCH) como neuromodulador, que se activan durante sueño NREM y sueño REM y promueven el sueño [21,23]. Estas neuronas están localizadas en la misma región que las neuronas activadoras hipocretinérgicas (Figura 1). Las neuronas MCHérgicas proyectan a distintas regiones del SNC, con importante densidad hacia los sistemas activadores. Dado que la aplicación de MCH en los ventrículos cerebrales, en el núcleo dorsal del rafe y en la formación reticulada pontina, facilita la generación del sueño, es posible que las neuronas MCHérgicas inhiban la actividad de los sistemas activadores para ejercer su función hipnogénica [24-26].

## Transición de la vigilia al sueño Rol de la adenosina

Las transiciones fisiológicas entre la vigilia y el sueño están reguladas por un componente circadiano y otro homeostático [27]. Como todos los ritmos circadianos, la vigilia y el sueño están regulados por comandos provenientes del núcleo supraquiasmático del hipotálamo, que modulan la actividad tanto del área preóptica somnogénica, como de los sistemas activadores [28]. Es así que desde el punto de vista del control circadiano los seres humanos tenemos más propensión a dormir durante la noche.

Al control circadiano del sueño se lo reconoce como proceso C.

El control circadiano del sueño y de la vigilia, interacciona con el llamado control homeostático del sueño, o proceso S. Es decir, en forma homeostática, la vigilia prolongada facilita la generación del sueño. Diversas líneas de investigación muestran que sustancias liberadas y acumuladas durante la vigilia, tales como la adenosina, promueven el sueño [29]. La adenosina promovería esta acción inhibiendo los sistemas activadores y estimulando los sistemas generadores de sueño [29]. Los efectos



**Figura 1.** Esquema de los sistemas activadores.

**A.** La localización anatómica aproximada de los sistemas activadores se muestra en rojo. Los sistemas activadores son un grupo heterogéneo de neuronas, que utilizan distintos neurotransmisores. Las vías activadoras ascendentes dorsal (que llega al tálamo influyendo este sobre la corteza cerebral) y ventral (que llega directamente a la corteza cerebral) se muestran en verde y en azul, respectivamente. Mediante estas vías los sistemas activadores modulan el nivel de vigilia y las funciones cognitivas. A su vez, proyecciones descendentes regulan la actividad motora, ventilatoria y autonómica.

**B.** Esquema de los grupos neuronales activadores y somnogénicos. Las neuronas que forman los sistemas activadores (en rojo) se encuentran en el cerebro basal anterior, hipotálamo posterior y formación reticulada mesopontina y utilizan distintos neurotransmisores. Los números identifican distintos grupos neuronales: 1. Cerebro basal anterior, neuronas colinérgicas;

2. Hipotálamo postero-lateral, neuronas hipocretinérgicas;

3. Núcleo tuberomamilar del hipotálamo, neuronas histaminérgicas;

4. Área tegmental ventral, neuronas dopaminérgicas;

5. Núcleo dorsal y medial del rafe, neuronas serotoninérgicas;

6. neuronas colinérgicas mesopontinas;

7. Locus coeruleus, neuronas noradrenérgicas. En verde (8) se indica la región preóptica del hipotálamo; una zona generadora de sueño. No se incluyen las neuronas MCHérgicas del hipotálamo posterior que también tienen funciones somnogénicas.

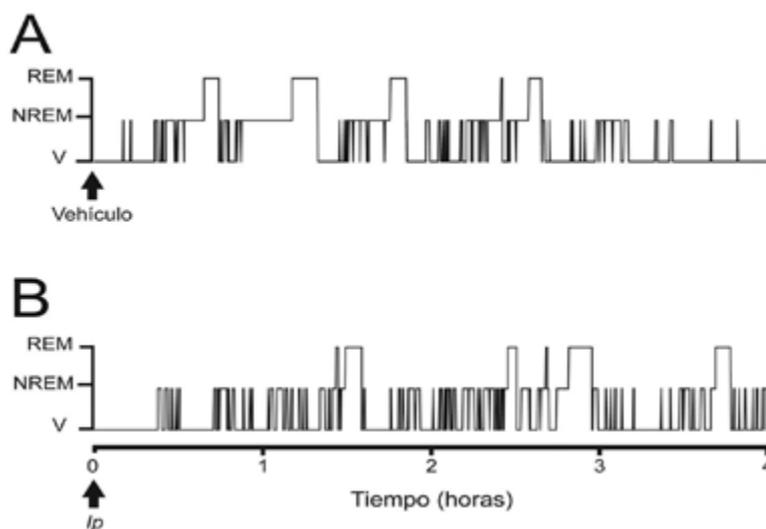
(Modificada de Torterolo P, *et al.* [13]).

celulares de la adenosina son mediados por cuatro subtipos de receptores: A1, A2A, A2B y A3. En el SNC predominan los subtipos A1 y A2A, que se asocian con los efectos somnolígenicos de la adenosina [30]. Se ha observado que durante la privación de sueño se acumula adenosina extracelular, principalmente en el cerebro basal anterior (que forma parte de los sistemas activadores), provocando un aumento de la tendencia al sueño [31,32].

