

27  
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
"ZARAGOZA"**

**FOTOESTIMULACION DE FRECUENCIA  
PROGRAMADA COMO INDUCTOR DE SUEÑO:  
¿TRATAMIENTO CONTRA EL INSOMNIO DE  
ORIGEN INESPECIFICO?**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**LICENCIADO EN PSICOLOGIA**

**P R E S E N T A :**

**CESAR RICARDO QUIROZ MOLINA**

**DIRECTOR: ALEJANDRO ESCOTTO CORDOVA, FES-ZARAGOZA**

**MEXICO, D. F.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Gracias a la vida,  
que me ha dado tanto.  
Gracias a la muerte,  
que me quitará otro tanto.*

*Si amar es como morir,  
morir mil veces yo pido.  
Si amar es como morir,  
Ven a morir conmigo.*

## **Resumen**

El presente estudio busca evaluar la eficacia de estímulos luminosos monótonos y repetitivos presentados en determinadas frecuencias típicas de actividad electrofisiológica cerebral en etapas I y II de sueño para inducir lentificación de EEG o sueño en personas sanas y en vigilia. Su impacto práctico es la posibilidad de utilizar esta técnica en personas con problemas de insomnio de origen inespecífico o asociado a condiciones psicológicas o patológicas. Se realizó un registro EEG de 10 sujetos voluntarios en vigilia, 4 hombres y 6 mujeres de entre 20 y 25 años de edad (media 22.6 años, desviación estándar 1.4 años y rango de 5.4 años. Edad mínima de 20.3 y máxima de 25.3 años) asignados al azar en dos grupos. Cada grupo pasó por una secuencia distinta e inversa de las condiciones experimentales (diseño de bloques completos aleatorizados). Todos los sujetos fueron sometidos a dos condiciones: A) Registro de EEG sin fotoestimulación, y B) registro de EEG con fotoestimulación en frecuencia descendente de 8 a 2 Hz con disminución de 1 Hz cada 85 segundos durante 595 segs. Lo único que marca la distinción de ambas condiciones es la manipulación de la variable fotoestimulación. El registro de EEG fue continuo y el criterio de evaluación de los efectos de la variable independiente es la modificación de la frecuencia media de la actividad eléctrica durante el registro, la modificación en la distribución de los poderes absoluto y relativo por banda y la aparición de actividad EEG asociada a las etapas I y II de sueño. Adicionalmente se evaluaron las respuestas a un cuestionario que cuantifica las experiencias subjetivas de los participantes durante cada condición que están asociadas a las etapas I y II de sueño. El cuestionario fue aplicado al finalizar las sesiones. Se busca evaluar la efectividad de la fotoestimulación así presentada para inducir una actividad EEG más lenta que la del estado de vigilia presentada en la línea base, y si ello induce un estado de somnolencia o etapas I y II de sueño. Se realizaron análisis de significación estadística de los cambios observados en la frecuencia media y la distribución del poder relativo con la prueba t y con el análisis de varianzas de bloques completos aleatorizados para un factor, en los cuales se encontraron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre las condiciones experimentales. En los puntajes de los cuestionarios también se observaron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) en la proporción de las respuestas con la prueba de Wilcoxon. En los criterios de aparición de trazos asociados a etapas I y II de sueño no se encontraron diferencias significativas entre las condiciones con la prueba  $\chi^2$ . Se discuten las implicaciones de este procedimiento como técnica no farmacológica para el tratamiento eficaz de las alteraciones de inicio del sueño -sean estas de origen inespecífico o asociadas a estrés o depresión- tanto en sujetos que esporádicamente lo sufren como en personas que lo padecen en forma crónica.

|   |      |
|---|------|
| ÍNDICE.....   | Aquí |
| Objetivos de esta tesis.....                            | 1    |
| Convenciones de redacción utilizadas en esta tesis..... | 2    |

## PARTE I

|  |           |
|--|-----------|
| <b>EL PATRÓN SUEÑO-VIGILIA Y LOS RITMOS CIRCADIANOS.....</b>                                 | <b>3</b>  |
| Habitación, somnolencia y sueño.....   | 4         |
| Neurofisiología: zonas del sistema nervioso central que intervienen en el sueño.....         | 6         |
| Neurotransmisores que intervienen en el sueño.....   | 8         |
| Hormonas durante el sueño.....   | 9         |
| Electrofisiología del sueño.....   | 10        |
| Fases del sueño.....   | 11        |
| Métodos para evaluar la somnolencia.....   | 22        |
| <b>EL INSOMNIO.....</b>  | <b>25</b> |
| Perturbaciones del sueño.....  | 25        |
| Definiciones.....  | 25        |
| Extensión del problema y epidemiología.....  | 27        |
| Condiciones patológicas asociadas al insomnio.....   | 31        |
| Condiciones psicológicas asociadas al insomnio.....  | 31        |
| <b>TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EXISTENTES PARA INDUCIR SUEÑO</b><br>.....                    | <b>32</b> |
| Benzodiacepinas.....   | 34        |
| Barbitúricos.....  | 36        |
| Bromuros.....  | 36        |
| Otros medicamentos.....  | 37        |
| Limitaciones de los fármacos hipnóticos.....   | 39        |
| <b>OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.....</b>   | <b>40</b> |
| Tratamientos por estimulación eléctrica directa.....   | 42        |
| Tratamientos por estimulación sensorial repetitiva.....                                      | 45        |
| <b>BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE LA FOTOESTIMULACIÓN COMO</b><br><b>INDUCTORA DE SUEÑO.....</b> | <b>46</b> |
| Evidencias subcorticales.....  | 46        |
| Evidencia corticales.....  | 48        |
| <b>LA FOTOESTIMULACIÓN: PROPUESTA TÉCNICA.....</b>   | <b>50</b> |
| Posibles efectos colaterales de la fotoestimulación.....                                     | 52        |
| Planteamiento del problema.....  | 53        |
| Hipótesis y preguntas de investigación.....  | 55        |

## PARTE II

|  |            |
|--|------------|
| <b>MÉTODO.....</b>   | <b>56</b>  |
| Sujetos.....   | 56         |
| Aparatos y materiales.....   | 57         |
| Situación experimental.....  | 58         |
| Procedimiento.....   | 59         |
| Diseño experimental.....   | 60         |
| Control de otras variables.....  | 63         |
| Análisis de los datos.....   | 64         |
| <br>   |            |
| <b>RESULTADOS.....</b>   | <b>66</b>  |
| Discusión.....   | 91         |
| Una propuesta de evaluación de la somnolencia.....   | 92         |
| Aplicaciones prácticas del tratamiento.....  | 93         |
| Conclusiones.....  | 95         |
| <br>   |            |
| <b>ANEXOS</b>  |            |
| * ANEXO A: Dispositivo fotoestimulador programable de frecuencia ajustable.....              | 97         |
| * ANEXO B: Cuestionario de control de hábitos de sueño.....                                  | 99         |
| * ANEXO C: Evaluación de experiencias subjetivas asociadas a las etapas I y II de sueño..... | 101        |
| <br>   |            |
| <b>REFERENCIAS.....</b>  | <b>102</b> |

## **Objetivos de la presente tesis**

Los objetivos que se persiguen con la elaboracion de este trabajo son

- 1 - Ampliar la gama de opciones de que se dispone para afrontar el creciente problema de salud publica y bienestar que representa el insomnio de origen inespecifico
- 2 - Aumentar el cuerpo de conocimientos acerca de la induccion de sueño y los procesos que inhiben o facilitan su aparicion
- 3 - Incrementar el cuerpo de conocimientos acerca de la participacion de los procesos sensoriales en la induccion de sueño
- 4 - Proponer alternativas viables para atacar los problemas de insomnio asociados a condiciones patologicas

Aunque existen en la actualidad numerosas alternativas de tratamiento farmacológico y no farmacológico para combatir las manifestaciones de insomnio, la propuesta de explorar un tratamiento alternativo al farmacológico para resolver tales problemas surge de la necesidad de métodos que no compartan los efectos secundarios indeseables que aparecen cuando se utilizan los farmacos existentes para tratar estas alteraciones. En el grupo de medidas preventivas denominadas en conjunto como de higiene del sueño, la limitacion mas evidente es el tiempo y esfuerzo que suele requerirse para enfrentar el problema con exito, lo que da lugar a la eleccion de metodos que no comprometen el tiempo pero poseen potenciales efectos adversos, como lo es la proliferacion en el consumo de farmacos siempre es mas facil tomar una pastilla que acudir durante dos horas a la semana a una sesion de psicoterapia. Aunque la segunda opcion es inocua y de alcance mas amplio, es la menos utilizada. Por tal razón, este trabajo explora alternativas de tratamiento

### Convenciones de redacción utilizadas en esta tesis

El sueño fisiológico se divide para su estudio en dos etapas distintivas. Diferentes autores utilizan diversos términos para referirse a ellas. A todo lo largo de este texto se utilizarán los términos *sueño paradójico* y *sueño lento* para referirse a cada una de ellas. A continuación se presentan algunas otras denominaciones que aparecen en textos diversos:

Sueño paradójico: Sueño REM, sueño MOR, sueño desincronizado

Sueño lento: Sueño NREM, sueño sincronizado, sueño NMOR, SOL, sueño de ondas lentas

Pueden surgir confusiones en el referente semántico de la palabra *sueño* en el idioma español. En idioma inglés, *sueño* se traduce como *Sleep* y el *soñar* como *dream*, de manera que las confusiones son difíciles. En español, *sueño* puede utilizarse indistintamente para el acto de dormir y para describir la experiencia onírica. En este texto, al hablar de *sueño* se hará referencia al sueño fisiológico y no a las ensoñaciones.

Regularmente los textos de biología, anatomía, fisiología, etcétera, en aras de la síntesis y de la claridad, utilizan iniciales mayúsculas para referirse a estructuras nerviosas, compuestos bioquímicos o términos diversos. Estas abreviaciones dificultan la comprensión para el lego o lo obligan a regresar constantemente las páginas para encontrar el significado de las iniciales.

En este texto, como no se padecen restricciones de espacio, se incluyen los nombres completos y no se hará uso de iniciales para referirse a estructuras, sustancias o conceptos.

El empleo del término "sueño paradójico" en sustitución del término "sueño REM" o "sueño MOR" obedece a que durante esta particular etapa del sueño no necesariamente tienen lugar los movimientos oculares que le dan nombre. Como contraparte, estos movimientos oculares pueden ocurrir en otras etapas (lo que plantea un interesante punto de discusión en relación a la clasificación internacionalmente aceptada). Reducir a un solo fenómeno motor la descripción de un estado fisiológico tan notable no es del todo correcto, por tal motivo se considera más apropiado el empleo del término "sueño paradójico".



## PARTE I

### EL PATRÓN SUEÑO - VIGILIA Y LOS RITMOS CIRCADIANOS.

El sueño en el hombre es un estado fisiológico caracterizado por la disminución de la actividad motora del organismo y por una reducción de las respuestas del sujeto a estímulos del ambiente. Recurriendo a una definición sumamente tautológica, se puede describir como la falta de vigilia o lo opuesto a ella.

Hartmann (1988) maneja estos mismos conceptos, añadiendo que este estado incluye una actividad cerebral organizada, compleja y heterogénea, cuyas funciones reparadoras parecen ser numerosas y muy variadas.

Aunque existen otros estados aparentemente similares de conciencia disminuida -tales como el coma, la inconsciencia postraumática, el estupor o la letargia (Velasco, 1969)-, el sueño fisiológico se distingue en que es de aparición periódica en ciclos circadianos y en que el regreso al estado de vigilia desde el sueño es totalmente reversible con la intervención de mecanismos endógenos (Carskadon y Dement, 1989), además de la obvia aparición del sueño en sujetos normales y sanos, siendo característico que es un estado fisiológico de aparición natural y no patológica.

Otro punto de distinción entre el sueño fisiológico y otros estados análogos es que, mientras en el coma, la letargia o en el estupor el consumo cerebral de oxígeno disminuye drásticamente (Velasco, 1969), en el sueño aumenta hasta en un 25 % (Brown, 1985).

Numerosos estudios han aportado evidencia en favor de la hipótesis de que el sueño no es solamente un estado fisiológico producido por la falta de vigilia (Corsi, 1983; Luce, 1971). No se concibe como un estado producido pasivamente como déficit de la activación fisiológica, sino que se constituye como un estado producido de forma dinámica y que posee pautas especiales de ocurrencia (Corsi, 1983) donde se presenta una compleja interacción entre estructuras, neurotransmisores y neuromoduladores (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992), así como un eficiente control homeostático propio (Sei, Kiuchi, Chang, Seno, Sano y Morita, 1994).

## **Habitación, somnolencia y sueño**

Además de los periodos prolongados de vigilia y de los ciclos circadianos, existen otros medios por los cuales puede ser facilitada la aparición de sueño. La monotonía en el ambiente induce en los seres humanos reacciones que pueden categorizarse como aburrimiento, tedio y, en grado extremo sueño. Sin embargo, el ser humano no percibe únicamente los estímulos del ambiente -o la carencia de los mismos- y no son exclusivos para mantenerlo en estado de alerta. También sus propias cogniciones pueden igualar la importancia de los estímulos del ambiente como mecanismos de activación o mantenimiento del estado de alerta (Lilly, 1956 en Proshansky, 1978). Esta capacidad excepcional puede tomar la forma de un problema si rebasa los límites normales e interrumpe los ciclos de sueño o descanso.

La sucesión de estímulos ambientales, sociales o cognitivos es muy importante para la existencia de un proceso dinámico de conciencia. Cuando los estímulos que están presentes en el ambiente no varían o son simplemente repetitivos, la atención hacia ellos disminuye paulatinamente y facilita la entrada a un estado de inactividad que, aunque no forma parte de los mecanismos circadianos de inicio y mantenimiento del sueño fisiológico, sí facilita su aparición. Este fenómeno fue descrito por Pavlov desde 1923 (Pavlov, 1940, Fernández-Guardiola, 1978), al observar que el sueño en sus animales interrumpía frecuentemente sus experimentos.

Según el propio Pavlov, este fenómeno parece corresponder también al proceso denominado habitación o, según otro análisis, activación de los inhibidores de la corteza. La habitación aparece cuando se aplican estímulos sensoriales repetitivos y se produce un decremento en la respuesta a los mismos, en la medida en que dejan de ser significativos. Este proceso es una cualidad del sistema nervioso merced a la cual los reflejos provocados por estimulación no significativa desaparecen a medida que aquella se prolonga. La habitación es un fenómeno central. Durante ella se pierde el reflejo de orientación hacia el estímulo, que caracteriza la respuesta cuando un animal recibe un estímulo "nuevo" (López, 1993).

La habitación ha sido estudiada desde hace mucho tiempo, especialmente a través de las respuestas evocadas por estímulos visuales y auditivos (Hernández-Peón, Scherer y Jouvett, 1956, Hernández-Peón, Guzmán, Alcaraz y Fernández-Guardiola, 1958, Fernández-Guardiola, Toro, Aquino-Cías y Guma, 1964). Se ha relacionado la disminución de las respuestas evocadas durante la habitación con la pérdida de atención. La habitación sensorial implica desactivación de la formación reticular, sincronización del EEG, miosis y decremento progresivo en las respuestas evocadas (López, 1993), signos todos ellos que se asocian también al sueño.

Aparentemente similar a la fatiga y a la habitación, se encuentra el estado de somnolencia. Sin embargo, no es correcto hablar de somnolencia como sinónimo de sueño. La somnolencia es un estado cualitativamente distinto de las fases iniciales del sueño (Corsi, 1983, Fernández-Guardiola, 1978) y puede ser independiente de los ritmos circadianos.

Durante la somnolencia la transmision sinaptica disminuye, al igual que en las etapas iniciales al sueño. Paralelamente, las neuronas talamocorticales tienden a la hiperpolarizacion y se incrementa el umbral de descarga (Coenen, 1995). Adicionalmente, en la somnolencia se hacen mas lentas las respuestas a los estímulos sensoriales y aparece un fenómeno singular consistente en un aumento en el número de fallas en tareas encomendadas a los sujetos acompañado de respuestas predictivas que aumentan conforme la somnolencia es mayor (Fernandez-Guardiola, 1978). Si bien puede finalmente conducir a un estado de sueño fisiológico, la somnolencia no está vinculada exclusivamente a los fenómenos que son resultado de un periodo prolongado de vigilia, sino también -y con más énfasis- a la monotonía del ambiente o a la percepción subjetiva de un ambiente monótono.

## Neurofisiología: zonas del sistema nervioso central que intervienen en el sueño

Las zonas del Sistema Nervioso Central que se sabe o se cree que intervienen en la regulación del sueño son

**Formación reticular ascendente** Esta estructura se encuentra en los mamíferos en la porción medial del tallo cerebral y se encuentra en posición rostral con respecto al tallo encefálico. Consiste en una amplia red de células que recibe el influjo de numerosos conductos sensoriales. La estimulación producida por el sistema sensorial periférico produce actividad neural en esta estructura y mantiene una suerte de tono en la corteza (Schmidt, 1985). Es posible que la formación reticular no participe de forma exclusiva y prioritaria para el proceso de despertar y dormir y en cambio si participa en la conservación de la atención y del estado de alerta en el individuo (Brown, 1985), sin embargo, este último punto se discutirá más adelante, en el capítulo "Bases neurofisiológicas de la fotoestimulación como inductor de sueño"

**Núcleos del rafe** Esta estructura consiste en una serie de núcleos celulares que van desde la parte central del tallo cerebral hasta el bulbo raquídeo y regresan al mesencefalo. Las células de los núcleos del rafe segregan serotonina en abundancia, de modo que se acepta que este neurotransmisor intervenga en la aparición y regulación del sueño. Las proyecciones de estas células intervienen otras estructuras -como el núcleo septal lateral, el hipocampo y núcleos del sistema límbico, por ejemplo- de forma que, aun cuando los cuerpos celulares productores de serotonina se concentran en los núcleos del rafe dorsal, el neurotransmisor que segregan sus terminales y los receptores específicos a la misma se distribuyen en áreas del encefalo muy amplias, produciendo por tanto efectos muy diversos en virtud de la facilitación o inhibición selectiva de la actividad serotoninérgica (Ohno, Ishida, Ishibashi, Tanaka, Shimuzu y Nakamura, 1995). Estas neuronas manifiestan un tipo especial de actividad rítmica autónoma, probablemente gracias a un tipo especial de sinapsis axosomáticas o dendrodendríticas en un axon colateral. Las neuronas serotoninérgicas poseen asimismo una actividad muy regular de entre 2 y 5 disparos por segundo, que no varía de acuerdo al ritmo circadiano y que, singularmente, se suspende ante el sueño paradójico (Jacobs, 1987). En el caso de bloqueo generalizado de la actividad serotoninérgica los resultados son consistentes, por ejemplo, la administración de la sustancia denominada Para-Clorofenilalanina (PCPA), que inhibe la síntesis de serotonina bloqueando la hidroxilasa de triptófano -enzima que interviene en la síntesis de serotonina a partir del aminoácido triptófano- (White, Handler, Smith, Hill y Lehman, 1978), induce un estado de vigilia que puede prolongarse hasta 40 horas, sin embargo, aun administrando Para-Clorofenilalanina en forma crónica, a la larga el sueño vuelve a aparecer, lo que permite suponer que otros sistemas deben estar involucrados en su regulación (Brown, 1985, Próspero, 1997)