### Yerba mate como inductor de vigilia

El único trabajo publicado en que explora directamente si la *Ip* promueve la vigilia es de Falconi *et al.* [12]. Utilizando al gato adulto como modelo animal se estudió el efecto de la *Ip* sobre el ciclo sueño-vigilia mediante registros polisomnográficos. Para ello se prepararon soluciones de *Ip* en condiciones similares a la consumida comúnmente como infusión. Las soluciones de *Ip* en distintas concentraciones: 0, 2.5, 5, 10 y 30%, se obtuvieron colocando el peso correspondiente *Ip* en agua destilada; la solución se mantuvo a 70 °C durante 15 minutos. A continuación, la solución se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente (20-22°C) antes de ser administrada por vía oral (20 ml durante 5 minutos).

La *Ip* aumentó, en forma dependiente de la dosis, el tiempo de vigilia a expensas de sueño no-REM. Los efectos más marcados se observaron especialmente las dos primeras horas luego de la administración. En la Figura 2 se pueden observar dos hipnogramas representativos del mismo animal luego de la administración de vehículo e *Ip* (10 %). Se observa que la *Ip* produce un aumento del tiempo de vigilia así como una disminución del sueño NREM, principalmente en las primeras dos horas del registro.



**Figura 2.** Hipnogramas representativos de un animal frente al tratamiento con *Ip* y luego del tratamiento con vehículo (control). NREM, sueño no-REM; REM, sueño REM; V, vigilia. Las flechas indican el momento de la administración de *Ip* o vehículo. (Modificada de Falconi A, *et al.* [12]).

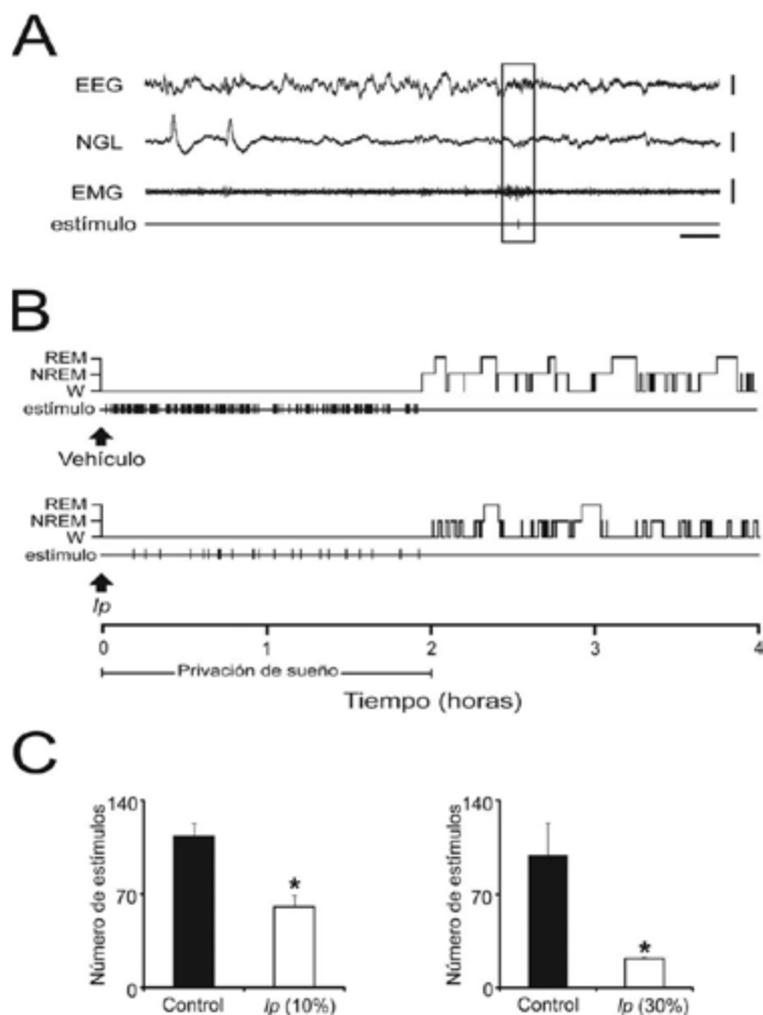
La administración de *Ip* también disminuye la somnolencia provocada por privación de sueño (que se manifiesta por la tendencia de los animales a entrar en sueño). En la figura 3 se muestra un registro polisomnográfico durante la privación de sueño. Cada vez que el animal mostraba signos de sueño se realizaba un estímulo somestésico leve, observándose el retorno a la vigilia (Figura 3A). Como se observa en la Figura 3B, el número de estímulos necesarios para mantener al animal despierto disminuye marcadamente luego de la administración de *Ip*. El análisis del efecto de dos concentraciones de *Ip* en dos animales muestra que la administración de *Ip* produce en ambos casos una disminución significativa del número de estímulos necesarios para mantener despierto al animal durante la privación de sueño (Figura 3C).