**Locus coeruleus**. El haz noradrenérgico dorsal que surge en el locus coeruleus parece tener una función importante en el proceso de despertar. Cuando se lesiona experimentalmente esta área o se inhibe con Alfa-Metil-P-Tirosina el cofactor teodina de la enzima tirosina

hidrosilasa -que hidrosila el grupo catecol de la tirosina y es el primer paso en la síntesis de las catecolaminas epinefrina, norepinefrina y dopamina (White, Handler, Smith, Hill y Lehman, 1978) - en este haz, se suprime el despertar tanto conductual como electroencefalográfico (Brown, 1985, Prospero, 1997) Cabe mencionar que el locus coeruleus posee asimismo haces colinérgicos aferentes que provienen del pedúnculo pontino tegmental y el núcleo laterodorsal tegmental, lo que ofrece una idea de que su activación no es exclusivamente producida por un solo neurotransmisor (Szymusiak, 1995)

**Estructuras del cerebro basal anterior** Estas estructuras, especialmente el núcleo magnocefalular, se han implicado experimental y clínicamente como muy importantes en las fases de inicio de sueño, aunque su participación no es decisiva para el mantenimiento del mismo (Szymusiak, 1995) Su ablación experimental no impide la aparición posterior de sueño, pero las características del mismo aparecen muy alteradas en las fases de inducción e inicio

**Hipotalamo** Los núcleos supraquiasmáticos del hipotalamo tienen una importante función en la regulación de los ritmos circadianos, de forma que su intervención en el ciclo vigilia-sueño es de gran relevancia (Lopez, 1993) Una disfunción en estos núcleos altera la periodicidad del ciclo vigilia-sueño (Brown, 1985) En humanos, desde 1931, von Economo (en Jones, 1989) describió que en ciertos casos de encefalitis letárgica (en la cual el insomnio es uno de los síntomas predominantes) existía una lesión en el hipotalamo anterior, y propuso la existencia de un centro facilitador de sueño en esa región Posteriormente, Nauta (en Jones, 1989) confirmó experimentalmente en 1946 la existencia de un centro facilitador de sueño localizado en el hipotalamo anterior y en el área preóptica Recientemente se ha desechado la existencia de lugar alguno que actúe como "centro del sueño" pero se ha reconocido la importancia de las estructuras del cerebro basal anterior, especialmente el hipotalamo anterior y el área supraquiasmática y preóptica, en los procesos de inicio de sueño La neuronas de esta región, poseen aparentemente una influencia inhibitoria sobre las neuronas del sistema reticular activador ascendente (Jones, 1989)

**Campo tegmentario gigantocelular** Esta estructura está situada en la protuberancia y regula la aparición de sueño paradójico, así como los fenómenos asociados al mismo, entre los que se incluyen los propios movimientos oculares rápidos, la pérdida de tono muscular y la activación de la corteza (Brown, 1985)

### **Neurotransmisores que intervienen en el sueño.**

El neurotransmisor que se ha identificado claramente con la regulación del sueño es la serotonina, segregada principalmente por células nerviosas en los núcleos del rafe. El bloqueo de la actividad serotoninérgica produce insomnio, en tanto que la administración de su precursor, el triptófano, facilita el dormir (Brown, 1985, Baker, 1991)

La norepinefrina, también llamada noradrenalina, interviene en el inicio del sueño paradójico al activar los inhibidores del tono muscular (Drucker-Colin, 1997)

La acetilcolina y sus agonistas han demostrado tener una relación dosis-respuesta. Administradas durante el sueño, provocan actividad de sueño paradójico o despertar (Baker, 1991). Aparentemente el sistema colinérgico ocupa un papel importante en la regulación del sueño paradójico y los fenómenos fisiológicos asociados a él. Son especialmente notables los núcleos peduncular pontino tegmental y laterodorsal tegmental, ambos muy ricos en células colinérgicas. Ambos poseen una relación de inhibición recíproca con los núcleos del rafe dorsal y con el locus coeruleus, que a su vez regulan la activación de la corteza prefrontal y la activación de neuronas glicinérgicas inhibitorias de las motoneuronas alfa y gamma en la médula espinal, todo ello durante la etapa de sueño paradójico. Otros núcleos colinérgicos se encuentran en la banda diagonal de Broca, el septum y núcleos basales anteriores, cuyas características de funcionamiento son relevantes para el presente estudio en razón de que poseen proyecciones hacia los núcleos del tálamo.

Otros péptidos han sido involucrados en el dormir, entre ellos el péptido inductor de la etapa delta (III y IV) y el factor S, que es un péptido muramilo cuyos efectos, al parecer, son mediados por la proteína denominada interleucina-1 (Baker, 1991, Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992)

El péptido intestinal vasoactivo favorece el disparo del sueño paradójico. Por otra parte, la colecistoquinina octapéptido (Baker, 1991, Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992) y un péptido de la familia de la corticotropina intervienen en su regulación (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992)

En realidad se han encontrado hasta dos docenas de péptidos que parecen influir en la aparición y regulación de sueño (Drucker-Colin, 1997), pero las pruebas experimentales de la relación dosis-respuesta, el sitio de aplicación, los agonistas, antagonistas, precursores y receptores específicos de cada uno de ellos arrojan resultados contradictorios acerca de su verdadero papel en la génesis y la regulación del sueño (Velázquez, 1997), de forma que no se puede afirmar en la actualidad que uno u otro son indispensables y determinantes para la aparición y regulación del sueño y los fenómenos fisiológicos característicos que lo acompañan.

### **Hormonas durante el sueño.**

No existen indicios inequívocos aún de que una o varias hormonas intervengan en la aparición del sueño, sin embargo, durante el mismo, se observan cambios en su producción sin que se haya encontrado una clara relación causa-efecto en este fenómeno

Se ha observado un sitio pico de secreción de somatotrofina -hormona de crecimiento- 100 minutos después de iniciado el sueño, periodo cuya variabilidad se correlaciona con desórdenes depresivos recurrentes (Franz, Kupfer, Miewald, Jarrett y Grochocinski, 1995)

Un patrón similar posee la secreción de prolactina a lo largo del sueño lento. Existe además una concomitancia entre la aparición de actividad delta en sueño y la máxima concentración de prolactina en el plasma sanguíneo. De forma inversa, la concentración de prolactina disminuye cuando aparecen ondas alfa y beta (Spiegel, Luthringer, Follenius, Schaltenbrand, Macher, Muzet y Brandenburg, 1995). La prolactina posee también un papel importante en la regulación del sueño -especialmente en lo referente al sueño paradójico- a nivel del sistema nervioso central (Roky, Obál, Valatx, Bredow, Fang, Pagano y Krueger, 1995), además de su función trófica.

El máximo de concentración a los 100 minutos se mantiene tanto para la somatotrofina como para la prolactina aún si se modifica la hora en que se comienza a dormir. Asimismo, la hormona luteinizante y la testosterona tienen un ligero aumento durante el sueño paradójico (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1991)

Por otra parte, la liberación de hormona estimulante de la tiroides y el cortisol disminuyen durante el sueño lento (Wagner y Weitzman, 1980)

El cortisol también varía de acuerdo al ciclo circadiano y no, como otras hormonas, en relación a los periodos de sueño. Aun así, su concentración disminuye entre 10 minutos antes y 20 minutos después de la hora habitual de inicio de sueño (Weibel, Follenius, Spiegel, Ehrhart y Brandenburg, 1995)

Estas variaciones hormonales pueden ser significativas en el sentido de que una misma sustancia de producción endógena -sea una hormona, una proteína, una enzima u otra-, puede tener más de una función fisiológica. Se cree, por ejemplo, que el péptido intestinal vasoactivo, además de actuar como regulador digestivo, es también un neurotransmisor.

Por otra parte, las variaciones hormonales circadianas pueden servir como parámetros para cuantificar desfases en los ciclos fisiológicos circadianos. Se ha documentado que la alteración de los niveles y los momentos pico de secreción de la hormona del crecimiento y del cortisol está asociada a trastornos de inicio, mantenimiento y arquitectura del sueño, así como a trastornos depresivos mayores. Frecuentemente estas tres alteraciones coinciden con la presencia de ciclos circadianos anormales en los sujetos (Linkowski, Van Cauter, Kerkhofs, y Mendlewic, 1994). Los estudios en este campo se encuentran actualmente en plena expansión.

## Electrofisiología del sueño

La baja amplitud y la alta frecuencia de las ondas en el electroencefalograma son indicadores de estado de vigilia atenta, un trazo con estas características se describe como *desincronizado*. Esta actividad es producida por la sumación de los potenciales sinápticos de las neuronas talamocorticales cuando están activadas y en despolarización constante. En esta modalidad de activación neuronal, la transferencia de la información desde los órganos periféricos de los sentidos hacia la corteza sensorial es facilitada en virtud del decremento en el umbral de descarga de las neuronas talamocorticales (Coenen, 1995)

En el sueño, las neuronas talamocorticales sincronizan sus disparos, lo que se expresa en el electroencefalograma con la aparición de ondas de mayor amplitud y menor frecuencia. Se denomina por tanto *sincronizado* a un trazo de baja frecuencia y alto voltaje. Durante el sueño de ondas lentas los procesos sensoriales se alteran sustancialmente, las neuronas talamocorticales se hiperpolarizan más profundamente e inhiben por tanto su actividad, lo que acarrea una disminución en todos los procesos cognitivos en los que están implicadas estructuras corticales. Durante el sueño paradójico, las estructuras corticales se activan nuevamente, pero sin la presencia del componente motor y con gran alteración del componente sensorial, que en el electroencefalograma se observa como una actividad similar a la de vigilia atenta (Coenen, 1995) pero con un tono muscular prácticamente nulo.

Para lograr un control eficiente en estudios de sueño, los trazos electroencefalográficos, electromiográficos y de movimiento de ojos tomados simultáneamente parecen brindar los indicadores más precisos de aparición de alguna de las etapas del sueño (Corsi, 1983) y sus características. De esta forma es posible evaluar consistentemente la efectividad hipnagógica de cualquier procedimiento. Los montajes en caso de tomar registro de EEG para evaluar entrada a sueño pueden ser más rápidos y sencillos que los montajes para diagnóstico clínico de 19 canales. Para registros electrofisiológicos de sueño (polisomnograma) similares a los que requirió el presente estudio, se ha sugerido un montaje con 4 derivaciones monopolares en el cráneo para EEG, dos derivaciones monopolares en los ojos para electrooculograma, una en el mentón para un registro electromiográfico y una en el pecho para el registro de la frecuencia cardíaca. En total, 8 canales (Corsi, 1983). Otro montaje común de polisomnograma para valorar los efectos sobre el sueño de inductores farmacológicos consiste en colocar 5 electrodos (P3, P4, O1, O2 y Oz) en derivación bipolar, dos electrodos activos a 1 cm del borde externo de la órbita con referencia a A1 para los movimientos oculares, dos electrodos superficiales activos sobre la masa muscular del mentón y ECG en la derivación II (Fernández-Guardiola, Belsasso, Contreras, Calvo, Brailowski, Solis y Condés, 1974). Recientemente, se ha propuesto también el empleo de registro electromiográfico de músculos del oído medio, que permite apreciar variaciones muy sutiles del tono muscular en las diferentes etapas de sueño. Un fenómeno muy especial es que estos minúsculos músculos reaccionan diferencialmente a estímulos auditivos reales, oníricos o imaginarios (Zarcone y Benson, 1995).



## **Fases del sueño**

Para su estudio científico, el sueño fisiológico se divide en diferentes etapas de acuerdo al trazo electroencefalográfico asociado a cada una de ellas. Básicamente se clasifica en dos fases distintivas bien definidas. El sueño lento, también llamado sueño sincronizado o sueño NMOR, y el sueño paradójico, denominado también sueño desincronizado o sueño MOR (o REM por sus siglas en inglés).

El sueño lento se divide en cuatro etapas en función de la progresiva lentificación del trazo electroencefalográfico y la aparición de actividad característica, principalmente trazos que sólo aparecen durante el sueño, tales como los husos de sueño, los complejos-K, las puntas del vértex y la lentificación general de la frecuencia media acompañada de un incremento en la amplitud de la actividad de base.

A continuación se describe la actividad de EEG característica de cada etapa de sueño y los criterios para distinguir una etapa de otra.

**Etapas de vigilia.** Se caracteriza por actividad alfa de bajo voltaje con frecuencias mezcladas (Corsi, 1983, 1997, Brown, 1985, Carskadon y Rechtschaffen, 1989).

**Etapas I:** Se distingue por poseer una mezcla de frecuencias de entre 2 y 7 Hz. Esta fase ocurre principalmente durante la transición de la vigilia al sueño o después de movimientos corporales durante el sueño. Al final de esta fase pueden aparecer ondas agudas (puntas) en el vértex. Para poder clasificarla como etapa I no debe haber ningún huso de sueño ni complejo-K. El patrón de alfa mezclado con frecuencias bajas debe ser menor al 50% del tiempo (Corsi, 1983, 1997, Brown, 1985, Carskadon y Rechtschaffen, 1989).

En la siguiente página se ilustra la aparición de una punta del vértex, típica de la transición entre etapas I y II. Nótese que posee mucho más amplitud en la derivación Cz, la cual corresponde al vértex. En este caso particular, la punta va inmediatamente precedida por un huso de sueño, actividad rápida de amplitud creciente.

En ese trazo y en todos los siguientes, los canales 1 y 2 corresponden al registro de movimiento de ojos; el canal 3 corresponde al registro de la actividad muscular del mastoideo y los canales 4 al 8 corresponden a EEG, todos los canales tienen referencia en ambos auriculares. Los pulsos rectangulares de la línea inferior, representa cada uno un segundo.

1. O1-A12

2. O2-A12

3. P1-A12

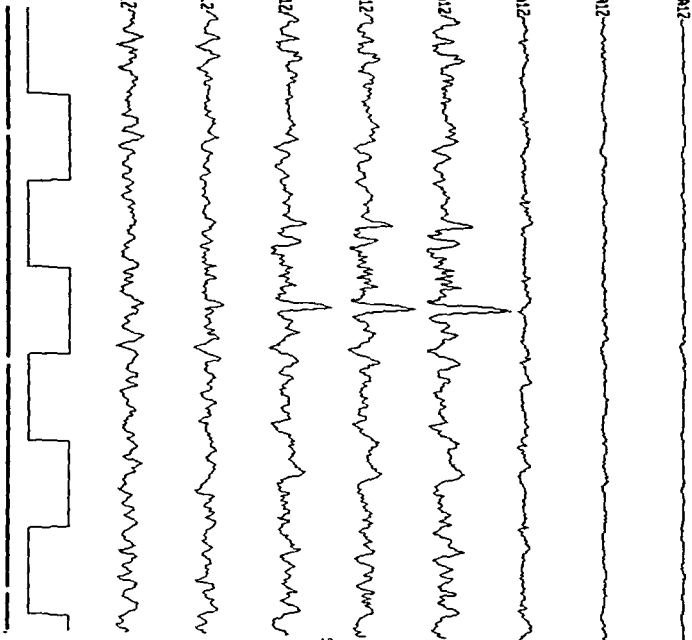
4. C2-A12

5. C3-A12

6. C4-A12

7. O1-A12

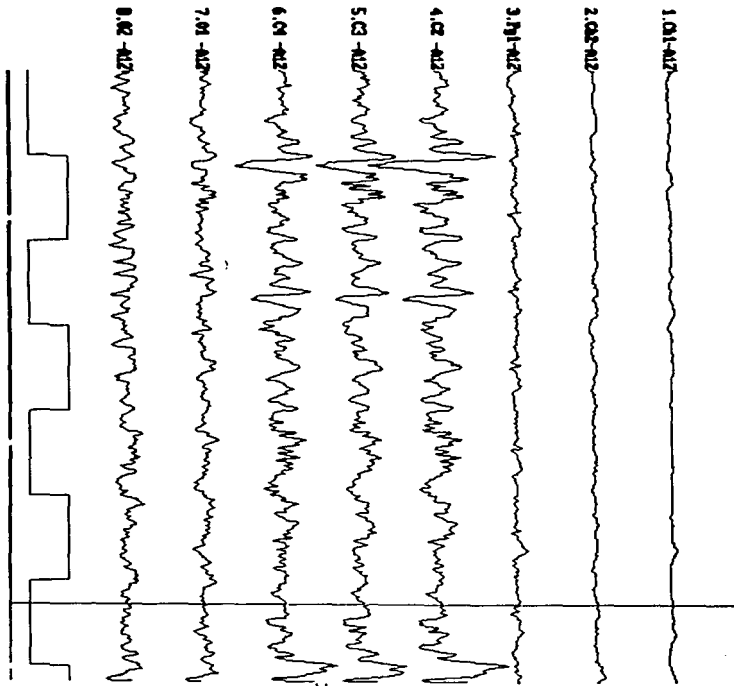
8. O2-A12



08:05:17.18

**Etapa 11.** Esta fase se caracteriza por la presencia de husos de sueño y de complejos-K, así como de una pequeña proporción de ondas lentas. Los husos de sueño son trenes de ondas beta de entre 13 y 15 Hz. con amplitud creciente y con una duración mínima de 0.5 segundos. Los complejos-K consisten en ondas bien definidas con un componente negativo agudo seguido inmediatamente de uno positivo, con una duración mayor de 0.5 segundos. Asimismo, pueden estar o no integrados en un huso de sueño, son mayores en la zona del vértex y pueden ocurrir ante un estímulo externo o espontáneamente (Corsi, 1983,1997; Niiyama, Satoh, Kutsuzawa y Hishikawa, 1996) No deben transcurrir más de tres minutos sin que aparezca ya sea un complejo-K o un huso de sueño (Corsi, 1983; Brown, 1985; Carskadon y Rechtschaffen, 1989)

En la siguiente página se presenta un típico complejo K, seguido inmediatamente de un tren de ondas lentas de tres segundos de duración. Al inicio y al final del tren de ondas lentas se observan dos husos de sueño superpuestos a las ondas lentas.



27 03:28:00  
001 10-05-97

**Etapas III** Debe existir por lo menos un 20%, pero no más de un 50% de actividad delta de 2 Hz o menos, con una amplitud aproximada de 75 microvolts de punta a punta. Pueden o no presentarse husos de sueño (Corsi, 1983, Brown, 1985, Carskadon y Rechtschaffen, 1989)

En la página siguiente se muestran ondas lentas de 2 Hz de gran amplitud, características de etapa III de sueño



6/14/97 11:54 AM  
 89:38:54 AM

**Etapas IV** La cantidad de ondas delta debe ser mayor al 50 % del tiempo, con o sin husos de sueño (Corsi, 1983, Brown, 1985, Carskadon y Rechtschaffen, 1989)

**Etapas REM o sueño paradójico** La actividad en esta fase es muy similar a la descrita para la etapa I, es decir, una mezcla de frecuencias con bajo voltaje, sin embargo, en esta etapa las puntas del vertex no son prominentes. Aparecen salvas de movimientos oculares rápidos (Corsi, 1983, Brown, 1985, Carskadon y Rechtschaffen, 1989)

En la próxima página se ilustra una salva de movimientos oculares rápidos. Obsérvese que se desplazan ampliamente cinco veces en un segundo. Nótese también el tono muscular disminuido en el canal 3 y las frecuencias mezcladas en el EEG.