Durante el rebote de sueño post-privación, la *Ip* (10 y 30 %) disminuyó significativamente el tiempo total de sueño, el sueño NREM y aumentó la vigilia.

La administración durante 7 días consecutivos de *Ip* aumentó la vigilia en forma constante durante los días de administración. Luego de finalizar la administración de *Ip*, el tiempo de vigilia volvió a niveles basales, no observándose un aumento de sueño posterior o rebote de sueño (Figura 4).

Se realizó también un análisis cuantitativo de la potencia de los componentes de frecuencia del EEG de los registros obtenidos bajo los efectos de la *Ip*. Se encontró un aumento significativo de la potencia gamma durante la vigilia luego de la administración de *Ip* en comparación con sus respectivos

controles, lo que indica una vigilia más activa o alerta [33]. También se detectó una disminución significativa de la potencia delta y un aumento de la potencia theta durante el sueño NREM lo que sugiere un sueño más ligero [34].



**Figura 3.** La *Ip* disminuye la somnolencia provocada por privación de sueño.

**A.** Registro representativo de un animal durante la privación de sueño. Se ilustra el EEG, el electrograma del NGL y el EMG. A su vez, se muestra el registro de los estímulos somestésicos despertadores. Cuando aparecen signos de sueño la estimulación somestésica despierta al animal (se enmarca el momento del despertar). Se reconoce una activación del EEG, la desaparición de las ondas PGO en el electrograma del NGL, que en forma característica aparecen en el sueño NREM de animales privados de sueño, y un aumento de la actividad en el EMG. Barras de calibración 200  $\mu$ V, 1 segundo.

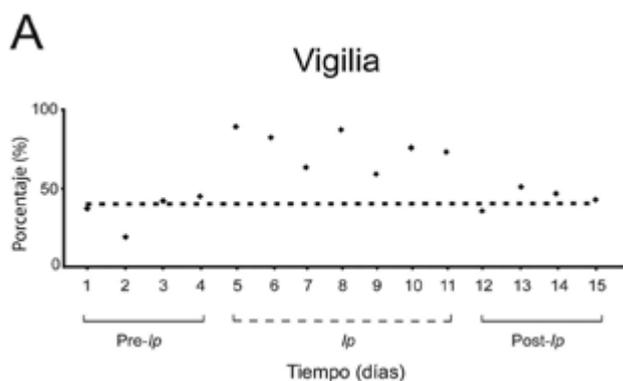
**B.** Se muestran hipnogramas de un animal durante y posteriormente a la privación de sueño y el registro de los estímulos somestésicos necesarios para mantener despierto al animal. Comparado con el registro control (administración de vehículo) bajo tratamiento con *Ip* (10%) se observa claramente una marcada disminución de los estímulos despertadores. Luego de la administración de *Ip*, el hipnograma post-privación muestra un aumento marcado de la vigilia. Las flechas indican el momento de la administración de *Ip* o vehículo.

**C.** A la izquierda se muestra el número de estímulos despertadores luego de la administración de vehículo ( $113.6 \pm 9.5$ ) y luego de la administración *Ip* al 10% ( $60 \pm 8.7$ ). A la derecha se muestra el promedio del número de estímulos despertadores luego de la administración de vehículo ( $99.2 \pm 24.4$ ) y luego de la administración *Ip* al 30% ( $22 \pm 1.1$ ). Se utilizaron animales distintos para cada dosis de *Ip*. \* Diferencias significativas entre *Ip* y controles ( $P < 0.05$ ; Prueba de Student, no pareado a dos colas). (Modificada de Falconi A, *et al.* [12]).

### La cafeína como responsable del efecto activador

La cafeína es el estimulador del sistema nervioso central (SNC) más utilizado. Además del café y la *Ip*, se encuentra presente en el té, las bebidas cola, el chocolate y la cocoa. Fármacos que contienen cafeína también se encuentran a disposición comercial [35-37].

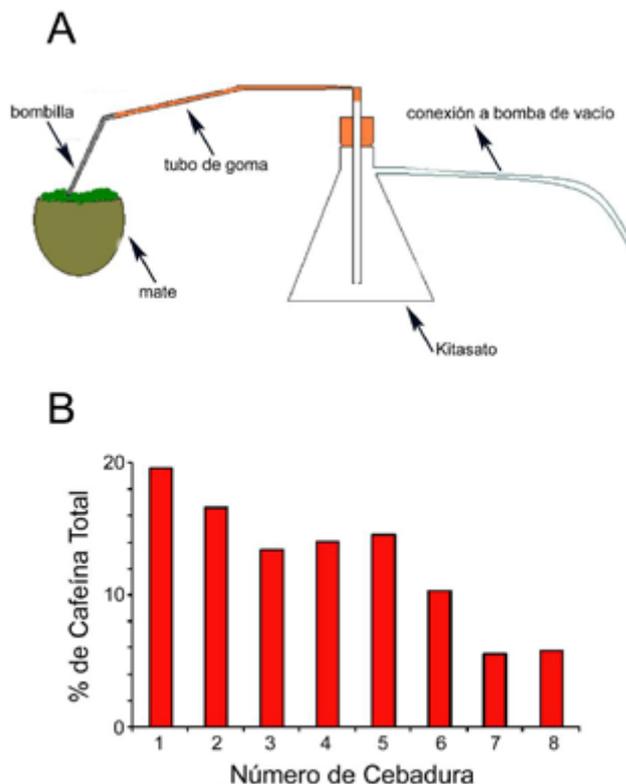
Falconi *et al.* [12], determinaron el contenido de cafeína en las muestras de *Ip* y calcularon la dosis administrada. Extrapolando las dosis de cafeína utilizadas por los autores en animales para una persona de 60 Kg, se habría utilizado aproximadamente entre 6.5 mg (*Ip* 2.5%) hasta 72 mg (*Ip*, 30%). Una taza de café instantáneo contiene de 40 a 150 mg de cafeína y un comprimido de cafeína de 40 a 200 mg [35-37]. Por lo tanto, las cantidades de cafeína administradas en este trabajo, fueron similares a las comúnmente empleadas como activadores en las infusiones para el consumo humano. Sin embargo, pueden existir diferencias en la absorción y metabolización de esta sustancia entre animales y humanos. Así, los resultados de Falconi *et al.* [12] sólo deben considerarse como una primera aproximación a lo que puede ocurrir en el ser humano.



**Figura 4.** Efectos de la administración diaria de Ip. Efecto sobre el porcentaje de vigilia, del tratamiento diario con soluciones de Ip (del día 5 al 11 inclusive) y vehículo (del día 1 al 4 y del día 12 al 15). La línea punteada muestra la media del porcentaje de vigilia de los registros control. (Modificada de Falconi A, *et al.* [12]).

¿Cuánta cafeína se consume en una cebadura promedio normal? La forma peculiar, *sui generis*, en que se toma la infusión de Ip, determina que se haga una extracción continua de los compuestos presentes en la yerba a lo largo de una “mateada”. Se estima que, acompañando las actividades diarias, los consumidores ingieren a lo largo de 1 hora por lo menos 1 litro de infusión, de 20-40 ml por vez. Por lo tanto, en vez de los rápidos picos de sustancia absorbidas al tomar 200 ml de café (aproximadamente durante 10 minutos), la ingesta de mate mantiene los niveles de sustancias en plasma en forma más sostenida [6].

Para conocer los niveles de cafeína durante el proceso de un cebadura típica, se realizó el siguiente trabajo. Mediante un sistema de extracción para la obtención de la infusión de Ip simulando la toma de mate (Figura 5A), Mir *et al.* [38], estudiaron la composición de los tipos de yerbas más consumidas en Uruguay. Utilizando 50 gramos de yerba en cebaduras con un litro de agua a 80°C, se determinó que el total de cafeína en la infusión de yerbas tipo PU1 (de molienda fina y despallada, típica yerba consumida en Uruguay) varió entre 350 y 520 mg, mientras que en yerba con palo (yerba estilo argentino) fue de 350 mg. Cuando se cuantifica la cafeína en las distintas etapas de la cebadura de 1 litro de mate, realizando extracciones seriadas, ésta va decreciendo a medida que se va consumiendo el mate (Figura 5B); aproximadamente un 70% de la cafeína se consume con los primeros 400 ml de mateada [39]. Se puede concluir entonces



**Figura 5. A.** Extracción de la infusión de yerba mate simulando cebaduras. Se prepara el mate con 50 gramos de yerba y se efectúa la simulación de la mateada (este sistema se conecta a una bomba de vacío), cebando con 100 mL de agua por vez hasta completar 1000 mL y realizando la “vuelta del mate” a la mitad del proceso. **B.** Contenido de cafeína en cada cebadura, las cuales fueron de 100 mL cada una. En los primeros 400 mL cebados es donde ocurre la mayor extracción de la cafeína (se extrae en promedio un 70% del total de la misma).

que en una cebadura de mate típica, se consumen habitualmente aproximadamente 400 mg de cafeína distribuidos a lo largo de varias horas (por ejemplo, en una mañana).

La cafeína es un derivado de las xantinas, que es rápidamente absorbida en el tracto intestinal (hay un pico en sangre luego de 30 minutos a una hora de ingerida) y tiene una vida media de 3.5 a 5 horas. Los efectos comportamentales de la cafeína incluyen vigilia, un aumento de la alerta, un flujo de pensamiento más claro y rápido, aumento de atención y concentración. Entre los efectos físicos se incluyen inquietud, palpitaciones, hipertensión, aumento de la secreción gástrica y aumento de la diuresis. Un consumo excesivo (1.5 g de cafeína o 12 tazas de café) genera agitación, ansiedad, temblores, polipnea e insomnio [35].