En relación a la actividad oculomotriz durante el sueño, los movimientos oculares durante el sueño lento son lentos y siguen un recorrido circular, a diferencia del tipo de movimientos típicos del sueño paradójico y que, de hecho lo definen. Los resultados de experimentos encaminados a probar si los movimientos oculares durante el sueño paradójico tienen relación con el contenido visual de las ensoñaciones han producido resultados ambiguos, aun cuando los experimentos son muy elaborados. Se ha encontrado que durante el sueño paradójico los movimientos oculares por sí solos son incompatibles con el reconocimiento de imágenes o escenas (Fuch y Ron, 1968, Dement, 1975) pero las zonas cerebrales que se activan durante el sueño paradójico sí poseen una relación fuerte y significativa con el reconocimiento de imágenes durante la vigilia, tal como lo muestra un estudio reciente (Hong, Gillin, Dow, Wu y Buchsbaum, 1995) en el que se empleó tomografía por emisión de positrones para detectar acumulación de glucosa marcada con radiación. En este estudio, se encontró una correlación fuerte (-0.80- y muy significativa ( $p < 0.01$ )) entre los movimientos oculares que ocurren durante el sueño paradójico y las zonas cerebrales que se activan al dirigir los movimientos oculares para reconocer escenas durante la vigilia. Esto es, en los movimientos oculares rápidos, la dirección de los movimientos no es espontánea, sino que está dirigida por la corteza prefrontal dorsolateral derecha -involucrada en el control voluntario de los movimientos oculares-. Simultáneamente se activa el sistema de atención selectiva -preuncus, corteza frontomedial y giro del cíngulo- y el sistema de orientación espacial -lóbulo parietal superior de ambos hemisferios y lóbulo parietal inferior derecho-. A diferencia de otros, este estudio concluye que, si bien en esta etapa del sueño el sujeto no reacciona ante los estímulos visuales complejos, su cerebro conserva la capacidad para controlar coherentemente los movimientos oculares que permiten reconocer una escena, aun imaginaria. Es posible extrapolar a partir de estos datos, que aunque perceptualmente puede inhibirse la respuesta a estímulos visuales externos -es decir, el sujeto no es consciente de ellos, no responde a ellos voluntariamente y no los recuerda- permanecen las respuestas fisiológicas complejas ante tales estímulos, sean endógenos, imaginarios o ambientales. Estas respuestas fisiológicas permanecen en todas las etapas del ciclo vigilia-sueño aun que sus manifestaciones externas y fenomenológicas son distintas en cada momento definido.

1.0L1-A12



2.0L2-A12



3.1L1-A12



4.0L2-A12



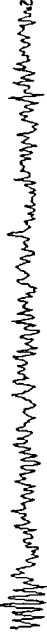
5.0L1-A12



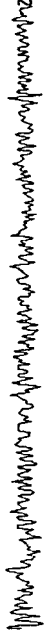
6.0L1-A12



7.0L1-A12



8.0L1-A12


 01:12:41:06  
 300.0 Hz



Comparese la ilustración anterior con los movimiento oculares lentos y oscilantes que se registran en la etapa I e inicio de la etapa II, que son ilustrados en la página siguiente

La posición en la que se colocan los electrodos para registrar movimientos oculares permite distinguir claramente estos de otros movimientos. Gracias a su ubicación, los movimientos de los ojos siempre se registran en espejo. Aquella actividad registrada que no es simétrica no corresponde al movimiento ocular

1. 01-A1Z



2. 02-A1Z



3. 03-A1Z



4. 02-A1Z



5. 03-A1Z



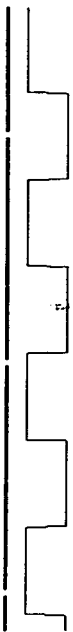
6. 04-A1Z



7. 01-A1Z



8. 02-A1Z



6/28/97 08:39:28.99

Los sujetos normales pasan por todas estas etapas en ciclos de aproximadamente 90 minutos (Corsi, 1983, Brown, 1985, Fernandez-Guardiola, 1978, Luce, 1971, Baker, 1991, Carskadon y Rechtschaffen, 1989, Avala, 1997)

Las clasificaciones de sueño en etapas mencionadas anteriormente fueron propuestas en un manual estandarizado que data de 1968 (Rechtschaffen y Kales, 1968), esto es, de hace casi 30 años. Tanto las técnicas de registro como los métodos de análisis han evolucionado mucho desde entonces y han surgido tanto cuestionamientos a estos criterios de clasificación como nuevas propuestas de análisis.

Una de las más recientes e interesantes partes del acertado concepto de que el sueño es un estado fisiológico continuo que cambia gradualmente, y el análisis del mismo en categorías discretas es inadecuado (Pardey, Roberts, Tarassenko y Stradling, 1996). Según estos autores, la clasificación del sueño en etapas fijas y mutuamente excluyentes es arbitrario y autolimitante. Aunque algunas etapas son muy claramente diferenciables entre sí y no queda duda de que son cualitativamente distintas, los criterios de clasificación que distinguen las etapas I y II y las etapas III de la IV son principalmente cuantitativas, lo que reflejado en un hipnograma típico, aparenta saltos súbitos de una etapa a otra, fenómeno que no ocurre realmente más que en casos patológicos.

Si en lugar de analizar los datos polisomnográficos clasificando sus expresiones en categorías discretas se alimenta con estos mismos datos un perceptrón, es decir, un tipo de red neuronal artificial especialmente diseñada, se obtiene un índice continuo de nivel de sueño que, a diferencia del hipnograma típico, posee gran sensibilidad y permite analizar fenómenos singulares, como por ejemplo, lo que aparentan ser fases de sueño superpuestas o, en otros casos, pequeñas variaciones de nivel-profundidad de sueño que preceden inmediatamente a cambios cualitativos de sueño, variaciones que son indiscernibles empleando el hipnograma típico (Pardey, Roberts, Tarassenko y Stradling, 1996). Estas evidencias comienzan a poner en duda la validez de la clasificación de sueño en etapas, pero se encuentran todavía en fase de desarrollo experimental y de difusión.

Cabe mencionar que las redes neuronales artificiales se desempeñan con mucha eficacia en el reconocimiento de patrones en señales analógicas (Hiler y Martínez, 1995) y la investigación para su empleo en la electroencefalografía y el análisis de señales en general está en pleno desarrollo.

### **Métodos para evaluar la somnolencia**

La necesidad de contar con una medida confiable y válida para conocer el grado de somnolencia en un sujeto, es de radical importancia para extraer conclusiones serias acerca de la efectividad de procedimientos de inducción de sueño, en también necesaria para evaluar trastornos de excesiva somnolencia y efectos de tratamientos experimentales, por ejemplo, los efectos remanentes de la administración de fármacos hipnóticos, sedantes o estimulantes o los resultados de la manipulación experimental de los ciclos circadianos.

También se ha hecho patente la necesidad de una escala para cuantificar la organización de los máximos y mínimos de alerta -o somnolencia- durante el día (Folkard, Spelten, Totterdell, Barton y Smith, 1995)

Una de las escalas basadas en reportes subjetivos es la Stanford Sleepiness Scale (SSS) que consiste en una escala tipo Likert de 7 puntos validada en estudios de privación de sueño (Hoddes, Dement y Zarcone, 1972; Hoddes, Zarcone y Smythe, 1973) Aunque el empleo de esta escala con fines de diagnóstico clínico es poco útil -no permite describir anomalías relacionadas con un trastorno-, si es útil al emplearse en protocolos de investigación (Carskadon, 1989)

Otro género de escalas subjetivas se basa también en escalas tipo likert no validadas y se han empleado en estudios de respuesta a fármacos hipnóticos

Medidas fisiológicas han sido empleadas con éxito variable para cuantificar la somnolencia. Una de las primeras fue la pupilometría, medida de la midriasis (dilatación pupilar). Sin embargo, esta técnica cayó en desuso por que no es suficientemente válida al evaluar la somnolencia. La dilatación puede deberse al interés ante ciertos estímulos, a las condiciones de luz y al empleo de fármacos, en cuyo caso queda enmascarado si la dilatación se relaciona con la somnolencia o con los efectos del fármaco en el reflejo pupilar exclusivamente

De momento, la técnica más extendida es el "Multiple Sleep Latency Test" (MSLT), procedimiento estandarizado para medir la latencia de sueño. A pesar de que se desarrolló desde 1970, estudios recientes (Harrison y Horne, 1996, Bonnet y Arand, 1995) aún la utilizan

Los requisitos para la correcta aplicación del Multiple Sleep Latency Test incluyen:

- Un reporte o "diario de sueño" que cubra dos semanas previas al inicio de los registros
- Estabilidad de los periodos de sueño habituales durante 7 noches previas al registro
- Suspensión de fármacos que afectan la latencia del sueño como sedantes, hipnóticos, antihistamínicos y estimulantes y suspensión de aquellos que alteran la aparición de sueño paradójico como son antidepresivos tricíclicos, Inhibidores de monoaminoxidasa y anfetaminas dos semanas antes del registro. En el caso de usuarios crónicos o en los que no

se puede suspender el fármaco, se debe registrar la dosis, el periodo de administración, y la hora de ingesta. Puede utilizarse una muestra de orina para determinar la concentración del fármaco en el organismo al momento del registro.

- Se sugiere el auxilio de técnicos muy hábiles en los montajes polisomnográficos.
- Un mínimo de cuatro registros polisomnográficos realizados todos 2 horas después de que el sujeto ha despertado, durante cuatro días al menos.
- Una habitación de registro blindada contra luz y sonido y con temperatura estable y confortable.
- El sujeto debe suspender la ingestión de cafeína, nicotina y alcohol un día antes de los registros.

(Carskadon, Dement, Mitler et al, 1986)

El Multiple Sleep Latency Test es muy útil para el diagnóstico diferencial de narcolepsia o desórdenes de somnolencia excesiva diurna, que se manifiestan como una latencia promedio menor a 5 minutos en las condiciones de registro que especifica la prueba. Como puede observarse, los requisitos de correcta aplicación del Multiple Sleep Latency Test son numerosos y difíciles de seguir en algunos casos, amén de que una vez obtenido el resultado, la medida no es tan sensible como para justificar el prolongado procedimiento, salvo en casos clínicos, también existen discusiones acerca de cómo interpretar sus puntajes y qué medidas de tendencia central son las más adecuadas para evaluar sus resultados (Benhadis, Perry, Wolgamuth, Turnbull y Mendelson, 1995). No es muy útil en protocolos de investigación con sujetos sanos, pues su validez se afecta gravemente cuando no se controlan las variables de demanda. Pese a estos inconvenientes, se ha empleado en numerosos estudios sobre los hábitos de sueño, la maduración, la edad, la ingestión de drogas, etc, aduciendo que es una forma fiable de medida de la somnolencia fisiológica (Carskadon, 1986).

En el Multiple Sleep Latency Test los ciclos hormonales y otros que son más extensos que los circadianos pueden interferir de forma importante en la validez de los puntajes que se obtienen en la prueba. Lo mismo ocurre con los hábitos de sueño de una población específica, como pueden ser los habitantes de países boreales o australes, existe al menos un estudio al respecto realizado en Finlandia (Kronholm, Hyyppa, Alanen, Halonen y Partinen, 1995).

Otras propuestas recientes incluyen el empleo de montajes bifrontales (Fp1-Cz y Fp2-Cz) de EEG para obtener un índice bispectral de actividad electrofisiológica, el cual en ciertos valores, se correlaciona tanto con la sedación farmacológica como con otros estados fisiológicos de respuesta disminuida, incluido el sueño (Liu, Singh y White, 1996).

Se ha sugerido también utilizar como criterio los cambios observados en la frecuencia media de zonas corticales definidas en el primer minuto de sueño comparados con el último minuto de vigilia (Wright, Badia y Wauquier, 1995). Los cambios son especialmente notorios en la banda theta en zonas centrales y en la banda alfa en zonas occipitales. Las bandas con cambios más definidos son 3 Hz en centrales y 9 Hz en occipitales.

## **EL INSOMNIO**

### **Perturbaciones del sueño**

Cuando los ciclos identificados del sueño se ven alterados o van acompañados de manifestaciones clínicas se habla de desórdenes del sueño. Todas las perturbaciones del sueño se conocen como disomnias.

A su vez, las disomnias pueden manifestarse como trastornos fisiológicos durante el sueño, también llamados parasomnias, o como incapacidad para iniciar o mantener el sueño, que recibe el nombre de insomnio.

### **Definiciones**

La definición de insomnio primario, que además incluye criterios diagnósticos es

<< A. El síntoma predominante es la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o no tener sueño reparador, durante al menos un mes.

B. La alteración del sueño (o la fatiga diurna) provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

C. La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de la narcolepsia, el trastorno del sueño relacionado con la respiración, el trastorno del ritmo circadiano o una parasomnia.

D. La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental (p. Ej., trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, delirium).

E. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de sustancia (p. Ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica. >> (APA, 1995)

Puede incluirse aquí el trastorno del ritmo circadiano, que se caracteriza por

<< A. Presencia persistente o recurrente de un patrón de sueño desestructurado que obedece a una mala sincronización entre el sistema circadiano endógeno de sueño-vigilia del individuo, por una parte, y las exigencias exógenas de espaciamento y duración del sueño, por otra.

B. La alteración del sueño (o la fatiga diurna) provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

C. La alteración del sueño no aparece exclusivamente en el transcurso de otro trastorno mental.

D. La alteración no es debida a los efectos fisiológicos directos de sustancia (p. Ej., drogas, fármacos) o de una enfermedad médica... (APA, 1995)

Otra definición pertinente para este trabajo de "insomnio por causas inespecíficas" se toma de acuerdo a la clasificación de la Asociación Para el Estudio Psicofisiológico del Sueño (Corsi, 1983), que excluye los casos de insomnio asociados a desórdenes psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol, problemas respiratorios durante el sueño, mioclonias, o asociado a condiciones médicas, tóxicas o ambientales

Se consideran casos de insomnio de origen inespecífico cuando están "Asociados a otras condiciones de Desórdenes de Inicio o Mantenimiento del Sueño (DIMS), tales como interrupciones repetidas del sueño paradójico, actividad polisomnográfica atípica, o causas no especificadas", cuando el trastorno surge sin que este presente "Ninguna anomalía aparente, como sueño reducido sin consecuencia, o quejas subjetivas de DIMS sin signos objetivos" (Corsi, 1983) o cuando existen quejas de sueño disminuido o no reparador (Édinger y Fins, 1995). Otros especialistas (Zorick, 1989; Castro, 1997) coinciden en estos conceptos

Para un diagnóstico diferencial acertado que permita descartar alteraciones orgánicas en el insomnio, es deseable el uso de la polisomnografía (Reite, Buysse, Reynolds y Mendelson, 1995), en especial para valorar la presencia de síndromes de apnea o alteraciones en la arquitectura del sueño. El polisomnograma es una combinación de diferentes registros electrofisiológicos para valorar la dinámica fisiológica de un sujeto en el transcurso de sus periodos de sueño. Suele incluir electroencefalograma, electromiograma (actividad muscular, en ocasiones de un músculo en la pierna), electrooculograma (actividad de los músculos del ojo), índices de saturación de  $Co_2$  (para la eficiencia respiratoria), registro de la actividad de los músculos del diafragma, etcétera



### Extensión del problema y epidemiología

Desde 1962 se han realizado estudios epidemiológicos acerca de la incidencia del insomnio, en un estudio pionero se encontró que en dos ciudades escocesas, el 15% de los hombres y el 25% de las mujeres mayores de 45 años tomaban hipnóticos para poder dormir (McGhie y Rusell, 1962 citados en Corsi, 1983). Sólo hasta 1968 se realizó el primer análisis en gran escala de la extensión del problema del insomnio. Un estudio de la Universidad de Columbia arrojó como resultado que en Estados Unidos el 14.4% de la población total tenía alguna dificultad para dormirse o permanecer dormido. Si se consideraba únicamente a población de mujeres, independientemente de otras variables, la cifra ascendía al 18.5% (Srole, 1968 citado en Luce, 1971). Se encontró asimismo que el nivel socioeconómico no influía en la incidencia de casos de insomnio. La edad sí proporcionaba un cambio medible: las personas de más edad reportaban una mayor cantidad de casos de insomnio. La correlación más importante se encontró en personas que declaraban tener alguna preocupación (Srole, 1968 citado en Luce, 1971).

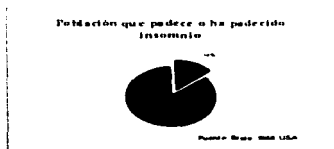
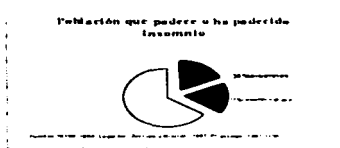


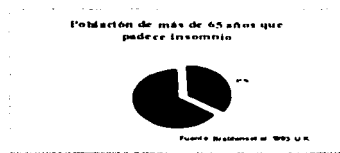
Gráfico 1. Se muestran los resultados encontrados por Srole en un estudio sobre la incidencia del insomnio realizado en Estados Unidos en 1968.

Estudios mas recientes coinciden en sus resultados y confirman que el insomnio es el trastorno de sueño mas frecuente. 35% de la población se queja de ello, y 17% lo considera un problema grave (Lugaresi, Zucconi y Bixler, 1987, Pressman, 1991 citado en Uriarte, 1997, NIMH, 1984). De estos últimos, 53% no reporta alteración emocional, psiquiátrica o fisiológica a la cual asociarlo (Pressman, 1991 citado en Uriarte, 1997) y el 11% no puede asociarlo a nada en absoluto (NIMH, 1984).



Gráfica 2. Aquí se muestran los resultados de dos estudios que obtuvieron resultados muy similares en relación a la incidencia y la gravedad del insomnio en Estados Unidos.

En estudios recientes se mantiene también el hecho de que la población de mayor edad es mas susceptible de padecer insomnio (Foley, Monjan, Brown, Simonsick, Wallace y Blazer, 1995), si bien la población de entre 17 y 30 años no se exime del problema, en relación a estos últimos, el 46.5% reporta fatiga por la mañana o quejas de sueño no reparador, en gran parte asociadas a una latencia de sueño excesiva (Coren, 1994). En otro estudio realizado en el Reino Unido, 35% de una muestra de personas de mas de 65 años reportaban problemas de sueño, aunque no fué posible distinguir si estos problemas estaban o no asociados a enfermedades que padecen con mayor frecuencia personas de edad avanzada (Brabbins, Dewey, Copeland, Davidson et al, 1993).



Gráfica 3. Desde se muestra la incidencia del insomnio en edades avanzadas, según un estudio realizado por Brabbins et al en 1993 en el Reino Unido.

De cualquier forma, la población infantil no está de ningún modo exenta: hasta 18% de niños en edad escolar en la zona metropolitana de la Ciudad de México, pueden entrar en las clasificaciones de insomnio (Martínez, Flores, y Alvarado, 1997). Otros países latinoamericanos, como Brasil, tienen este mismo problema de trastornos relacionados al insomnio en niños, aparentemente exacerbados por las difíciles condiciones de vida de gran parte de la población infantil (Dollinger, Molina y Monteiro, 1996). En relación a la población adulta en la Ciudad de México, los estudios arrojan un porcentaje de 32% de habitantes que reportan algún trastorno relacionado con el insomnio (Rodríguez, y Alvarado, 1997).

Población que padece o ha padecido insomnio en México



Fuente: Rodríguez y Alvarado 1997 México

Población menor de 15 años con problemas relacionados al insomnio



Fuente: Martínez, Flores y Alvarado 1997 México

Gráfica 4. Donde se muestra la incidencia del insomnio en la Ciudad de México, tanto en la población general como en los menores de 15 años, según estudios realizados en el INNN en 1997.

Se considera en general que el insomnio no es una enfermedad por sí misma, sino que es un síntoma que puede estar asociado a condiciones patológicas o situaciones adversas y generadoras de tensión constante, ya sea por amenazas reales o subjetivas (Alvarado, 1997). Los estudios epidemiológicos recientes señalan, sin embargo, que este concepto del insomnio como síntoma asociado a otras disfunciones no es exacto en una proporción importante de los casos.

El que este problema aumente de forma constante puede ser un reflejo de las condiciones de vida cada vez más complejas que experimentan las personas en la sociedad contemporánea. Como ejemplo de ello, un estudio realizado por Campbell (1995) considera que en la sociedad actual, los problemas de sueño causados por los trabajos nocturnos afectan cada vez a más población. Bajo esta óptica, el tratamiento más eficaz sería de tipo preventivo, enfocando a eliminar aquellas condiciones ambientales o psicológicas que pueden generar disfunciones en la capacidad de conciliar el sueño. Sin embargo, suprimir las situaciones que generan angustia o un desconcierto tal que sea capaz de afectar el sueño se antoja imposible en una sociedad que exige cada vez más a sus miembros. Queda la opción de auxiliar a las personas en el manejo de situaciones conflictivas para evitar que sus dificultades las rebasen y alteren incluso sus procesos fisiológicos, pero frecuentemente esta opción pierde eficacia cuando la gente se resiste a la terapia, desconoce esa posibilidad o no identifica el origen de sus trastornos de sueño.