El tratamiento repetido con cafeína puede producir tolerancia o sensibilización, dependiendo de la pauta de administración [40]. El tratamiento continuado con cafeína produce tolerancia a los efectos locomotores y sensibilización motora con dosis intermitentes. En seres humanos se observa tolerancia en los efectos cardiovasculares, aunque no está claro que esta tolerancia se observe en efectos psicológicos y conductuales. Como se mencionó anteriormente, no se observó tolerancia al tratamiento durante 1 semana con *Ip* (10%) en modelos animales [12].

Existen síntomas psicológicos y físicos, no ya sólo después de la interrupción del consumo sino también después de una disminución en el consumo de cafeína, lo que constituye un síndrome de abstinencia [40]. Los síntomas son dolores de cabeza, somnolencia, cansancio, atenuación de la atención y concentración, dificultad en la coordinación y, en algunos casos, ansiedad o depresión leve. En animales no se observó un rebote de sueño luego de una semana de tratamiento con *Ip* (10%) [12].

Recientemente, se ha reconocido como condición patológica al “Desorden en el Uso de la Cafeína” (Caffeine Use Disorder) [41]. Las personas que sufren esta condición clínica son incapaces de abandonar el uso de cafeína a pesar de un uso moderado de esta y de reconocer que esta le está produciendo problemas de salud. Es probable que muchos bebedores habituales de yerba mate padezcan un problema similar.

El mecanismo de acción de la cafeína como inductor de la vigilia involucra el antagonismo no-específico de los receptores de adenosina, interfiriendo con el efecto promotor del sueño de la adenosina [36,42,43]. Huang *et al.* [44], demostraron que el efecto promotor de vigilia de la cafeína está ausente en ratones *knock-out* para el receptor A2A, sin embargo, está presente en los *knock-out* para el receptor A1. Estos datos sugieren que el receptor A2A sería crítico para el efecto activador de la cafeína, por lo menos en esta especie [44].

### Otras sustancias activadoras en la yerba mate

Aunque la cafeína presente en la *Ip* sería el principal compuesto activador, no se puede descartar que

otras sustancias presentes en la *Ip* coadyuven para mantener la vigilia. Otras metilxantinas, como por ejemplo la teobromina, están presentes en la *Ip* [4]. La teobromina también es utilizada y apreciada desde la antigüedad; su nombre significa el alimento de los dioses [40]. Una cebadura de yerba (50 g de yerba, 1 litro de agua) contiene entre 50 y 120 mg (en yerba tipo PU1) y 55 mg (en yerba con palo) de teobromina [38]. Aunque sus efectos sobre el ciclo sueño-vigilia, así como su mecanismo de acción han sido escasamente estudiados, dado la similitud química con la cafeína se considera que ambos productos tienen efectos farmacológicos similares, mostrando solo diferencias cuantitativas y considerándose los efectos de la teobromina menos potentes a nivel del SNC [40].

Es importante destacar que es probable que otros componentes de la *Ip* regulen sus efectos interviniendo en la absorción o metabolización hepática de la cafeína y teobromina. A modo de comparación, los componentes de otro producto natural como la marihuana administrados separadamente, tienen efectos opuestos sobre el sueño; por lo tanto, el efecto natural de la marihuana depende del balance de las concentraciones entre sus distintos compuestos [45]. De la misma forma, sería importante comparar los efectos de la *Ip* con dosis equimolares de cafeína, para determinar si otros componentes potencian o disminuyen la vigilia. Se destaca que hay estudios que sugieren que ciertos tipos de flavonoides promoverían el sueño, pudiendo moderar el efecto activador de las metilxantinas [46,47]. Se necesitan más evidencias experimentales para ser conclusivos al respecto.

### Posibles beneficios de la yerba mate en la somnolencia excesiva

Existen documentos en que el café se prescribe para el tratamiento de la somnolencia desde 1672 [37]. Se estima que 90% de los uruguayos son bebedores de mate, mientras que 85% de estadounidenses es bebedor de café [37,48], especialmente en las mañanas. Además de ser una costumbre culturalmente aceptada, se ha demostrado que la cafeína disminuye la inercia de sueño, fenómeno que consiste en una disminución de las actividades cognitivas luego del despertar y que puede durar desde minutos hasta un par de horas [37].

La somnolencia inducida por privación de sueño hasta de 72 horas en sujetos jóvenes es atenuada por cafeína, tanto subjetiva como objetivamente (medida por polisomnografía y test psicomotores) [37]. La dosis mínima que mejora el desempeño durante la privación de sueño es de 100 mg y el efecto dura por 4 horas [49]. Se ha estimado que para mantener la alerta y la correcta actividad durante la privación de sueño, se necesitan aproximadamente 6 tazas de café para tener un efecto similar a 5 mg de dextroanfetamina o que bajas dosis de modafinil (fármaco estimulante o activador) [37].