El insomnio es un mal característico de nuestro tiempo, aunque existen opiniones encontradas sobre si es estrictamente un problema de origen fisiológico o solo es un problema de contexto. La distinción no es necesariamente sencilla, y existen procesos paulatinos de intoxicación crónica que pueden no manifestarse de forma clara como tales pero si desencadenan síntomas como lo es el insomnio. Esto es posible en habitantes de zonas metropolitanas con alto grado de polución (Alfaro-Rodríguez, Gonzales-Piña, Gutierrez-Baeza y Paz, 1997) lo mismo que en el caso de fumadores crónicos (Wetter y Young, 1994). Por otra parte, aunque existen numerosos casos de insomnio patológico debido a lesiones en determinadas áreas del cerebro, como pueden ser áreas adyacentes a los ventrículos (Meguro, Ueda, Kobayashi, Yamaguchi et al, 1995) o a anomalías en la regulación metabólica, esta etiología no se presenta en la mayor parte de los casos reportados. Se habla así de insomnio de origen inespecífico.

Independientemente de la etiología del padecimiento, el paciente insomne presenta:

- Incremento en la latencia de aparición del sueño
- Aumento en el número de despertares
- Despertar prematuro
- Quejas de sueño no reparador.

Polisomnográficamente, el insomnio se distingue por:

- Incremento en la latencia.
- Disminución del índice de eficiencia del sueño
- Aumento del tiempo pasado en etapas I y II de sueño.
- Disminución del tiempo de sueño en etapas III y IV.
- Aumento del número de despertares espontáneos
- Intromisión de actividad alfa en el EEG.
- Despertar prematuro

(Haro, 1990).

En un estudio se encontró también que el paciente aquejado de insomnio crónico presenta ciclos metabólicos de más de 24 horas y estos son desorganizados en comparación con los ciclos de sujetos normales (Bonnet y Arand, 1995)

### **Condiciones patológicas asociadas al insomnio**

Muchas afecciones somáticas presentan entre sus síntomas alguna forma de insomnio. Esto ocurre, por ejemplo, en la encefalitis (Jones, 1989) o en problemas degenerativos del sistema nervioso (Meguro, Ueda, Kobayashi, Yamaguchi et al, 1995). Los trastornos psiquiátricos se acompañan también de muchos síntomas asociados a insomnio. Ello ocurre especialmente en la depresión mayor o depresión clínica (Neylan, 1995) y, aunque cabría esperar que los pacientes de mayor edad sean los más afectados, los adolescentes constituyen una proporción importante de los casos (Hill, 1994). Hablando de otras afecciones, en la esquizofrenia hasta un 46 % de los pacientes presentan importantes alteraciones del sueño, entre las que se encuentra el insomnio (Hoffmans, Hoencamp, Kneegtering y van Heycoop Ten Ham, 1994). Existe asimismo un tipo de insomnio clasificado como problema psiquiátrico donde es el propio insomnio la única manifestación sintomática, aunque presenta algunas características distintivas (Broman y Hetta, 1994). Por otra parte, el insomnio puede ser provocado por disfunciones recurrentes o dolores constantes que interrumpen los ciclos de sueño, por ejemplo, el dolor crónico de cabeza o la migraña (Paiva, Martins, Batista, Esperança et al, 1994). Una variedad más es la presencia de manifestaciones somáticas patológicas que sólo aparecen durante el sueño, como ciertos tipos de epilepsia o apneas en la primera etapa del sueño.

### **Condiciones psicológicas asociadas al insomnio**

El estrés continuo o con un manejo deficiente puede conducir al insomnio, esta es la causa del mayor porcentaje de problemas de insomnio reportados que no se asocian a condiciones patológicas y es probablemente la causa más frecuente de irregularidades en el sueño.

La dificultad para conciliar el sueño puede ser también provocada por un condicionamiento particular en el cual las actividades que ahuyentan el sueño se realizan sistemáticamente dentro de los periodos en los que sería deseable dormir. Este tipo de insomnio se refiere más a problemas de contexto. Una persona puede muy bien no requerir más de 6 horas de sueño al día y sentirse obligada a permanecer en cama más tiempo, en el caso opuesto, alguien puede requerir hasta 10 horas de sueño para sentirse descansado, pero sus ocupaciones no le permiten dormir tanto.

Aunque no existe evidencia de que la privación moderada de sueño durante un periodo prolongado sea nociva para el individuo o para su desempeño en diversas actividades (Corsi, 1983), las experiencias subjetivas de quien siente que le faltan horas de sueño son desagradables y no ceden con esta clase de afirmaciones. Incluso se discute si la privación reiterada de sueño o la alteración constante de los ciclos vigilia-sueño predispone a personas sensibles a la aparición de episodios de depresión mayor (Van den Hoofdakker, 1994).

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EXISTENTES PARA INDUCIR SUEÑO

Antes de abordar este punto, en opinión de Uriarte (1997), es prudente aclarar que el término *hipnótico* en este contexto hace referencia a fármacos que inducen sueño, también puede emplearse para estas propiedades el término *somnífero* con el fin de evitar confusiones. Sin embargo, en sentido estricto, la palabra *hipnótico*, derivada del griego *hypnos* (que significa dormir) es correcta para referirse a los efectos de las sustancias como inductoras de sueño fisiológico, pero debido a la difusión del término *hipnosis* para referirse a un estado alterado de conciencia o de sugestión profunda, las confusiones son frecuentes. Como ejemplo de ello, en la búsqueda bibliográfica que se realizó durante la elaboración del presente estudio, la búsqueda de artículos en la base de datos PSYCLIT utilizando el término "*hypnotic*" arrojó 1152 referencias, de las cuales solo 18 se refieren a fármacos o sueño fisiológico.

Los fármacos que se han utilizado en mayor escala para remediar el problema del insomnio son

El etanol, que como depresor del sistema nervioso central fue uno de los primeros hipnóticos utilizados. En realidad es un buen inductor, pero cuando descende su concentración sanguínea, produce una fragmentación del sueño. Desventajas evidentes son que se desarrolla en el usuario una rápida tolerancia y se le expone al alcoholismo, amen de sus efectos tóxicos sobre el hígado y el Sistema Nervioso Central.

El hidrato de cloral es propiamente el fármaco más antiguo introducido como hipnótico. Su acción es corta y es comparativamente seguro, pero posee un elevado potencial adictivo. Por otra parte, aun cuando es el fármaco que induce menos cambios polisomnográficos en el paciente, muy frecuentemente se reporta malestar general al utilizarlo (Uriarte, 1997). Actualmente ha decaído su uso.

La metacualona, que tiene la desventaja de ser altamente adictiva y, en combinación con el alcohol, deprime el centro respiratorio (Baker, 1991). También se encuentra descontinuada como hipnótico.

Se incluyen en el grupo de fármacos de uso reciente el flurozepam, la glutetimida, el secobarbital (Kales, 1972, citado en Corsi, 1983) el diacepam, el flumitacepam, el fenobarbital, midazolam, el triazolam, la zopiclona y otras benzodiazepinas, con sus respectivas excepciones, como el clobazam (Uriarte, 1997). Incluso el extracto de valeriana se utiliza como somnífero bajo marca registrada (Rosenstein, 1993). Todos los fármacos tricíclicos derivados de la benzodiazepina producen una reducción del periodo de sueño paradójico (Fernández-Guardiola, Belsasso, Contreras, Calvo, Brailowski, Solis y Condes, 1974) y una marcada habituación. Además, si se suspende su uso se provoca un efecto de incremento excesivo del periodo de sueño paradójico (efecto de "rebote") que puede ir acompañado de pesadillas aterradoras (Kales, 1972, citado en Corsi, 1983) o incluso convulsiones, en el caso de que se suspendan abruptamente (Brown, 1985). Las drogas que producen menos efectos secundarios de este grupo son el flurozepam (Scharf y col. 1969,

citado en Corsi, 1983) y el flunitracepam (Uchida, Okudaira, Nishihara, y Iguchi 1996), pero aún así no son totalmente inocuas producen variaciones en el trazo de EEG asociadas a cambios en la calidad del sueño en distintas etapas del mismo, especialmente la supresión de la etapa IV de sueño lento y la reducción del periodo de sueño paradójico (Brown, 1985). Desde hace 25 años, Kales (1972, citado en Corsi, 1983) encontro que los pacientes que tomaban por largos periodos hidrato de cloral, flurazepam, glutetimida, metacualona, o secobarbital -drogas de gran difusión en este entonces para contrarrestar el insomnio-, tenían un sueño igual de malo que los insomnes que no tomaban ninguna droga. Algunos incluso mejoraron al suspender el tratamiento. Otro dato singular, es que el tratamiento a base de fármacos hipnóticos específicos (flurazepam y zolpiden), no produce cambios en la percepción subjetiva de la calidad de sueño en sujetos normales (Mendelson, 1995a) pero los sujetos insomnes sometidos a este mismo tratamiento si reportan cambios (Mendelson, 1995b), lo que sugiere que el factor psicológico es muy importante en la efectividad de estos fármacos.

A pesar de estos resultados, algunas de estas drogas obsoletas siguen en el mercado mexicano y se utilizan regularmente en el tratamiento del insomnio. Los fármacos comercializados mas recientemente producen menos efectos secundarios, pero no están de ningún modo exentos de ellos. Otros tienen efectos colaterales más sutiles que sólo es posible evaluar a largo plazo (Uriarte, 1997).

A continuación se describen algunos de los fármacos hipnóticos más comunes de distribución comercial en México. Todos estos medicamentos pertenecen a los grupos II y III según la clasificación del artículo 227 de la Ley General de Salud. De acuerdo con el artículo 226 de dicha Ley, los medicamentos que son clasificados dentro del grupo II requieren para su venta receta médica que contenga impreso el nombre, domicilio y número de cédula profesional del médico que la expida, la receta deberá retenerse en la farmacia y registrarse en los libros de control de la misma. Los medicamentos del grupo III requieren para su venta receta médica que contenga impreso el nombre, domicilio y número de cédula profesional del médico que la expida, sólo podrá surtirse hasta tres veces, registrando la fecha de cada compra. La receta deberá retenerse en la farmacia al surtirse por tercera ocasión y registrarse en los libros de control de la misma.

Estos controles se establecen por que todos estos medicamentos provocan dependencia tras su uso reiterado y producen reacciones adversas graves en algunos casos.

## **Benzodiazepinas**

Las benzodiazepinas actúan facilitando la transmisión GABAérgica, y por tanto, promoviendo la entrada de iones de cloro a la célula lo que a su vez, hiperpolariza la membrana e inhibe la transmisión de impulsos axónicos. La benzodiazepinas tienen un alto grado de lipofilia, por lo que atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica (Baker, 1991) No todas las benzodiazepinas son indicadas en el tratamiento del insomnio, algunas, como el bromazepam, se indican expresamente como ansiolíticos aunque sus efectos pueden incluir la facilitación de sueño, otras son más indicadas como antiepilépticos. Se ha observado también que las benzodiazepinas reducen los niveles de serotonina, lo que aunado a sus efectos ansiolíticos invita a suponer que las vías serotoninérgicas -especialmente los receptores 1A- se encuentran involucradas también en las conductas de ansiedad y pánico (Tada, Ueda, Kasamo, Kojima y Ishikawa, 1995), que en casos patológicos de ansiedad generalizada, suele acompañarse de desórdenes depresivos (Marsden, Beckett, Wilson, Bickerdike, Fink, Rex y Cadogan, 1995) Existe pues una singular relación entre sueño, depresión y ansiedad, todas ellas asociadas con la actividad serotoninérgica y GABAérgica, que se modifican a raíz de los efectos de las benzodiazepinas (Nishikawa y Scatton, 1995). Esta relación explica parcialmente los efectos de las benzodiazepinas en diversos procesos patológicos y como contraparte sugiere interacciones complejas entre fenómenos psicofisiológicos y la actividad selectiva de neurotransmisores específicos.

La suspensión brusca, una vez iniciado un tratamiento con base en estos fármacos, provoca síndromes de supresión (Katzung, 1984) Otro efecto colateral que puede ser indeseable en muchos casos es que las benzodiazepinas incrementan la frecuencia cardíaca durante el sueño (Muzet, Johnson y Spinweber, 1982) Es también muy común el efecto de "rebote" del insomnio, esto es, la aparición de insomnio en niveles superiores al insomnio original, cuando se suspenden los hipnóticos (Baker, 1991) Las benzodiazepinas son el grupo de fármacos prescritos con mayor frecuencia, Sin embargo, no pueden ser considerados buenos hipnóticos porque no inducen sueño fisiológico, sino farmacológico y además disminuyen el tiempo de sueño en las fases III y IV (Haro, 1990) A continuación se describen las benzodiazepinas más representativas de distribución comercial y sus características.

**Flunitrazepam (o Flunitrazepam)** Se utiliza para el insomnio crónico y el insomnio que acompaña a las psicosis y las neurosis, insomnio neurológico e insomnio geriátrico, aparentemente no afecta las propiedades de la actividad cerebral registradas con EEG si bien existen opiniones divergentes al respecto. Según Uriarte (1997) se altera la calidad del sueño REM. El flunitrazepam es una benzodiazepina que actúa específicamente en el Sistema Nervioso Central al nivel de la corteza y tallo cerebral, tálamo, hipotálamo y núcleos talámicos. Su acción en las sinápsis GABAérgicas resultan en una inhibición de la estimulación del sistema de vigilia, lo que provoca una inducción al sueño. Está contraindicado en el primer trimestre del embarazo, y en insuficiencias cardíacas y respiratorias, así como en alteraciones cerebrales orgánicas. Su uso puede producir amnesia anterógrada, debilidad muscular y reacciones de sueño paradójico aumentado. Su uso prolongado causa dependencia y está clasificado por la Secretaría de Salud como fármaco del grupo II.



**Diacepam** Sin duda uno de los más populares hipnóticos y relajantes en el mercado se conoce con el nombre comercial de Valium (R) y Alboral (R). Se utiliza en los estados depresivos o trastornos emocionales que son acompañados por tensión e insomnio, sin embargo es más indicado como relajante que como hipnótico. Su uso psiquiátrico está indicado en el tratamiento de pacientes en estado de excitación asociada con ansiedad aguda y pánico, así como en el delirium tremens. El diacepam posee una acción ansiolítica, miorrelajante, anticonvulsante e inductora de sueño. El diacepam tiene una acción depresora selectiva de los centros nerviosos, especialmente en el sistema reticular activador ascendente y en el sistema límbico. Actúa como todas las benzodiazepinas, especialmente a nivel de los receptores GABAérgicos en la membrana postsináptica facilitando la acción inhibitoria del neurotransmisor GABA. Se absorbe rápidamente a través del tubo digestivo y logra la concentración plasmática máxima entre 30 y 90 minutos después de su ingestión. La biodisponibilidad del diacepam es de aproximadamente 98%. La vida media activa del diacepam es de tres horas, pero su eliminación completa varía entre 20 y 100 horas. Las contraindicaciones incluyen su uso en personas con hipersensibilidad a las benzodiazepinas, primer trimestre del embarazo, lactancia, alteraciones cerebrales y alteraciones respiratorias. Las reacciones adversas de la administración de diacepam incluyen fatiga, debilidad muscular, reacciones alérgicas, amnesia anterógrada, confusión, depresión, náuseas, ataxia, disartria, trastornos menstruales y en algunas ocasiones reacciones paroxísticas como excitación aguda, ansiedad, trastornos de sueño y alucinaciones. Su uso prolongado causa dependencia y está clasificado en el grupo II (Rosenstein, 1993).

**Brotizolam** Este fármaco actúa como todas las benzodiazepinas como agonista de la transmisión GABAérgica. La vida media de este medicamento es de 4 a 7 horas, está contraindicado en disfunciones hepáticas. Aparentemente no tiene mucho efecto sobre el sueño paradójico (Uriarte, 1997), lo que la coloca en una posición privilegiada con respecto a otros fármacos de este grupo.

**Estazolam** Posee todas las características básicas ya descritas de las benzodiazepinas, Este fármaco en particular se considera de gran utilidad en el tratamiento del insomnio de inicio de sueño, ya que se absorbe muy rápidamente (Uriarte, 1997). Los efectos secundarios específicos no se han descrito con precisión.

**Lormetazepam** Es igualmente facilitador de la entrada de iones de cloro en la sinapsis GABAérgica. La vida media de este medicamento es de 10 a 15 horas. Sus efectos son fuertemente sedantes (Uriarte, 1997). Presenta la desventaja de que su efecto persiste después de finalizada la noche.

**Midazolam** Se absorbe rápidamente por vía oral y su concentración plasmática se alcanza 30 minutos después de su ingestión. Su vida media es de 1.5 a 2.5 horas. Se une a las proteínas en un 96%. Su característica más sobresaliente es su acción rápida y duración extremadamente corta (Uriarte, 1997).

**Triazolam** La vida media de este medicamento es de 2-3 horas y posee un metabolito activo cuya vida media es también muy reducida de forma que, en una terapia prolongada, no se acumula en el organismo. El triazolam tiene usos como somnífero únicamente. Su efecto hipnótico se hace patente antes de una hora tras su ingestión (Uriarte, 1997)

**Flurazepam** Comparte las características comunes a todas las benzodiazepinas. Estudios diversos han encontrado que, utilizado como hipnótico, incrementa la somnolencia diurna y decrementa las funciones cognitivas (Mendelson, Weingartner, Greenblatt, Garnett y Gillin, 1982). También disminuye drásticamente las etapas III y IV de sueño, aunque no afecta la secreción de hormonas específicas, como la hormona del crecimiento -cuya secreción aumenta durante el sueño- (Weitzman y Pollak, 1982)

### **Barbitúricos.**

Este grupo de fármacos se emplean como hipnóticos solamente cuando la sustancia específica es de vida ultracorta, corta y media. Los barbitúricos poseen efectos depresores del centro respiratorio, por lo que su uso como hipnóticos no es frecuente ni recomendable por su potencial letalidad (Katzung, 1984). En México se distribuyen comercialmente, entre otros, los siguientes:

**Barbital** Se indica en insomnio y estados de ansiedad y tensión nerviosa. Es útil en situaciones temporales. Deprime el Sistema Nervioso Central. Modifica también las etapas del sueño aumentando la actividad EEG rápida y disminuyendo el desplazamiento a las etapas I y de vigilia, así como los movimientos corporales. Las etapas III y IV se acortan considerablemente. Atraviesa fácilmente la barrera placentaria y se excreta en la leche materna, por lo que está expresamente contraindicado en embarazo y lactancia. Si se combina con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, se intensifican peligrosamente sus efectos. La respiración puede disminuir en frecuencia y profundidad, por lo que está contraindicado en presencia de trastornos o insuficiencias respiratorias y en hipotensión arterial. Es un fármaco perteneciente al grupo III.

**Fenobarbital** Este fármaco posee actividad hipnosedante y anticonvulsiva. Su vida media es de 100 horas con grandes variaciones. Puede presentarse depresión residual del sistema nervioso central visible un día después de la administración. Otros efectos son vertigo, diarrea, náuseas y vómito. Se incrementan sus efectos cuando se administra conjuntamente con otros depresores del sistema nervioso central y está contraindicado en lactancia, embarazo y en alteraciones respiratorias. Perteneciente al grupo III.