La privación de sueño es altamente perjudicial para mantener la alerta y desempeño especialmente en trabajadores nocturnos y conductores vehiculares de larga distancia. Se ha visto que 200 mg de cafeína mejoran estas variables en personas no dependientes de cafeína. La efectividad aumenta con dosis diarias de 600 mg en preparados de liberación sostenida, que aumentan la duración del efecto de la cafeína, incluso extendiendo los beneficios de una siesta corta [37,49]. Una cebadura de mate de 50 g aporta una dosis de cafeína de aproximadamente 440 mg de cafeína y 120 mg de teobromina por litro de agua, que se va administrando en forma sostenida (durante varias horas que puede durar una mateada) a concentraciones decrecientes. Esto se asimila a un preparado de liberación sostenida.

Por otra parte, los efectos beneficiosos de la cafeína se reducen si no se consumen en dosis adecuada, si no se administra en el momento correcto (ya que la vida media es corta) o si hay una base de dependencia a la cafeína [37]. Cabe destacar que es común que muchos bebedores de mate sean bebedores muy frecuentes de esta infusión, y por lo tanto presenten un consumo diario alto de cafeína. Somnolencia, disminución del vigor y mal humor son algunos de los síntomas que aparece cuando se discontinúa la administración de cafeína (síndrome de abstinencia) [37]. En el estudio con modelos animales, no observamos un aumento del sueño luego de 7 días de tratamiento [12].

La cafeína es comúnmente utilizada por los pacientes narcolépticos antes del diagnóstico [36]. Sin embargo, el tratamiento farmacológico con psicoestimulantes más potentes es recomendado para esta patología así como para otras hipersomnias.

## La yerba mate y el insomnio

El insomnio es el desorden de sueño más común; 26% de las personas manifiestan dificultad en conciliar el sueño y el 42% dificultades en mantener el sueño [50].

El efecto colateral principal de la cafeína es la alteración del sueño nocturno. La cafeína aumenta la latencia del sueño, disminuye el sueño NREM, el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño [37]. El descenso del metabolismo con la edad, determina que este efecto sea mayor en ancianos. Se destaca que la cafeína produce menos insomnio en consumidores crónicos que en consumidores ocasionales [40].

La cafeína y por lo tanto la *Ip*, está contraindicada para los casos de insomnio; uno de los puntos principales de la higiene del sueño es abolir la ingesta de sustancias o productos estimulantes, especialmente varias horas antes de dormir [51]. Lógicamente, esto debería incluir la *Ip*.

Por último, es importante destacar que la interacción cocaína-cafeína altera el estado de vigilia y por lo tanto la *Ip* puede influir en este proceso. Uno de los adulterantes más importantes de la pasta base de cocaína que se consume en Uruguay es la cafeína [52]. La presencia de cafeína en la pasta base potencia en forma marcada el efecto de estimulador de la cocaína analizado por medio de la actividad locomotora en roedores [52]. A su vez, estudios polisomnográficos en estos animales también muestran un efecto promotor de vigilia más marcado cuando la pasta base es adulterada con cafeína, que cuando no lo es [53]. Es para considerar entonces que la cafeína (y teobromina) presente en la *Ip* podría potenciar los efectos psicoestimulantes de los consumidores de cocaína o de pasta base.

## Conclusiones y perspectivas

Desde el punto de vista médico, el estudio de las propiedades estimulantes de la *Ip* y de los componentes causantes de sus efectos, contribuye al desarrollo en la producción de nuevas variedades de *Ip*, así como la elaboración de otro tipo de presentaciones de acuerdo a las necesidades del consumidor. Por ejemplo, variedades sin los componentes estimuladores, podrían ser útiles en personas con insomnio [54]. Por otro lado, variedades que potencien los efectos estimulantes

de la *Ip* podrían ser una opción para personas con alta exigencia de sus niveles de vigilia, o como terapia natural coadyuvante en la terapéutica de pacientes que sufran algún tipo de somnolencia excesiva. Por lo tanto, el conocimiento detallado de los efectos medicinales de esta planta ampliamente consumida, podría llevar a nuevas opciones terapéuticas naturales.

### Agradecimientos

El trabajo fue parcialmente financiado por CSIC-Universidad de la República y PEDECIBA.