### **Bromuros.**

Los bromuros son principalmente utilizados como anticonvulsivos, sin embargo sus efectos también incluyen una acción inductora de sueño (Bowman y Rand, 1984). Actualmente el uso de este grupo de medicamentos no se recomienda para trastornos de insomnio en razón de sus efectos colaterales negativos y por la presencia en el mercado de fármacos menos agresivos (Uriarte, 1997).

## Otros medicamentos

**Zolpiden** Esta sustancia es clasificada como un fármaco hipnótico no benzodiazepínico (Copinschi, Akseki, Moreno-Reyes et al, 1995, Uriarte, 1997) aunque sus características farmacodinámicas son muy similares a las de las benzodiazepinas. El zolpiden es una imidazopiridina hipnótica que se indica en el tratamiento del insomnio cuando este no está asociado a trastornos respiratorios. El zolpiden incrementa la secreción de prolactina, hormona que parece intervenir en algunos mecanismos de regulación del sueño (Copinschi, Akseki, Moreno-Reyes et al, 1995). Existen opiniones contradictorias sobre sus efectos secundarios. Según Uriarte (1997) hasta un 6% de los pacientes que reciben este fármaco deben suspender su uso por las reacciones secundarias adversas que se presentan tales como somnolencia diurna, mareo, cefalea, náuseas, amnesia y vómito. Otros efectos colaterales frecuentes son dolor abdominal, amnesia, ataxia, confusión, depresión, diarrea, mareo, sueños anormales, somnolencia diurna, sensación de estar drogado, dispepsia, euforia, fatiga, insomnio reactivo, letargo, náuseas, vértigo, vómito. Menos frecuente es la aparición de agitación psicomotora, alergia, ansiedad, dolor de espalda y torax, estreñimiento, tos, disminución de la capacidad cognitiva, dificultad para concentrarse, disartria, edema, labilidad emocional, flatulencia, gastritis, alucinaciones, hipoglucemia e hiperglucemia, hipertensión, trastornos menstruales, migraña, prurito, tinnitus e incontinencia urinaria. Efectos colaterales raros son acné, agresividad, ideas delirantes, despersonalización, bochornos, impotencia, reacción maniaca, crisis de pánico y sonambulismo entre otras. El zolpidem tiene efectos adictivos y de tolerancia. El síndrome de abstinencia cuando se suspende su uso se presenta a las 48 horas. No debe prescribirse durante el embarazo ni la lactancia, ni en personas que presenten reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. En contradicción con esta descripción, según Roth, Roehrs y Vogel (1995), el zolpiden acarrea menos efectos secundarios que otros fármacos benzodiazepínicos.

**Zopiclona** Se absorbe con rapidez en el aparato gastrointestinal, observándose las mayores concentraciones entre 90 y 120 minutos después de su administración. Se une a las proteínas del plasma en un 45%. No muestra acumulación en el organismo. En ancianos, la vida media del compuesto puede prolongarse hasta 7 horas, sin que existan indicios de acumulación en el organismo. Esta contradicción en el caso de insuficiencias o alteraciones respiratorias (Uriarte, 1997).

**Amitriptilina** (Clorhidrato de,) Aunque este fármaco se emplea principalmente en el tratamiento de la depresión, también se utiliza como inductor de sueño. Se desconoce su mecanismo de acción en el hombre, pero se sabe que no es inhibidor de MonoAminoOxidasas y actúa principalmente por estimulación del Sistema Nervioso Central. Se desaconseja su uso cuando existen antecedentes de hipertiroidismo. Su uso puede producir mareo, estreñimiento, hipertensión o hipotensión arterial y taquicardia entre otros. Pertenecer al grupo III (Rosenstein, 1993).

**Clonidina** Singularmente, aunque este fármaco es un antihipertensivo de acción central, se ha encontrado que en dosis bajas mejora los síntomas de insomnio y trastornos del sueño en general cuando estos están asociados a síndromes de déficit de atención o hiperactividad.

Igualmente, parece disminuir las manifestaciones propias del síndrome, lo que puede atribuirse al sueño reposado más que a la acción del fármaco en sí. Sin embargo su uso es muy restringido y no es indicado como tratamiento para el insomnio (Rosenstein, 1993, Wilens, Biederman y Spencer, 1994)

Los fármacos derivados del extracto de valeriana, la pasiflora, el té de lechuga y otros similares que se utilizan para el tratamiento del insomnio, seguramente deben buena parte de su capacidad somnifera al efecto placebo (Uriarte, 1997)

El triptofano es un aminoácido esencial precursor de la serotonina (neurotransmisor que interviene en la aparición del sueño) Se ha reportado que la ingesta de 2 a 5 gramos ingeridos un par de horas antes de acostarse disminuye la latencia y mejora el mantenimiento del dormir, lo que lo convierte en un hipnótico natural (Hartmann, 1983) Sin embargo, no es muy potente y se ha asociado a hepatotoxicidad y a migraña eosinofílica y de hecho ya no se distribuye comercialmente como hipnótico (Baker, 1991)

Otros hipnóticos como el etomidato son utilizados casi exclusivamente como preanestésicos, de forma que, aunque poseen acción inductora de sueño, no se consideran como tratamientos terapéuticos contra el insomnio (Bowman y Rand, 1984)

## **Limitaciones de los fármacos hipnóticos**

Desgraciadamente, la investigación relativa a nuevos tipos de fármacos libres de efectos secundarios indeseables no progresa al ritmo necesario para atender el número creciente de personas que presentan alteraciones del sueño. Como agravante, a pesar del control que se intenta obtener antes de colocar un sedante en el mercado, muchos estudios acerca de sus efectos se concluyen después de que el medicamento ha alcanzado mucha difusión (Uriarte, 1997). Por otra parte, el empleo indiscriminado de fármacos hipnóticos ha creado un problema de salud pública que se traduce en un elevado porcentaje de población farmacodependiente. Según un estudio de Lugaresi, Zucconi y Bisler, (1987) el 10 % de la población ha consumido hipnóticos. En otros estudios (Mellinger, Balter y Uhlenhuth, 1985; Quera-Salva, Orluc, Goldenberg y Guilleminault, 1991) se encontró que hasta el 6% de la población consume hipnóticos de manera crónica y frecuente.

Otras cuestión importante en el uso de fármacos depresores del SNC como inductores de sueño se hace manifiesta cuando existen problemas de insomnio en personas que presentan alteraciones respiratorias, tales como asma, apnea, sinusitis, gripe, etc. Practicamente todos los hipnóticos benzodiazepínicos están contraindicados en estos padecimientos, algunos de los cuales acompañan regularmente los problemas de insomnio. Si bien estos casos no se consideran insomnio de origen inespecífico, no existe un tratamiento farmacológico compatible para tratar el insomnio en estas circunstancias. Se han estudiado los efectos de nuevas benzodiazepinas, como el temazepam (Camacho y Morn, 1995), que poseen efectos depresores moderados y parcialmente compatibles con la apnea, sin embargo, en casos graves, esta igualmente contraindicado como todas las benzodiazepinas (Rosenthal, 1997). Actualmente sólo se dispone de tratamientos experimentales que, en el mejor de los casos, sólo pueden aplicarse con un cierto margen de seguridad en el 50% de los pacientes (Uriarte, 1997). En estas circunstancias, la necesidad de una tratamiento alternativo se hace patente también en insomnio asociado a trastornos respiratorios.

De igual forma, y aunque la clasificación empleada en el DSM-IV no contemple el insomnio provocado por alteración del ritmo circadiano -como los cambios de turno en los ambientes laborales o por los viajes prolongados en avión- como de origen inespecífico, no se presentan en estos casos alteraciones patológicas a las cuales atribuir el insomnio. La estabilidad de los ritmos circadianos del sujeto es muy importante para un buen desempeño en trabajos complejos (Eastman, Liu y Fogg, 1995). En relación a los ambientes laborales que generan alteraciones del sueño, cabe destacar que el uso de hipnóticos depresores del Sistema Nervioso Central está expresamente contraindicado cuando se va a manejar maquinaria o vehículos. Por otra parte, los psicofármacos no han proporcionado resultados útiles hasta la fecha para tratar disfunciones del sueño por alteración de los ritmos circadianos (Uriarte, 1997; Haro, 1997) y, en el caso de emplearlos para facilitar el sueño en ambientes con ruido constante, los resultados obtenidos en un estudio al respecto ponen en evidencia cambios en los tiempo de reacción al día siguiente y modificaciones importantes en la arquitectura del sueño (Cluydts, DeRoock, Cosyns y Lacante, 1995). En estas condiciones, es también muy pertinente un remedio contra el insomnio que no se sustente exclusivamente en fármacos.

## **OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS**

Debido a que no existe a la fecha ningún tratamiento totalmente eficaz e inocuo contra el insomnio, la presente propuesta busca ampliar la gama de opciones para resolver este problema, pero no pretende ser una solución radicalmente distinta. De hecho, las soluciones alternativas a la administración de fármacos existen por lo menos desde el siglo V A.C. como tomar leche tibia, contar ovejas, etc. (Jagot, 1983; Luce, 1971) y aunque algunos demostraron más tarde poseer alguna base psicofisiológica real, son tan tradicionales como poco útiles en la mayor parte de los casos.

También es conveniente destacar que el tratamiento más eficaz para cada caso depende en gran medida del origen del insomnio. Los tratamientos apoyados en la psicoterapia, especialmente el empleo de la inducción hipnótica, son efectivos en estados de crisis o pánico. Cuando se trata de desórdenes de sueño originados por causas no orgánicas o inespecíficas lo más usual es el empleo de somníferos. En los desórdenes de sueño producidos por profundas disfunciones psíquicas se sugiere un tratamiento psicoterapéutico prolongado cuyo objetivo sea recuperar la calidad de vida idónea (Barlt, 1991).

Ya se mencionó que el insomnio de origen inespecífico no está asociado a trastornos respiratorios, psiquiátricos, hormonales, neurológicos o fisiológicos. Las posibles causas son entonces de tipo ambiental, conductual o eventos que producen estrés continuo.

Una de las primeras propuestas de tratamiento basado en una explicación científica y fisiológica del problema y de su remedio aparece en 1941 en Francia, obra de Jagot, quien propone una técnica de autorrelajación progresiva (en Jagot, 1983). Esta gama de opciones como alternativa sigue en pie, las técnicas de relajación hipnótica para disminuir las latencias de sueño resultan ser superiores en conjunto al control de estímulos auxiliado por retroalimentación biológica (Stanton, 1989). Aun así, con empleo de técnicas hipnóticas en personas normales y pacientes con desórdenes de sueño, se ha intentado interferir en algunos ritmos circadianos, incluido el ciclo vigilia-sueño, la temperatura corporal y la distribución de las etapas de sueño, pero no se han obtenido resultados concluyentes (Nakajima y Shimamoto, 1993).

Paulatinamente las soluciones se han desplazado de estos remedios de autocontrol hacia tratamientos farmacológicos o hacia técnicas que emplean medios externos a las capacidades del sujeto.

Otra modalidad de tratamiento no farmacológico del insomnio proviene de la práctica de la terapia cognitivo-conductual.

Hauri (1971, citado en Corst, 1983) propone una serie de técnicas de descondicionamiento en el caso de insomnio generado por la adquisición de hábitos incompatibles con el sueño

- a) Acostarse solamente cuando se sienta somnolencia
- b) Usar la cama exclusivamente para dormir (salvo la actividad sexual), nunca leer, ver televisión, etc
- c) Si no se logra conciliar el sueño, levantarse inmediatamente, realizar alguna tarea y no volver a la cama sino hasta que nuevamente se sienta somnolencia
- d) Repetir la regla e cuantas veces sea necesario
- e) Despertarse siempre a la misma hora, no importa cuanto tiempo se haya dormido la noche anterior
- f) No dormir siestas durante el día

Coates y Thoresen (1977) proponen también una serie de medidas higiénicas que favorecen una mejor calidad de sueño, ellas son

- a) Establecer un horario fijo regular. Evitar las siestas en la tarde
- b) Evitar el consumo de alcohol, nicotina y cafeína por la tarde
- c) Evitar actividades estimulantes antes de dormir
- d) Realizar algún ejercicio regular.
- e) Adecuar la habitación para evitar temperaturas ambientales extremas, ruido y luces
- f) Ingerir moderadamente alimentos favorece la entrada a sueño

La terapia conductual es muy utilizada para afrontar problemas de insomnio en niños, ya que para ellos es muy desaconsejable el empleo de fármacos. Aquí cabe hacer notar que si en los niños el uso de fármacos hipnóticos es de lo más cuestionable, ¿Por qué no lo es en adultos? Aunque los resultados de la terapia conductual son aceptables, aún se plantean algunas objeciones éticas no muy bien fundamentadas sobre su empleo, objeciones con las que muchos autores no están de acuerdo (France, 1994)

En general todas las modalidades de la psicoterapia pueden estar indicadas en problemas de insomnio asociados a estados de conflicto en el sujeto (Morales, 1997)

### **Tratamientos por estimulación eléctrica directa**

Este género de tratamientos surge como alternativa a los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos mas por bases empiricas que por una búsqueda deliberada. Entre los primeros se puede citar una tecnica basada en la estimulación electrica del cerebro para producir sueño que fue ampliamente estudiada en la Unión Soviética en los años cincuenta y con la que inicialmente se obtenian resultados alentadores (Corsi, 1981, Luce, 1971). El procedimiento consiste en hacer pasar pulsos de corriente alterna con duracion de entre 0.5 y 1.5 miliseg. con una frecuencia de entre 40 y 100 Hz y voltaje de entre 5 y 8 volts a traves del cuero cabelludo del paciente. Numerosos experimentos señalan que la sugestión no es el principal factor de éxito en este tratamiento (Luce, 1971). El "electrosueño" (Electrosomn, en idioma ruso original), como se le llamó, parece favorecer la somnolencia, sin embargo, posterior a su difusión se reportaron efectos nocivos en conejos sometidos a este tratamiento, tales como fibrosis leptomenígea, activación del endotelio vascular, calcificación leptomenígea, contracción de las neuronas en la corteza, campos vacíos, microcrosis con pigmentación en el área del paso de la corriente, disminución de las células de Purkinje en el cerebelo y un aumento general del tejido glial, cambios severos en el núcleo y en el retículo endoplasmático, adelgazamiento del núcleo-plasma, mitocondrias muy activas o destruidas, neuronas necrosadas con depositos abundantes de lípidos y células gliales en pleno proceso de absorción. Cuando la duración de la estimulación era de 60 minutos, se encontró además edema general y lagunas en la sustancia de Nissl. (Sommer, 1970, Jordan y Morris, 1975, citados en Corsi, 1983). En humanos se ha comprobado la disminución de sueño paradójico o la aparición de pesadillas o terrores nocturnos (Kales, 1968 citado en Luce, 1971).

Previo al empleo del electrosueño, Morison y Dempsey, (en Jones, 1989) desde 1942 descubrieron que se producía sincronización cortical cuando se estimulaba con pulsos eléctricos de baja frecuencia la zona medial del talamo. Al parecer, el talamo es también el lugar donde se origina la actividad rápida durante el sueño (husos de sueño), aunque no parece participar en la generación de ondas lentas (Jones, 1989).

En un experimento mas que apoya la hipótesis de inducir sueño gracias a patrones de estímulos eléctricos constantes, se estimuló directamente con pulsos eléctricos el área basal del telencefalo en varios gatos con frecuencias de entre 5 y 250 Hz y se encontró que ante estos estímulos la actividad eléctrica cerebral tiende a la sincronización (Sterman y Clemente, 1962 citados en Corsi, 1983), a su vez, la sincronización de la actividad eléctrica se relaciona con signos conductuales de sueño, tales como el cese de la actividad espontánea y la adopción de una posición de descanso (Sterman y Clemente, 1967 citados en Corsi, 1983).

Se han realizado otros estudios en los que, por medio de estimulación eléctrica directa repetitiva en el núcleo amigdalino con pulsos de corriente alterna de entre 50 y 100 Hz y duración de entre 0.5 y 2 segundos, se induce sueño conductual en ratas. Este tipo de estimulación se denomina "Kindling" (Jurado, 1983). El efecto kindling propiamente dicho consiste en la aparición de descargas epileptiformes provocadas por los pulsos eléctricos que



irritan o excitan una zona focalizada en el cerebro. El efecto fue descubierto accidentalmente, pero se observo gran similitud en las descargas con la epilepsia humana, por lo que se ha utilizado ampliamente como modelo experimental con cierto éxito. Existen sin embargo, otro tipo de modificaciones electrofisiológicas (Wada y Sato, 1974) y conductuales no asociadas a las descargas epileptiformes, pero si a la sincronización electroencefalografica cortical y subcortical

Las crisis epilepticas que tienen origen en un foco irritativo que irradia en toda la corteza una actividad sincrónica característica -y de gran intensidad- se generalizan en parte por el hecho de que una fuente de estimulación, tanto externa como interna, induce pautas rítmicas en las descargas simultaneas de grandes grupos de neuronas (Marini, Giglio, Macchi y Mancia, 1995)

El análisis de las diferentes manifestaciones conductuales en animales sometidos a la estimulación tipo kindling, ha permitido realizar una clasificación de respuestas. En el kindling se estimulan zonas definidas del cerebro en las que se observan respuestas electrofisiológicas definidas. Las zonas identificadas como sensibles a este tipo de estimulación, son la corteza cerebral anterior, el bulbo olfatorio, el área olfatoria, el área entorrinal, el hipocampo, el globo pálido, algunas áreas del talamo y el sistema limbico (Jurado, 1983). En otras áreas del cerebro, esta estimulación no produce efectos medibles (Goddard y col, 1969, Racine, 1972 b). Las áreas posteriores y laterales del hipotálamo no muestran el efecto kindling, pero las áreas medias y anteriores si lo presentan. Esta selectividad probablemente se debe a la activación indirecta de la amígdala a través de una conexión anatómica con el sitio directamente estimulado (Cullen y Goddard, 1975)

Se han encontrado también cambios electrofisiológicos al estimular el núcleo acumbens (Stevens y Livermore, 1978), el núcleo rafe dorsal (Fernandez-Guardiola, 1980) y el quiasma óptico (Fernandez-Guardiola, 1981)

Al aplicar el procedimiento del kindling en el núcleo rafe dorsal en gatos, la latencia de aparición de sueño desciende muy significativamente ( $p < 0.001$ ) desde 15 minutos ( $s = 4$  min) en sujetos control, hasta 8 minutos ( $s = 1.5$  min) en los sujetos experimentales (Jurado, 1983)

Existen numerosas hipótesis de por qué se presenta el kindling. Entre las explicaciones neuroquímicas destacan

- Un descenso en los niveles de dopamina y norepinefrina en las terminales presinápticas (Engel y Sharpless, 1977, Sato y col 1980)
- Cambios en los niveles de encefalinas (Vindrola y col 1981 a, 1981 b y 1983)

Otras explicaciones son

- Los estímulos repetitivos provocan un decremento en el umbral de disparo (Racine, 1972)
- Existe una activación neuronal progresiva (Jurado, 1983)
- Se induce una sincronización de la actividad de la corteza motora, de la formación reticular, del cerebro medio y de la parte anteroventral del talamo (Ono y col. 1980, Ono y col. 1981, Wada y Sato, 1975)

El kindling posee cierta similitud con la fotoestimulación como propuesta de estimulación selectiva de áreas específicas del encefalo. En el caso de la fotoestimulación, las estructuras involucradas son el nervio óptico, el quiasma óptico, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior y en general las vías visuales. Estas zonas coinciden con aquellas en las que se encontró respuesta al kindling, a excepción de la corteza visual.

Es muy factible comparar el kindling con la fotoestimulación como un medio para inducir cambios electrofisiológicos asociados a la sincronización cortical y subcortical, asociada a su vez al sueño lento.

El kindling como modelo experimental de epilepsia es análogo a las maniobras de fotoestimulación para registros clínicos, al ser esta última factor desencadenante de crisis en sujetos epilépticos predispuestos. La analogía reside en que en ambas técnicas se espera facilitar la aparición de actividad anormal -generalmente epiléptica- excitando o estimulando zonas sensibles con pulsos reiterados, eléctricos en el kindling y sensoriales en la fotoestimulación.

Hay que recordar, sin embargo, que el kindling no es todo lo amplio que se suponía cuando se propuso como modelo de epilepsia, pues frecuentemente los estudios realizados con esta técnica no conducen a la aparición de crisis epiléptiformes en los sujetos animales empleados, por otra parte, es necesario mencionar que los sujetos humanos fotosensibles representan aproximadamente el 1.4% de la población epiléptica y el 0.4% de la población clínica en México (Hernández-Peniche, Angulo y Aoki, 1975). La incidencia en la población general se desconoce pero difícilmente es mayor que la cifra anterior.

### **Tratamientos por estimulación sensorial repetitiva**

Una variante de las técnicas anteriores y que no utiliza estímulos eléctricos directos ha sido estudiada desde 1970 en animales (Sterman y col., 1970, citado en Corsi, 1983) y desde 1976 en humanos (Jordan y col., 1976, citado en Corsi, 1983) y se basa en una retroalimentación del ritmo sensoriomotor, el cual consiste en actividad eléctrica de 1-4 Hz proveniente de la corteza motora. Este sistema produce en los gatos un aumento en los husos de sueño durante las fases I, II y III. En humanos, hasta 1983, no se había reportado cuáles son los resultados de esta técnica con respecto a las características del sueño. De cualquier forma, desde 1968 se ha demostrado la posibilidad de que los sujetos humanos, en estado de vigilia, alcancen a voluntad un ritmo de actividad alfa sincrónico (Kamiya, 1968 citado en Luce, 1971) y aun no se ha deshechado la posibilidad de que por medio de retroalimentación biológica sea posible estabilizar la etapa de sueño en personas insomnes.

Los estudios anteriormente descritos se basan en estimular directamente con pulsos eléctricos áreas extensas o localizadas del cerebro. El pulso eléctrico que se utiliza proviene de un generador exterior al cerebro y produce corrientes cuya intensidad y voltaje, comparada con los impulsos que transmiten normalmente las vías nerviosas, es desproporcionadamente intensa, lo que invita a que en sujetos humanos no se empleen técnicas electro-invasivas. Una opción clara es el empleo de técnicas de estimulación sensorial.

De hecho, fenómenos de aparición de sueño asociadas a estímulos sensoriales monótonos y repetitivos que fueron descritos por Pavlov en 1927, Hernandez-Peon (1960) y Fernandez-Guardiola (1965) entre otros. Existen trabajos experimentales que sugieren que la serotonina posee una importante función en el fenómeno que se describe como hipnosis animal (Hisamitsu, Fujishita, Asamoto, Nakamura et al., 1992), y que consiste en una forma transitoria de parálisis producida por cierto tipo de estímulos ambientales, o la inmovilidad forzada por un breve periodo. La hipnosis animal, pese a su controvertida denominación, es un fenómeno eminentemente fisiológico y conductual, muy cercano por sus características a la habituación sensorial.

## **BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE LA FOTOESTIMULACIÓN COMO INDUCTORA DE SUEÑO**

A continuación se presentaran los antecedentes que han llevado a proponer las hipótesis acerca de la inducción de sueño gracias a la fotoestimulación. Se han separado en dos rubros generales por una parte, evidencias que implican vías subcorticales y por otro, evidencias que sugieren la participación activa de la corteza en el proceso de inducción de sueño.

### **Evidencias subcorticales**

Las evidencias a favor de la participación preponderante de las vías subcorticales se fundamentan en la existencia de fibras retino-hipotalámicas, que fue sugerida desde 1970 (Souza-Pinto, 1970; Sousa-Pinto y Castro, 1970; Moore y Lenn, 1972). En los mamíferos, este grupo de fibras abandona el tracto óptico primario originado en la retina justo después del quiasma óptico, proyectándose al hipotálamo. Estas fibras terminan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual a su vez posee salidas tanto neurales como neuroquímicas que actúan sobre diversas funciones relacionadas con los ritmos circadianos (Bridgeman, 1991). Es particularmente interesante la actuación de las fibras eferentes del núcleo supraquiasmático sobre la formación reticular ascendente, sobre el núcleo dorsomedial del talamo y sobre los núcleos del rafe, ya que se han encontrado evidencias que sugieren que tales fibras modulan la actividad de las tres estructuras mencionadas (Prospéro, 1997).

Es justificado proponer que la estimulación por vías ópticas induce a las neuronas del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior a modificar su actividad. Tal modificación puede asociarse a fenómenos psicofisiológicos definidos cuando son sometidas a diversas modalidades de estimulación visual, ya que estas células son susceptibles de estimularse por vía óptica y de hecho, intervienen en la regulación del ritmo circadiano al reaccionar a los ciclos de luz-obscuridad (Brown, 1985). Su alteración o destrucción, provoca desórdenes de periodicidad del sueño en humanos (Grindel, Bragina, Voronina, Masherov, Koptelo, Voronov y Skoriatina, 1995). Como ejemplo, en algunos animales, como las aves, estas estructuras intervienen decisivamente en la aparición de conductas asociadas al sueño, aunque su importancia en la regulación de estos ciclos parece disminuir conforme se avanza en la escala evolutiva. La sola variación en el tiempo e intensidad de la luz ambiental es la que produce estos cambios, sin embargo, cabe sugerir -y en su caso, probar- la existencia de otros fenómenos conductuales o psicofisiológicos asociados a otros tipos de estimulación visual.

Aunque no se conoce la forma en que interactúan el hipotálamo anterior, la formación reticular y el tálamo, los tres intervienen en la aparición y regulación del sueño lento (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992). Entre los trabajos del Dr. Hernández Peón, cabe citar aquí aquellos en los que se encontró que la estimulación farmacológica con agonistas colinérgicos del área preoptica y los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, induce la aparición de actividad cortical asociada al sueño lento (Prospéro, 1997).

Existen también dos series de fibras descendentes desde el hipotálamo anterior, una hacia el tálamo y otra hacia el tallo cerebral. En estas dos estructuras el mecanismo inductor de sueño lento no se conoce (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992), pero esta conexión entre el hipotálamo anterior y las estructuras del tallo cerebral tales como el bulbo raquídeo y los núcleos del rafe, sugieren que existe una influencia recíproca de ambas estructuras.

Hablando ahora de la dinámica bioquímica, se ha encontrado que alteraciones por bloqueo no selectivo en los receptores de serotonina inducen un decremento en el poder de las ondas de alta frecuencia (beta y gamma) en zonas frontoparietales. En estas condiciones, el estado de vigilia se incrementa y disminuye el sueño lento (Bjorvatn, Bjorkum, Neckelmann y Ursin, 1995). Siguiendo esta línea de pensamiento, la facilitación de la actividad serotoninérgica inducirá un incremento en el poder de ondas de frecuencia rápida, estado de vigilia disminuido y aumento de sueño lento. El cómo se facilite la acción es un interrogante que deja abiertas muchas líneas de investigación, no solo farmacológica.

El sueño posee funciones analgésicas y es posible que al activarse los grupos neuronales del rafe durante el sueño lento, produzcan no solamente serotonina, sino que se incremente la actividad de células cuyas terminales producen o secretan opioides endógenos o endorfinas (Jurado, 1983). Existe evidencia de que ciertas endorfinas que activan receptores opiáceos específicos producen en el Núcleo Accumbens efectos de sincronización cortical asociada a sueño lento en gatos (Reinoso-Barbero y de Andres, 1995). No se sabe con certeza que activa la liberación de endorfinas, pero la estimulación específica es un posible factor.

Uno de los factores que regulan el sueño lento es la disminución de la actividad de la formación reticular pontina y de la formación reticular mesencefálica que proyectan al tálamo (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992). Este fenómeno induce, por un lado, una marcada hiperpolarización en las células del sistema talamo-cortical -es decir, inhibe parcialmente sus descargas- y, por otro polariza -o deshinbe- las neuronas reticulares talámicas. Estas últimas, tienen durante el sueño lento una actividad eléctrica rítmica, provocando una activación oscilatoria de todos los núcleos talámicos y, en consecuencia, de la corteza (Merchant-Nancy y Drucker-Colin, 1992). Este parece ser el origen de la actividad theta y delta durante el sueño lento.

Merchant-Nancy y Drucker-Colin (1992) mencionan gran cantidad de estudios sugieren que el hipotálamo anterior forma parte de los mecanismos del sueño lento. La estimulación eléctrica y química del área preoptica, la banda diagonal de Broca y la sustancia inominata, inducen un aumento significativo de sueño lento. Asimismo, estudios de actividad unitaria han demostrado la existencia de neuronas que se activan selectivamente durante el sueño lento a lo largo del hipotálamo anterior (Sternan, Symusiak y McGinty, 1990). Sin embargo, estos últimos autores describen varias características de las neuronas serotoninérgicas que hacen improbable que estas sean un blanco para la modificación de frecuencia de disparo inducida por cualquier medio, entre las que destaca el que estas células poseen un ritmo de descarga muy constante e invariable bajo casi cualquier circunstancia, y es incluso su ritmo constante de actividad lo que permite en la mayor parte de los casos identificarla como célula serotoninérgica en estudios de actividad unitaria.

## Evidencias Corticales

Todos los anteriores estudios se refieren a la estimulación de zonas subcorticales, que se cree son decisivas para la aparición de sueño lento o paradójico. Sin embargo, aunque se ha menospreciado el papel de la corteza en la inducción de los estados de sueño, como originalmente lo propuso Pavlov (1940), es posible que ella favorezca la regulación de estados fisiológicos aparentemente autónomos. Como ejemplo de ello, mas adelante en este texto se describen estudios cuyos resultados apoyan la hipótesis de que estímulos sensoriales -especialmente ópticos- pueden promover la modificación de los ciclos de activación fisiológica.

Existe además la teoría de que el sistema visual comprende dos extensos subsistemas independientes, cada uno de ellos participa en diferentes clases de análisis de la información visual y de conducta asociada a este análisis (Merigan y Maunsell, 1993, Fytche, Guv, y Zeki, 1995). Las vías nerviosas que forman estos subsistemas son continuas, es decir, no existen relevos sinápticos de interneuronas que empleen otros neurotransmisores. Las ramificaciones de estas vías alcanzan tanto las áreas corticales como las subcorticales sin interrumpirse (Merigan y Maunsell, 1993). La información proveniente de la retina, aunque es analizada por sistemas que responden a estímulos similares, no sigue un solo canal sino varios (Tanaka, 1996). Estos canales se distribuyen principalmente en la proyección occipito-temporo-límbica, de la cual también surgen conexiones con el cuerpo estriado, el cuerpo pre-estriado, la zona temporal inferior y el hipocampo (Gross, 1972, Maunsell & Newsome, 1987, Mishkin et al, 1983, citados en Miyashita, 1993). De acuerdo al canal que la información siga, se alcanzan diferentes áreas corticales y subcorticales y con ello la información es analizada en forma cualitativamente distinta en cada caso (Merigan & Maunsell, 1993). Se han encontrado hasta 25 áreas de análisis visual específico solo en el cuerpo estriado (Fellemon & Van Essen, 1991, Van Essen, 1985, Zeki & Shipp, 1988, citados en Miyashita, 1993). Incluso las dos clases de células fotorreceptoras especializadas presentes en la retina se comunican, cada una, de forma distinta y siguiendo sendas diferentes, Las células "M" o bastones, que son insensibles al color pero muy sensibles a cambios de iluminación de hasta 2%, extienden vías nerviosas que alcanzan la región subcortical del lóbulo parietal, de donde a su vez se crean conexiones con el lóbulo temporal (Merigan & Maunsell, 1993). Adicionalmente, el 90% de las vías nerviosas procedentes de la retina y el nervio óptico se cruzan en la base del cerebro, pero el 10% restante utiliza una vía paralela, es decir, aunque se cortaran las vías nerviosas que alcanzan el quiasma óptico, el 10% de la capacidad de análisis visual persiste. Estos estudios ofrecen una aproximación de cuán amplia es la distribución de las vías de análisis visual en el cerebro. Puede inferirse que un estímulo constante captado por la retina producirá una actividad constante en las diferentes vías de procesamiento óptico e inducirá una actividad equivalente en todas las áreas corticales y subcorticales encargadas del análisis de la información visual. El conjunto de células fotorreceptoras en la retina se activan mas significativamente ante los estímulos ópticos que se presentan con frecuencia de entre 1 y 17 Hz y a cambios de iluminación de entre el 40 y el 150% (Merigan & Maunsell, 1993).

Adicionalmente, los diferentes tipos de receptores cromáticos en la retina poseen cada uno distintas proyecciones nerviosas subcorticales y corticales. La estimulación altamente selectiva de estructuras nerviosas empleando longitudes de onda diferentes se convierte en una posibilidad técnica interesante, mas aun cuando se considera que no se produce daño anatomico alguno para lograrlo. Incluso esta estimulación selectiva puede ser una de las bases fisiológicas del éxito parcial en tratamientos diversos con cromoterapia, que es considerada una técnica pseudo-médica. Esto es importante, porque los diferentes tipos de receptores cromáticos presentes en la retina, poseen conexiones neurales específicas que varían de un receptor a otro (Hernández-Peniche, Angulo y Aoki, 1975).

Por otra parte, siguiendo con la influencia del procesamiento cortical en los procesos de modulación del inicio del sueño, existen otras formas de activación de la corteza por vía sensorial, además de la vía visual. Se ha comprobado que los estímulos táctiles producidos por un cojín de aire (Airpuff) no producen trazos de potenciales de larga latencia significativamente diferentes a los de los estímulos eléctricos en la piel (Forss, Salmelin & Hari, 1994). Se cree que este tipo de estímulos en repeticiones rítmicas puede inducir una sincronización de la actividad visible en el trazo de EEG.

Una posibilidad más de activación de respuestas corticales es la estimulación auditiva. En la práctica clínica, la estimulación acústica que emplea elevados tonos o ruidos de frecuencia variables rara vez induce la activación de descargas anormales en pacientes o sujetos clínicos. La estimulación acústica con la que se ha obtenido mejores resultados es de intensidad de 60 db y frecuencia de repetición de entre 2 y 6 Hz (Shewab, 1969, en Kugler, 1969). De igual forma existe evidencia de que los estímulos auditivos inducen la aparición, en personas sanas, de complejos-K, trazos electroencefalográficos característicos asociados al sueño lento (Niiyama, Satoh, Kutsuzawa y Hishikawa, 1996).

## LA FOTOESTIMULACIÓN: PROPUESTA TÉCNICA

Existen bases empíricas para proponer la inducción de patrones de ondas por medio de estímulos visuales rítmicos. Por ejemplo, se ha desarrollado una técnica para auxiliar a personas cuádruplejas que se basa en la detección de ondas cerebrales características generadas en la corteza visual, mismas que son inducidas por un estímulo visual rítmico. En esta técnica, una pantalla está dividida en 64 recuadros luminosos que parpadean cada uno a una frecuencia diferente. Los distintos ritmos de estos estímulos visuales generan diferentes ondas cerebrales síncronas con tales ritmos. Del total de 64 diferentes frecuencias presentadas simultáneamente se puede elegir una sola gracias a la discriminación de la percepción visual. El recuadro elegido parpadea con una frecuencia distintiva que produce una actividad cerebral característica en la corteza occipital, la cual es detectada, identificada y se relaciona con una instrucción contenida en el recuadro parpadeante (Sutter y col, 1989, citado en Cora, 1990). El que sea posible filtrar y detectar patrones de ondas en la corteza occipital inducidos por estimulación visual rítmica proporciona la base empírica para sugerir la viabilidad de inducción de patrones de ondas merced a estímulos fóticos.

Existe también la posibilidad de presentar al sujeto patrones de colores y formas cambiantes o alternantes con frecuencia fija en lugar de la simple estimulación rítmica, pero si se desea explorar esta propuesta para lograr una inducción de sueño, el problema que se presenta es que, para dormir, el sujeto normalmente cierra los ojos, con lo cual la percepción de imágenes o patrones de color después del cierre de ojos es muy escasa a menos que los estímulos tengan una brillantez tal que puedan traspasar los párpados.

Dentro de cierta intensidad, la luz blanca es captada por un sujeto que tenga los ojos cerrados como de tonalidad roja, por la acción de los vasos sanguíneos presentes en los párpados. Al rebasarse esta intensidad, la luz blanca parece tener tonalidad azul debido al post-efecto de estimulación de los conos y bastoncillos presentes en la retina. Se propone aplicar una intensidad dentro de la cual la luz blanca se percibe como roja para asegurar que no se expone a los sujetos a un potencial daño en la retina y para eliminar las posibles interferencias que pudiera tener el post-efecto óptico en la regulación de la frecuencia de los estímulos. Es especialmente interesante la frecuencia de luz roja de baja intensidad, ya que al coincidir con la coloración de los vasos sanguíneos se torna escasamente perceptible para el ojo cuando está cerrado pero igualmente está presente. Otras tonalidades pueden ser consideradas de acuerdo con estudios acerca de la sensibilidad de los ojos al color. Principalmente el rojo, azul, amarillo y verde, que son las cuatro cualidades cromáticas de la visión en el hombre (Leukel, 1986).

En relación a los espectros de luz en la respuesta a estímulos visuales, el espectro de luz blanca generado por una lámpara de gas halón se considera apropiado con el fin de asegurar la estimulación simultánea de todos los receptores cromáticos, al ser la luz blanca una mezcla de longitudes de onda. Ya se mencionó que existe una suerte de proyección cromotópica en el sistema nervioso cuya dinámica y distribución no es bien conocida.



Aunque no existe evidencia de que el uso de fotoestimuladores de hasta 100,000 buñas provoque quemaduras en la retina, no se descuida este aspecto. Autores con experiencia clínica proponen que para asegurar en una proporción de 100:1 la inocuidad de la fotoestimulación sobre estructuras del ojo —especialmente la retina—, la duración de la luz en cada estímulo no debe exceder 20 milisegundos (Shewah, 1969, en Kugler, 1969). Las frecuencias de entre 2 y 8 Hertz son las de mayor ocurrencia durante el sueño lento (Luce, 1971; Marshall, Mofte, Schreiber, Fehm, 1994; Corsi, 1983; Baron, 1981) y las que más activan respuestas bioeléctricas (Kugler, 1969).

En el diseño experimental propuesto en este estudio cada sujeto es su propio control y las comparaciones son en el mismo sujeto en momentos similares del ciclo vigilia-sueño, las precisiones referentes al momento de aplicación en el ciclo vigilia-sueño son controles pertinentes pero no indispensables.

Las opciones que se presentan para decidir a qué hora o en qué momento del ciclo vigilia-sueño es más recomendable presentar la fotoestimulación para asegurar la validez interna del experimento son dos: al azar o predeterminadas. Se entiende que al azar se refiere a una aplicación durante cualquier momento de la etapa de vigilia y tal elección obedecería a criterios para valoración estadística de la efectividad del tratamiento. En la opción predeterminada, el momento de la aplicación del tratamiento puede elegirse de acuerdo a los patrones normales del ciclo vigilia-sueño del sujeto y se podría optar o, por el punto máximo de activación durante la vigilia o, por un punto intermedio entre el máximo de activación y el inicio de la etapa de sueño.

No obstante, se considero adecuado elegir un periodo breve entre los tratamientos comparado con la duración total del ciclo vigilia-sueño, ya que si se prolonga la aplicación de las condiciones desde un punto de mínima activación hasta un máximo, quizá no los tratamientos no muestren ningún efecto significativo. De igual forma, si el lapso entre condiciones se prolonga, ello puede contaminar seriamente el experimento y no podrá tenerse conocimiento de si el tratamiento indujo sueño o sólo el aburrimiento o la etapa de espera sin actividad.