### Referencias

- Blanco M, Kriber N, Cardinali DP. [A survey of sleeping difficulties in an urban Latin American population] *Rev Neurol*. 2004 Jul 16-31;39(2):115-9.
- Peraita-Adrados R. [Advances in sleep disorders]. *Rev Neurol*. 2005 Apr 16-30;40(8):485-91.
- Mitler M, O'Malley M. Wake promoting medications. Efficacy and adverse effects. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and practices of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 484-98.
- Heck CI, de Mejia EG. Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): a comprehensive review on chemistry, health implications, and technological considerations. *J Food Sci*. 2007 Nov;72(9):R138-51.
- Filip R, Ferraro G, Bandoni A, Bracesco N, Nunes E, Gugliucci A, et al. Mate (*Ilex paraguariensis*). En: Imperato F, editor. *Recent advances in phytochemistry*. Kerala: Research Signpost; 2009. p. 1-19.
- Bracesco N, Sanchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on *Ilex paraguariensis* research: minireview. *J Ethnopharmacol*. 2011 Jul 14;136(3):378-84.
- Bastos D, Fornari A, Queiroz Y, Torres E. Bioactive compounds content of chimarrão infusions related to the moisture of yerba maté (*Ilex Paraguariensis*) leaves. *Braz Arch Bio Tech*. 2006; 49: 399-404.
- Chandra S, De Mejia Gonzalez E. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisia compressa* in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) teas. *J Agric Food Chem*. 2004 Jun 2;52(11):3583-9.
- Opala T, Rzymiski P, Pischel I, Wilczak M, Wozniak J. Efficacy of 12 weeks supplementation of a botanical extract-based weight loss formula on body weight, body composition and blood chemistry in healthy, overweight subjects- -a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Eur J Med Res*. 2006 Aug 30;11(8):343-50.
- Milioli EM, Cologni P, Santos CC, Marcos TD, Yunes VM, Fernandes MS, et al. Effect of acute administration of hydroalcohol extract of *Ilex paraguariensis* St Hilaire (Aquifoliaceae) in animal models of Parkinson's disease. *Phytother Res*. 2007; 21(8):771-6.
- Prediger RD, Fernandes MS, Rial D, Wopereis S, Pereira VS, Bosse TS, et al. Effects of acute administration of the hydroalcoholic extract of mate tea leaves (*Ilex paraguariensis*) in animal models of learning and memory. *J Ethnopharmacol*. 2008;120:465-73.
- Falconi A, Gutierrez M, Benedetto L, Abin-Carriquiry JA, Bracesco N, Torterolo P. Waking-promoting action of the Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*). *Sleep Sci*. 2013;6(1):9-15.
- Torterolo P, Vanini G. Nuevos conceptos sobre la generación y el mantenimiento de la vigilia. *Rev Neurol*. 2010 Jun 16;50(12):747-58.
- Pace-Schott E. The neurobiology of dreaming. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. *Principles and practices of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 551-64.
- Dement W, Kleitman N. The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*. 1957 May;53(5):339-46.
- Torterolo P, Benedetto L, Lagos P, Sampogna S, Chase MH. State-dependent pattern of Fos protein expression in regionally-specific sites within the preoptic area of the cat. *Brain Res*. 2009 Apr 24;1267:44-56.
- Szymusiak R, Gvilia I, McGinty D. Hypothalamic control of sleep. *Sleep Med*. 2007 Jun;8(4):291-301.

18. Benedetto L, Chase MH, Torterolo P. GABAergic processes within the median preoptic nucleus promote NREM sleep. *Behav Brain Res.* 2012 Jun 5;232(1):60-5.
19. Benedetto L, Rodriguez-Servetti Z, Lagos P, D'almeida V, Monti JM, Torterolo P. Microinjection of melanin concentrating hormone into the lateral preoptic area promotes non-REM sleep in the rat. *Peptides.* 2013 Jan;39:11-5.
20. Gallopin T, Fort P, Eggermann E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature.* 2000;404:992-5.
21. Torterolo P, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. MCH-containing neurons in the hypothalamus of the cat: searching for a role in the control of sleep and wakefulness. *Brain Res.* 2006 Nov 13;1119(1):101-14.
22. Monti JM, Torterolo P, Lagos P. Melanin-concentrating hormone control of sleep-wake behavior. *Sleep Med Rev* 2013 Aug;17(4):293-8.
23. Torterolo P, Lagos P, Monti J M. Melanin-concentrating hormone (MCH): a new sleep factor? *Front Neurol* [Internet]. 2011 March 18 [citada 2014 jun 6];2(14):[cerca 12 p.]. Disponible en: [http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=1022&name=sleep\\_and\\_chronobiology&ART\\_DOI=10.3389/fneur.2011.00014](http://www.frontiersin.org/Journal/Abstract.aspx?s=1022&name=sleep_and_chronobiology&ART_DOI=10.3389/fneur.2011.00014)
24. Lagos P, Torterolo P, Jantos H, Chase MH, Monti JM. Effects on sleep of melanin-concentrating hormone microinjections into the dorsal raphe nucleus. *Brain Res.* 2009 Apr 10;1265:103-10.
25. Torterolo P, Sampogna S, Chase MH. MCHergic projections to the nucleus pontis oralis participate in the control of active (REM) sleep. *Brain Res.* 2009 May;1268:76-87.
26. Verret L, Goutagny R, Fort P, Cagnon L, Salvert D, Leger L, et al. A role of melanin-concentrating hormone producing neurons in the central regulation of paradoxical sleep. *BMC Neurosci.* 2003 Sep 9;4:19.
27. Borbely AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195-204.
28. Mistlberger RE. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res Brain Res Rev.* 2005 Nov;49(3):429-54.
29. Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, Porkka-Heiskanen T, Basheer R, Dauphin LJ, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behav Brain Res.* 2000 Nov;115(2):183-204.
30. Fredholm BB, Battig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999 Mar;51(1):83-133.
31. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev.* 2002 Aug;6(4):321-32.
32. Landolt HP. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol.* 2008 Jun 1;75(11):2070-9.
33. Maloney KJ, Cape EG, Gotman J, Jones BE. High-frequency gamma electroencephalogram activity in association with sleep-wake states and spontaneous behaviors in the rat. *Neuroscience.* 1997 Jan;76(2):541-55.
34. Ursin R, Sterman M. Manual for standardized scoring of sleep and waking states in adult cats. Los Angeles: BIS/BRI, University of California; 1981.
35. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev.* 2008; 12(2): 153-62.
36. Nishino S, Mignot E. Wake-promoting medications: basic mechanisms and pharmacology. En: Krieger MH, Roth T, Dement W, editores. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 510-26.
37. O'Malley M, Gleeson S, Weir I. Wake-promoting medications: efficacy and adverse effects. In: Krieger MH, Roth T, Dement W, editores. Principles and practices of sleep medicine, Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 527-41.
38. Mir A, Brugnini G, Rodriguez MA, Rufo C. Desde la bombilla: el mate tal cual es. Segundo Encuentro Nacional de Ciencias Químicas (ENACUI); 2011 oct 24-26; Montevideo, Uruguay.