### **Posibles efectos colaterales de la fotoestimulación**

Se debe contemplar que la fotoestimulación puede irritar la corteza cerebral y en sujetos predispuestos puede originar descargas anormales, paroxismos o incluso convulsiones.

En un estudio realizado por Hernandez-Penche, Angulo y Aoki (1975), el 0.46% de una muestra de pacientes clínicos a quienes por diversas razones se les realizó un registro de EEG, presentaron respuesta fotoconvulsiva. Aunque estos fenómenos se presentan especialmente en pacientes epilépticos, pueden presentarse también -aunque en mucho menor grado- en pacientes no epilépticos. De esta misma muestra, los pacientes epilépticos fotosensibles representaron el 1.3%. El número de casos de fotosensibilidad en las mujeres fue de casi 4 a 1 en relación al número de casos de fotosensibilidad en los hombres. Como tal estudio no se remite propiamente a población normal -sino a población que presenta algún problema clínico- esta cifra puede no ser representativa de la población en México. Presumiblemente, en población normal, este porcentaje puede ser aún menor. Estos mismos autores proponen que la fotosensibilidad en sujetos sin convulsiones, se relaciona con la existencia de daño cerebral. Por otra parte, destacan que en estudios realizados en ciudades que se encuentran en latitudes más nórdicas que la Ciudad de México, el porcentaje encontrado de población fotosensible es mayor. En otro estudio sobre fotosensibilidad, se encontró que esta disminuye con la edad a mayor edad, la fotosensibilidad disminuye (Giannakodimos y Panayiotopoulos, 1996). Resalta que los problemas de insomnio en niños son muy poco frecuentes y, como contraparte, una proporción importante de insomnes se encuentra entre la población madura. De tal suerte, los posibles usuarios serán preferentemente personas adultas, en las que la proporción de población fotosensible es menor que en niños.

Otro fenómeno que puede aparecer ante la fotoestimulación son las fotomioclonias, movimientos o sacudidas que se propagan a la cara o extremidades. Su ocurrencia no es estrictamente patológica, pero no siempre es deseable. Aun así, los peligros de este tipo de tratamiento son escasos comparados con los que acarrea el uso de algunos psicofármacos.

En relación a posibles complicaciones en la retina por exposición a la luz, análisis oftalmológicos realizados a pacientes sometidos a intensidades de hasta 10,000 lux durante 30 minutos continuos -como parte de tratamientos experimentales contra la depresión-, no mostraron ninguna alteración ocular en los sujetos (Terman, 1989).

En la presente investigación, la intensidad empleada es de 2,500 lux (medidos con un fotómetro) en periodos de 20 milisegundos, lo que supone un amplio margen de seguridad.

## **Planteamiento del problema**

La propuesta de diseñar un tratamiento alternativo al farmacológico para resolver problemas de insomnio surge de la conveniencia de métodos que no compartan los efectos secundarios indeseables que aparecen cuando se utilizan los fármacos existentes para tratar estas alteraciones y que sean alternativos a la psicoterapia, especialmente en razón de su costo y disponibilidad.

La técnica que se propone aquí plantea la estimulación rítmica a través de las vías ópticas, de forma que los impulsos rítmicos sean proporcionados por las mismas vías nerviosas que forman el sistema visual y por tanto, con la intensidad ordinaria de la actividad bioeléctrica. Es factible que por este medio se logre una sincronización de la actividad eléctrica del cerebro, sincronización que, como ya se mencionó, está asociada a signos conductuales de sueño y a la aparición de trazos electroencefalográficos asociados al sueño lento.

La inducción de sueño por el método que se propone en el presente estudio podría explicarse tanto en base a las pautas de descarga, como en base a la liberación inducida de neurotransmisores específicos o de sustancias endógenas que modifiquen los receptores. Apoyando este último punto, cabe recordar los trabajos de Bjorvatn, Bjorkum, Neckelmann y Ursin realizados en 1995, donde encontraron que alteraciones en los receptores de serotonina inducen un decremento en el poder de las ondas de alta frecuencia (beta y gamma) en zonas frontoparietales.

Se sabe que la intensidad de un estímulo en el Sistema Nervioso Central es codificada de acuerdo a la frecuencia de disparo de las neuronas que constituyen las vías nerviosas. La frecuencia de un estímulo también es codificada, pero en este caso por la sensibilidad de la membrana a la polarización, lo que implica los mecanismos básicos de habituación o alerta, según el caso.

Las vías nerviosas que pueden participar en la inducción de sueño por fotoestimulación, pueden ser constituidas por células de la retina, células del núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior, de los núcleos del rafe, del área preóptica, del cuerpo geniculado y el tálamo y de la corteza visual primaria (áreas 17, 18 y 15 de Brodmann).

Las células que constituyen estas vías pueden reaccionar a la estimulación luminosa ya sea

1 - descargando en pautas de frecuencia específicas - lo que a su vez repercutirá en las estructuras que poseen interconexiones con ellas-, o

2 - liberando neurotransmisores específicos ante tal estimulación.

En el segundo caso, el neurotransmisor puede ser liberado por ellas mismas en una ramificación colateral o, a través de sistemas intermedios de neurotransmisores, producir la liberación del mismo en otras estructuras reguladoras del sueño.

Una tercera opción es la combinación de ambos. Una pauta de descarga específica provoca que una estructura que posee interconexiones con el área inicialmente estimulada libere neurotransmisor específico o a la inversa. La liberación inducida de neurotransmisor por la estimulación en el área supraquiasmática del hipotálamo anterior, induce a estructuras del mismo sistema neurotransmisor a descargar en pautas de frecuencia específicas que favorecen el inicio del sueño.

El problema concreto que se aborda en este estudio es probar si la fotoestimulación de frecuencia programada descendente entre 8 y 2 Hz induce lentificación del trazo, modificación en la distribución del poder relativo y aparición de actividad asociada a sueño y si es, por lo tanto, una alternativa no farmacológica eficaz para el tratamiento del insomnio de origen inespecífico.

## **Hipótesis de trabajo y preguntas de investigación**

### *Hipótesis*

1 - Si se presenta fotoestimulación con frecuencia programada descendente de 8 a 2 Hertz a un sujeto sano en vigilia, entonces la frecuencia media total de su EEG se modificará significativamente con respecto a su basal

2 - Si durante un lapso de tiempo equivalente no se presenta la fotoestimulación, pero se mantienen todas las demás condiciones ambientales, entonces la frecuencia media total de su EEG no tendrá cambio significativos y tenderá a permanecer en un nivel estable

### *Preguntas de investigación*

1 - Al presentar fotoestimulación, ¿los sujetos reportarán somnolencia?

2 - La sincronización así lograda ¿induce un estado similar a la somnolencia o a la etapa I del sueño lento?

3 - ¿Se sincroniza el trazo de EEG de un sujeto normal a la misma frecuencia programada de fotoestimulación?

4.- ¿Corresponden los registros de EEG a un reporte subjetivo de somnolencia?

## PARTE II

### MÉTODOS

#### Sujetos

Se contó con la participación voluntaria de 10 sujetos de uno u otro sexo, cuatro hombres y seis mujeres. Como auxiliar en la selección de sujetos y en el control de factores que interesan a esta investigación se aplicó a los sujetos un cuestionario de control de hábitos de sueño basado en propuestas de hechas por Luce (1971) y por Uriarte (1997) para detección y clasificación de problemas de sueño (Ver anexo B).

El requisito de inclusión de sujetos en el experimento fue tener edad de entre 18 y 25 años.

Los criterios de exclusión fueron: Que no siguieran tratamiento farmacológico de ninguna especie. Que no presentaran alteraciones recientes de sus ciclos de vigilia sueño (al menos dos semanas previas al estudio). Que no pertenecieran a los grupos de riesgo de trastornos del sueño que se especifican en el reactivo 16 del cuestionario descrito en el anexo B (hipotiroidismo, mujeres en embarazo avanzado, retraso en el desarrollo neurológico, pacientes depresivos, con agitación mental o psicosis, con algún tipo de síndrome crónico del cerebro, con epilepsia, adicción a las drogas o bajo la administración de esteroides). Que no fuese reactivos a la fotoestimulación. En el caso de mujeres, que no estuviesen en período de sangrado menstrual.

Se registraron los antecedentes clínicos que sugieran la existencia de una predisposición a reaccionar desfavorablemente con la fotoestimulación. Se tomó también un registro de su alimentación previa, su horario habitual de descanso, alimentación, en el caso de mujeres, su ciclo menstrual y, en todos los sujetos, la presencia de situaciones que pudiesen alterar su ciclo normal de sueño, como conflictos emocionales agudos, síndromes de abstinencia de alcohol u otras drogas, desvelos recientes, etc.

La media de edad de los sujetos era de 22.6 años, con una desviación estándar de 1.4 y un rango de 5.4 años. La edad mínima fue de 20.3 y la máxima de 25.3 años.

La latencia de sueño de los sujetos en condiciones de descanso habitual, según sus respuestas a un cuestionario de datos de control era de 18.25 minutos, con un rango de 5.5 min. y una desviación estándar de 16.9 min. La cantidad habitual de sueño en los sujetos era de 7.3 Horas, con un rango de 4 Hrs. y una desviación estándar de 1.22 Hrs.

Cada sujeto fue su propio control para evaluar los efectos de la variable fotoestimulación.

Para controlar variables de orden en las condiciones experimentales se empleó un diseño de bloques aleatorizados completos. Se dividió a los sujetos en dos grupos, de los cuales uno fue sometido a la secuencia A-B-A-B y el otro a la secuencia B-A-B-A. Cabe recordar que

la condición A representa reposo sin fotoestimulación y la condición B representa reposo con fotoestimulación.

Lo que se comparó es la condición sin fotoestimulación con la condición con fotoestimulación en todos los sujetos. No se compararon los grupos que tenían secuencias inversas del tratamiento entre sí. Los grupos fueron creados exclusivamente para atenuar la intervención de variables extrañas relacionadas con el tiempo de espera sin actividad que se requiere para colocar los electrodos de registro y con la secuencia de las condiciones experimentales.

### **Aparatos y materiales**

Para la toma de registros se utilizó un electrofisiógrafo marca Neuronic modelo Medicid 3-E.

Este modelo posee 24 amplificadores bioeléctricos con las siguientes características.

- Ganancia: 10600
- Corte a las bajas: 0.05, 0.5 Hz.
- Corte a las altas: 30, 300 Hz.
- Impedancia de entrada: 10 Mohms.
- Rechazo de modo común: > 90 dB.
- Ruido propio: < 3  $\mu$ Vp-p.

Se identificaron en los registros con los nombres de electrodos activos: C3, C4, O1, O2, CZ, Pgl, Cb1 y Cb2 y con los nombres de referencias: A12. La referencia A12 se utilizó para las orejas cortocircuitadas. Se realizaron los registros en derivación monopolar, definiendo derivaciones del tipo Electrodo activo-Referencia en el montaje de registro.

El Software que se utilizó para el registro es TrackWalker versión 2.0(c) 1991, 1993; para el análisis de frecuencia media, poder absoluto, poder relativo y coherencia por banda y por derivación se empleó el programa MindTracer versión 1.0(c) 1993.

Por otra parte, se utilizaron 20 copias del cuestionario que se describe en el anexo B. Y 20 copias del cuestionario descrito en el anexo C.

Para medir las condiciones de luz en la cámara de registro se utilizó un fotómetro marca Minolta modelo LC-115.

Se empleo como fuente de estimulación f6tica el fotoestimulador incluido en el panel de estimuladores del Medicid 3-E , que posee una fuente de luz estrobosc6pica de gas hal6n que opera a 100 voltios y posee una intensidad de 2500 lux . La presencia de cada estimulo f6tico se registr6 en el trazo electroencefalogr6fico

Se empleo tambi6n un generador de ruido blanco marca Sony modelo 7402

Para el proceso de asignaci6n de los sujetos a los grupos se emple6 un generador de n6meros aleatorios marca Casio modelo fx-115D

Para el analisis estadistico de los resultados se utilizaron los programas de analisis estadistico NOPANDEV y ANOVA, Version 1 0 (Guevara y Zarabozo, 1991), asi como el programa de hoja de calculo Excel 5 0(c)

### **Situaci6n experimental**

Los registros se realizaron en el laboratorio de Psicologia y Neurociencias ubicado en el edificio A-414 segundo piso cubiculo 8 de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

La c6mara donde se realizaron los registros es de forma rectangular y tiene las siguientes medidas Alto 2 70 m Ancho 2 00 m Largo 2 20 m El interior est6 pintado de color blanco mate Cuenta con una ventanilla de observaci6n de vidrio polarizado de 50 0 cms por 70 0 cms

En su interior se encuentra una cama de base met6lica con las siguientes medidas: 2 00 de largo, 90 cms de ancho y a 70 cms de altura sobre el piso

Desde el lugar donde reposa la cabeza del sujeto la cantidad de luz medida con el fot6metro es de 30 lux sin el fotoestimulador activado. La lectura del fot6metro en cada impulso luminoso es de 2,500 lux .

El ruido que se filtra al interior es de 40 - 45 db.

Se utiliz6 el generador de ruido blanco descrito con una intensidad de 50 db. para eliminar la percepci6n de ruidos producidos en el exterior de la c6mara de registro.

En los 10 sujetos, el montaje para registro de la actividad el6ctrica cerebral, con base en el sistema 10/20 internacional, fue de 5 canales: Cz, C3, C4, O1, O2, contra A12 en derivaci6n monopolar; Para los movimientos oculares Cb1/A12 y Cb2/A12 en derivaci6n monopolar. Para la actividad muscular se coloc6 un electrodo, Pg1/A12 sobre el m6sculo mastoideo en derivaci6n monopolar. En total 8 canales La resistencia en todas las derivaciones fue inferior a 5 Kohms

El electrofisi6grafo que se utiliz6 no requiere calibraci6n fija mm/mcv, como tampoco requiere velocidad fija de avance de medio de registro en cms/seg (papel) Tanto la



calibración como el avance se regulan desde la pantalla a voluntad. La señal continua de cambios de voltaje se digitaliza por medio de una interfaz analógico-digital con un muestreo que se realiza en periodos de 5 milisegundos, a partir de ese muestreo se reconstruye la señal original.

### Procedimiento

A los sujetos participantes se les indicó que se buscaba encontrar características de trazo asociadas a la fotoestimulación, pero no se les informó la dirección de las hipótesis de investigación relacionadas a la inducción de sueño sino al finalizar cada uno de los registros.

Se asignó aleatoriamente a cada sujeto a un grupo experimental. Para el proceso de asignación de los sujetos a una de las dos secuencias, se generó un número aleatorio entre 0.000 y 0.999 para cada sujeto. Los 5 sujetos cuyos números fueron inferiores fueron asignados al grupo I con la secuencia A-B-A-B. A 5 los sujetos cuyos números fueron superiores se les asignó al grupo II con la secuencia B-A-B-A.

A todos los sujetos de ambos grupos se les tomó un registro poligráfico (EEG, EMG y EOG) durante 40 minutos en reposo. Durante la sesión de fotoestimulación, la supervisión fue constante, tanto a través del trazo de EEG como del propio sujeto a través de la ventanilla de observación.

En los sujetos del grupo I, durante los primeros 10 minutos de registro fueron expuestos a la condición **sin** fotoestimulación. Durante los siguientes 10 minutos fueron expuestos a la condición **con** fotoestimulación. Se expusieron nuevamente a la condición **sin** fotoestimulación y en los últimos diez minutos volvieron a ser expuestos a la condición **con** fotoestimulación. La secuencia en este grupo fue A-B-A-B.

Para los sujetos del grupo II la secuencia fue B-A-B-A.

Cabe recordar nuevamente que la condición A representa reposo sin fotoestimulación y la condición B representa reposo con fotoestimulación.

En la condición **con** fotoestimulación, se le presentó a cada uno de los sujetos estímulos luminosos en frecuencia descendente de 8 a 2 Hz.

|           |                     |                     |                     |                     |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 5 sujetos | Fotoestimulación    | No fotoestimulación | Fotoestimulación    | No fotoestimulación |
| 5 sujetos | No fotoestimulación | Fotoestimulación    | No fotoestimulación | Fotoestimulación    |
|           | 10 minutos p        | 20 minutos p        | 30 minutos p        | 40 minutos          |

Se evaluó posteriormente la efectividad de los estímulos luminosos así presentados para

- Modificar la frecuencia media total, esto es, encontrar cambios significativos de la frecuencia media total en una y otra condición
- Modificar la distribución del poder relativo por banda
- Inducir la aparición de actividad EEG asociada a las etapas I y II de sueño

La disminución en la frecuencia media, la aparición de trazos EEG asociados a las etapas I y II de sueño se consideran en este estudio como indicadores de etapas iniciales de sueño. Se registró asimismo que otros efectos produce la fotoestimulación así presentada en los sujetos.

En síntesis. En cada registro se analizó la frecuencia media, la distribución del poder relativo y la aparición de trazos asociados a las etapas I y II del sueño lento en cada una de las dos condiciones.

Como adición, se aplicó un cuestionario (ver anexo C) a los sujetos al finalizar ambas condiciones experimentales que aporta un número adicional de criterios de evaluación para verificar cuán efectivo es el tratamiento. El cuestionario evalúa el número de palabras que representan experiencias subjetivas de los participantes durante el experimento que están asociadas a las etapas I y II de sueño.

### **Diseño experimental**

El diseño que se empleó es de bloques aleatorizados completos en grupos relacionados y se busca medir la significación de los cambios en los valores de variables dependientes identificadas bajo dos condiciones diferentes. La comparación se realiza entre las dos condiciones experimentales y no entre los dos grupos o secuencias. Estas últimas tienen como fin balancear el experimento a fin de atenuar las variables de orden y especialmente los efectos atribuibles al paso del tiempo.

La variable independiente es una

I - Fotoestimulación programada

La cual posee dos valores "Presencia" o "ausencia" y se define operacionalmente como la exposición de las estructuras fotosensitivas del sujeto a radiación electromagnética constituida por partículas que tienen propiedades ondulatorias con longitudes de onda superpuestas de entre 380 y 760 nanómetros con intensidad de 2500 lux, generada por una resistencia eléctrica incandescente encapsulada en una cámara transparente de gas inerte, con una potencia de 140 Wats, presentada en periodos de 20 milisegundos y a frecuencia descendente de 1 Hz cada 85 segundos desde 8 Hz hasta 2 Hz durante un periodo de 595 segundos continuos. El concepto "fotoestimulación" en el contexto de este estudio se

entiende como la presentación de estímulos luminosos de intensidad y duración uniforme a la frecuencia ya descrita

Las variables dependientes a medir son cuatro

1 - Frecuencia media total de la actividad eléctrica cerebral registrada con EEG, que puede asumir valores entre 0.5 Hz y 30 Hz. Se define como operacionalmente como el número de ciclos por segundo de la polarización del campo electromagnético generado por grupos neuronales en la corteza cerebral con referencia a un punto neutro, obtenido a través del análisis cuantitativo automatizado de al menos 24 segmentos de registro de 2.52 segundos de duración libres de artefactos con el modelo matemático HBSP incluido en el programa de cómputo para análisis de registros electrofisiológicos Track Walker 2.0 (c)

2 - Distribución del poder relativo por banda, que puede asumir valores entre 0 y 100 expresados como porcentaje de contribución de cada banda al poder absoluto. La variable distribución del poder relativo se define operacionalmente como la contribución -expresada en porcentaje- de cada banda (alfa, beta, delta y theta) al poder absoluto, obtenidos ambos a partir del mismo análisis matemático automatizado que se utiliza para la frecuencia media total

3 - Aparición de trazos electroencefalográficos asociados a las etapas I y II de sueño, que pueden asumir los valores "presencia" o "ausencia". La variable trazos electroencefalográficos asociados a las etapas I y II de sueño se define operacionalmente como la presencia en el registro de actividad que se distingue por poseer una mezcla de frecuencias de entre 2 y 7 Hz y aparición de ondas agudas (puntas) en el vértex. Para poder clasificarla como etapa I no debe haber ningún huso de sueño ni complejos-K. El patrón de alfa mezclado con frecuencias bajas debe ser menor al 50% del tiempo. Para la etapa II se considera la presencia de husos de sueño y de complejos-K, así como de una pequeña proporción de ondas lentas. Los husos de sueño son trenes de ondas beta de entre 13 y 15 Hz, con amplitud creciente y con una duración mínima de 5 segundos. Los complejos-K consisten en ondas bien definidas con un componente negativo agudo seguido inmediatamente de uno positivo, con una duración mayor de 0.5 segundos. Pueden estar o no integrados en un huso de sueño y son mayores en la zona del vértex. No deben transcurrir más de tres minutos sin que aparezca ya sea un complejo-K o un huso de sueño.