39. Viera V, De Azambuja D, Berta N, Rodriguez A, Rufo C. Métodos para la Caracterización de Yerba Mate en su Infusión. Encuentro Nacional de Ciencias Químicas (ENACQU); 2009 dic 3-4; Montevideo, Uruguay.
40. Moratalla R. Neurobiología de las metilxantinas. Trastornos Adictivos. 2008; 10: 201-7.
41. Meredith SE, Juliano LM, Hughes JR, Griffiths RR. Caffeine use disorder: A comprehensive review and research agenda. J Caffeine Res. 2013 Sep;3:114-30.
42. Salín-Pascual RJ, Valencia-Flores M, Campos RM, Castaño A, Shiromani PJ. Caffeine challenge in insomniac patients after total sleep deprivation. Sleep Med. 2006 Mar;7(2):141-5.
43. Landolt HP, Retey JV, Tonz K, Gottselig JM, Khatami R, Buckelmuller I, et al. Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. Neuropsychopharmacology. 2004 Oct;29(10):1933-9.
44. Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, Chen JF, Schwarzschild MA, Fredholm BB, et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nat Neurosci. 2005 Jul;8(7):858-9.
45. Murillo-Rodríguez E. [The modulatory role of endocannabinoids in sleep]. Rev Neurol. 2008 Feb 1-15;46(3):160-6.
46. Kambe D, Kotani M, Yoshimoto M, Kaku S, Chaki S, Honda K. Effects of quercetin on the sleep-wake cycle in rats: involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement sleep. Brain Res. 2010 May 12;1330:83-8.
47. Shrestha S, Park JH, Lee DY, Cho JG, Cho S, Yang HJ, et al. Rhus parviflora and its biflavonoid constituent, rhusflavone, induce sleep through the positive allosteric modulation of GABA(A)-benzodiazepine receptors. J Ethnopharmacol. 2012;142(1):213-20.
48. Grupo de Investigadores de Yerba Mate [Internet]. [citada 2014 jun 6] Disponible en: <http://www.infoyerbamate.com/>.
49. Wesenten NJ. Pharmacologic management of performance deficits resulting from sleep loss and circadian desynchrony. En: Krieger MH, Roth T, Dement W, editores. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 809-13.
50. Lichstein K, Taylor D, Mcrae C, Ruitter M. Insomnia: epidemiology and risk factors. En: Krieger MH, Roth T, Dement W, editores. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 827-37.
51. Morin CM. Psychological and behavioral treatments for insomnia: approaches and efficacy. En: Krieger MH, Roth T, Dement W, editores. Principles and practices of sleep medicine. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 866-83.
52. Lopez-Hill X, Prieto JP, Meikle MN, Urbanavicius J, Abin-Carriquiry JA, Prunell G, et al. Coca-paste seized samples characterization: chemical analysis, stimulating effect in rats and relevance of caffeine as a major adulterant. Behav Brain Res. 2011 Aug 1;221(1):134-41.
53. Schwarzkopf N, Igarzabal H, Lagos P, Scorza C, Falconi A, Torterolo P. Efectos de la pasta base de cocaína sobre la vigilia y el sueño. XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias; 2012 agos 31- set 2; Piriápolis, Uruguay.
54. Saldaña MDA, Mohamed RS, Mazzafera P. Supercritical carbon dioxide extraction of methylxanthines from mate tea leaves. Braz J Chem Eng [Internet]. 2000 [citada 2014 jun 6];17(3): [cerca 9p.]. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-66322000000300001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-66322000000300001&lng=en&nrm=iso)