4 - Reportes del propio sujeto respecto a su somnolencia cuantificados mediante un cuestionario. Aquí pueden presentarse valores entre 0 y 6 porque el cuestionario posee 6 reactivos que corresponden a sensaciones subjetivas asociadas a etapas I y II de sueño. La variable "reportes del sujeto respecto a su somnolencia" se define operacionalmente como el número de palabras subrayadas en el cuestionario aplicado que representan experiencias subjetivas asociadas a las etapas I y II de sueño.

El aumento de los valores de la variable reportes del sujeto respecto a su somnolencia, la disminución de la contribución de la banda alfa al poder absoluto, el valor "presencia" de la variable "trazos electroencefalograficos asociados a las etapas I y II de sueño" y la disminución de los valores de la variable "frecuencia media de la actividad eléctrica cerebral registrada con EEG" están todos asociados a las etapas I y II de sueño

Los siguientes cuadros resumen las variables con sus valores respectivos

**Variable Independiente**

| Nombre                      | Valores                     |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Fotoestimulación programada | 1 -Presencia<br>2 -Ausencia |



**Variables Dependientes**

| Nombre  | Valores                     |
|---|-----------------------------|
| Frecuencia media total                                    | 0.5 - 30 Hertz              |
| Distribución del poder relativo por banda                 | 0% -100 %                   |
| Trazos asociados a sueño                                  | 1 -Presencia<br>2 -Ausencia |
| Sensaciones subjetivas asociadas a etapas I y II de sueño | Proporción por categorías   |

### **Control de otras variables**

Para controlar variables de orden, esto es, los efectos que pudieran ser resultado del paso del tiempo o implícitos del orden y presentación de las secuencias experimentales, se asignó la secuencia de las condiciones experimentales al azar para cada sujeto. De esta forma no se controla ni igualan los valores de frecuencia media total, distribución de poder relativo u otros al inicio del registro, pero sí se controla el posible efecto sistemático de estas variables en cualquiera de las dos condiciones experimentales (Hernández-Sampieri, Fernández y Baptista, 1991)

Este diseño permite además análisis estadísticos con pruebas potentes. Se emplearon dos para los valores que asume la frecuencia media total. La que se considera en primer término es la prueba t para grupos relacionados, donde cada grupo de datos lo constituyen cada una de las dos condiciones experimentales. La segunda prueba es el análisis de varianza para bloques completos aleatorizados (Daniel, 1995), en el presente caso, de un factor con dos niveles.

Las variables de demanda, esto es, las alteraciones en los resultados que pudieran ser resultados de la influencia del investigador y de las personas de apoyo técnico en el registro, se controlaron en lo posible utilizando sujetos experimentalmente ingenuos respecto a la dirección de las hipótesis relativas a la inducción de sueño mediante fotoestimulación.

El cuestionario que se aplicó a los sujetos después de que fueron sometidos a las condiciones experimentales busca evaluar las experiencias subjetivas de los participantes durante el experimento que están asociadas a las etapas I y II de sueño, posee un reactivo de tipo abierto y 6 reactivos válidos para esta investigación encubiertos entre otros 12. En total 19 reactivos. Con este formato se pretende controlar las variables de demanda del experimentador en relación a este cuestionario.

## Análisis de los datos

La frecuencia media fue analizada en cada condición y para cada sujeto con auxilio del programa de registro y análisis de variables electrofisiológicas Tack Walker versión 2.0 (c). Se requiere para este análisis al menos 24 segmentos de registro libres de artefactos de 2.52 segundos de duración cada uno. La selección de segmentos se realizó manualmente.

El poder relativo se analizó mediante el mismo programa con las mismas premisas de selección de trazo. Se busca encontrar una modificación en la distribución de poder por banda, especialmente la disminución del poder relativo en banda alfa, aumento en el poder relativo de bandas delta, theta y estabilidad en la banda beta.

Para analizar la significación estadística de los cambios de dos medias con datos de dos grupos relacionados, es apropiada, como ya se mencionó, la prueba t para grupos relacionados, se empleó un nivel de significancia alfa = 0.05. Se consideró  $H_0$  en dos colas.

Se justifica el uso de esta prueba en base a que el nivel de medición está en escala de razón, el diseño es relacionado y se cumplen premisas paramétricas dado que se dispone de los datos de toda la población. No se utilizó prueba Z, porque, aunque se posee a toda la población, no se puede calcular si la distribución que siguen las medidas de las variables es normal, debido a que la N es menor a 25. En estas condiciones no se puede suponer una distribución normal ni aplicar el teorema del límite central (Daniel, 1995).

Adicionalmente, en virtud del diseño experimental, se realizó un análisis de varianza de bloques completos aleatorizados para un factor con dos niveles.

Para el análisis estadístico de la variable "presencia de trazos electroencefalográficos asociados a etapas I y II de sueño" se empleó la prueba  $\chi^2$ , dado que el nivel de la medida de estas variables es binomial, con los posibles valores presencia o ausencia. La tabla de contingencia de  $\chi^2$  se construyó de la siguiente forma:

| Trazos    | No fotoestimulación | Fotoestimulación |
|-----------|---------------------|------------------|
| Presencia | ( )                 | ( )              |
| Ausencia  | ( )                 | ( )              |

Para la evaluación de la diferencia en las respuestas de los cuestionarios, se utilizó la prueba de rango con signo de Wilcoxon con alfa = 0.05 bilateral, empleando como valores la conversión a porcentaje de palabras asociadas o no asociadas a sueño y, como grupos de comparación, cada una de las dos categorías.

A continuación se explica este punto. El cuestionario aplicado posee 18 reactivos fijos y uno abierto (el cual no se considera en el análisis estadístico). En el cuestionario existen 6 reactivos que son sensaciones subjetivas asociadas a sueño ligero y 12 que en conjunto no corresponden a ningún estado fisiológico en particular. Los valores que se comparan son los

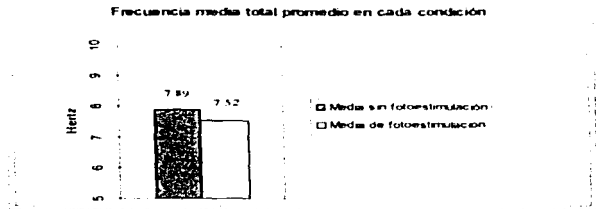
porcentajes de palabras elegidas en relacion al total posible de cada categoria (6 y 12 respectivamente) Asi, el numero de palabras asociadas a sueño que elija cada sujeto se divide entre 6 (el total posible en esa categoria) y el numero de palabras no asociadas a sueño se divide entre 12 (tambien el total posible en esa categoria) La prueba estadistica se realiza con los valores que proporcionan los cocientes

En este caso, los datos son relacionados, pero la medida no puede estar mas alla del nivel ordinal debido a que el instrumento no esta estandarizado

Se empleo para los analisis estadisticos los programas de cómputo estadistico NOPANDEV y ANDEVA (Guevara y Zarabozo, 1996) desarrollado en la Facultad de Psicologia de la UNAM, y el programa de hoja de cálculo Excel 5.0 (c)

## Resultados

La frecuencia media total en promedio de todos los sujetos en cada una de las dos condiciones fue de 7.89 Hertz para la condición sin fotoestimulación con desviación estandar de 0.67 Hertz, y de 7.52 Hertz para la condición con fotoestimulación, con desviación estandar de 0.74 Hertz. La probabilidad de valores de  $t$  asociados a las diferencias observadas en las condiciones es de 0.022. La siguiente grafica resume los resultados de frecuencia media en todas las derivaciones.



Grafica 1. En esta grafica se muestra la frecuencia media total en promedio de todos los sujetos en cada una de las dos condiciones. La prueba  $t$  aplicada muestra diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre las medias de frecuencia media total de cada condición.



La probabilidad de valores de t observada puede deberse a que se están comparando medias totales de todas las derivaciones de todos los sujetos, lo que implica que en cierto sentido se comparan derivaciones que independientemente de cualquier tratamiento son siempre significativamente diferentes, como pueden serlo entre si derivaciones en occipitales comparadas con derivaciones en centrales. Sin embargo, los promedios totales se obtienen de forma exactamente igual en ambos grupos, lo que no debería afectar la validez de los resultados de la prueba estadística empleada. Pese a estas consideraciones, es conveniente deshechar en lo posible cualquier sombra de duda respecto a la significación estadística de los resultados. En la siguiente grafica se resume el analisis y significancia de los cambios observados entre ambas condiciones derivacion por derivacion, de forma que son comparados los datos de frecuencia obtenidos en las mismas derivaciones de todos los sujetos.

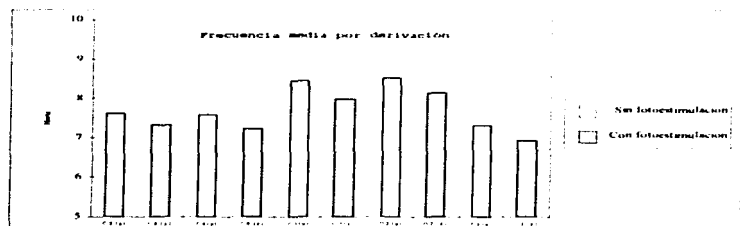


Gráfico 2. En esta grafica se comparan las medias de frecuencia de todos los sujetos en cada derivacion por cada uno de los dos estados. Las medias de frecuencia que aqui se presentan corresponden a los analisis de los 20 minutos integros de cada estado, independientemente de su secuencia. La probabilidad asociada a las diferencias entre cada una de las condiciones es menor a 0.05 ( $P < 0.05$ ).

El análisis de varianza de bloques aleatorizados completos con un factor en dos niveles para las medias de frecuencia total arrojó los siguientes resultados:

**Promedio de todas las derivaciones**

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0.828              | 7.60       | 0.021             |
| Sujetos             | 0.080              | 8.99       | 0.002             |
| Varianza residual   | 0.109              |            |                   |

Tabla 1

En este análisis se observan, al igual que en la prueba t, diferencias significativas ( $P < 0.022$ ) entre las condiciones. Obsérvese que la varianza residual es pequeña en comparación con la varianza resultado del los tratamientos.

En este caso también se hacen pertinentes las consideraciones de un análisis de varianza para los resultados observados en cada una de las derivaciones por razones que ya se han descrito. A continuación se presentan las tablas con los resultados respectivos de dichos análisis.

**Central izquierdo (C3)**

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0.398              | 6.12       | 0.034             |
| Sujetos             | 0.839              | 12.92      | 0.0007            |
| Varianza residual   | 0.065              |            |                   |

Tabla 2

**Central derecho (C4)**

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0.592              | 7.83       | 0.020             |
| Sujetos             | 0.846              | 11.19      | 0.001             |
| Varianza residual   | 0.076              |            |                   |

Tabla 3

**Occipital izquierdo (O1)**

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 1 081              | 5 85       | 0 017             |
| Sujetos             | 1 244              | 6 73       | 0 005             |
| Varianza residual   | 0 185              |            |                   |

Tabla 4

**Occipital derecho (O2)**

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0 726              | 6 05       | 0 034             |
| Sujetos             | 1 451              | 12 09      | 0 0008            |
| Varianza residual   | 0 120              |            |                   |

Tabla 5

**Central medio (Cz)**

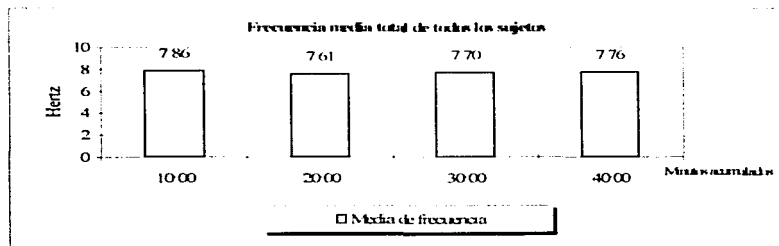
| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0 655              | 6 46       | 0 030             |
| Sujetos             | 0 869              | 8 57       | 0 002             |
| Varianza residual   | 0 101              |            |                   |

Tabla 6

Obsérvese nuevamente que en todos los análisis se muestran diferencias significativas ( $P < 0.04$ ) entre las condiciones y que en todas las derivaciones la varianza residual es pequeña en comparación con la varianza resultado del tratamiento

Para evaluar los efectos del tiempo acumulado y conocer la influencia que este factor posee en la modificación de las frecuencias medias observadas, se realizó un análisis, tanto con prueba t como con análisis de varianza para bloques completos aleatorizados de un factor con cuatro niveles, en el que se comparan las medias de frecuencia en los cuatro periodos experimentales independientemente de la secuencia de presentación de fotostimulación y en los que se considera únicamente el posible efecto del tiempo acumulado a lo largo de los registros. Es importante aclarar que en este análisis las secuencias, es decir, el orden de las condiciones, se encuentran balanceadas (5 sujetos en secuencia ABAB y 5 en secuencia BABA)

Los promedios de frecuencia que se presentan a continuación fueron obtenidos a partir de análisis de frecuencia de 10 minutos de registro. La gráfica no representa una escala continua del paso del tiempo, sino una escala discreta de promedios en periodos acumulados de 10 minutos



Gráfica 3 En esta gráfica los cambios observados en la frecuencia no son significativos ( $P > 0.25$ ) al aplicar prueba t o análisis de varianza, lo que permite proponer que el tiempo acumulado no es una variable que influya en la modificación de frecuencias observada. Las medias de frecuencia que se representan con cada una de las barras incluyen los datos promediados de 5 sujetos con fotostimulación y 5 sin fotostimulación. En esta gráfica se promedian ambas secuencias simultáneamente.

Los resultados tanto de la prueba t como del análisis de varianza indican que no hay diferencias significativas ( $P > 0.25$ ) entre los grupos cuando la variable a considerar es el tiempo acumulado.

La siguiente tabla muestra los resultados del análisis de varianza para el factor tiempo acumulado, el cual posee cuatro niveles, uno por cada periodo experimental

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tiempo              | 0.110              | 0.22       | 0.880             |
| Sujetos             | 1.73               | 3.50       | 0.005             |
| Varianza residual   | 0.495              |            |                   |

Tabla 7

El análisis no muestra diferencias significativas entre los grupos debidas al tiempo acumulado. Obsérvese que la varianza residual en este caso es superior a la varianza resultado del tiempo, por lo que puede inferirse que existe otra fuente importante de varianza, que en este caso está perfectamente identificada.

Como apoyo para considerar en análisis cuantitativo que una señal electroencefalografica corresponde a sueño, puede emplearse el análisis de poder relativo, en el que las bandas lentas (delta y theta) suelen aumentar en proporción, al tiempo que la banda alfa disminuye, mientras la banda beta se mantiene estable, en virtud de la aparición de actividad rápida característica de etapas I y II de sueño. La siguiente grafica muestra el análisis de poder relativo promedio de todos los sujetos en cada una de las dos condiciones. La prueba t aplicada para el análisis de la distribución del poder relativo por banda en ambas condiciones mostro diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) en la contribución de la banda alfa al poder absoluto. Las diferencias observadas en la contribución de la banda theta mostraron una fuerte tendencia ( $P < 0.06$ ) a diferir en cada una de las dos condiciones. Las bandas delta y beta mostraron una tendencia ( $P < 0.08$ ) a modificar su contribución al poder absoluto. Las bandas delta y theta en conjunto no mostraron diferencias significativas ( $P < 0.11$ ) en cada una de las dos condiciones, muy probablemente porque al ampliar el ancho de banda, tanto la desviación como la varianza crecen proporcionalmente.

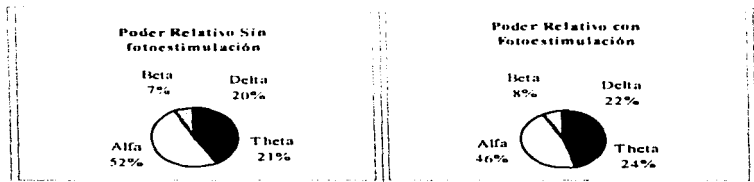


Gráfico 4. En esta grafica se muestra la distribución del poder relativo en promedio de todos los sujetos en cada una de las condiciones. Al aplicar prueba t las diferencias observadas son significativas ( $P < 0.05$ ) en la banda alfa. La banda theta mostró tendencias ( $P < 0.06$ ) a diferir en cada una de las dos condiciones.

El análisis de varianza muestra también diferencias significativas ( $P < 0.052$ ) en la banda alfa, más no en el conjunto de las bandas delta-theta. La siguiente tabla muestra los resultados en la banda alfa.

| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0.016              | 4.94       | 0.051             |
| Sujetos             | 0.010              | 9.41       | 0.001             |
| Varianza residual   | 0.003              |            |                   |

Tabla 8

Y he aquí los resultados en las bandas delta-theta.

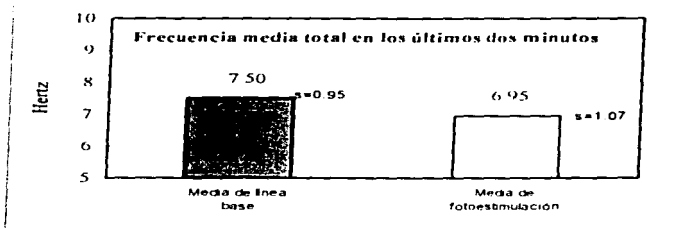
| Fuentes de varianza | Medias cuadráticas | valor de F | Probabilidad de F |
|---------------------|--------------------|------------|-------------------|
| Tratamientos        | 0.010              | 3.28       | 0.1               |
| Sujetos             | 0.024              | 7.76       | 0.003             |
| Varianza residual   | 0.003              |            |                   |

Tabla 9

En este caso la varianza residual es también menor que la varianza resultado de los tratamientos, lo que sugiere que la influencia de variables extrañas es pequeña. Es posible que, al igual que en el análisis con prueba t, la varianza aumente proporcionalmente al aumento en el ancho de las bandas y ello produzca estos resultados.

Es también pertinente considerar que los análisis de periodos de 10 minutos (que es lo que dura cada estado experimental), puede enmascarar sutilmente el efecto de la variable independiente. Para describir con más precisión el efecto de la fotoestimulación, se eligió evaluar las características cuantitativas del registro en segmentos de los últimos dos minutos de cada estado.

En la siguiente gráfica se presentan los resultados de un análisis de frecuencia media de los últimos dos minutos de cada condición.



Gráfica 5. En esta gráfica se presentan las medias de frecuencia de los últimos dos minutos de cada condición. La probabilidad asociada a los valores de t de las diferencias entre los grupos es menor a 0.001.

Los resultados encontrados en los análisis visuales de presencia de trazos asociados a etapas 1 y 2 de sueño no mostraron diferencias significativas entre las condiciones experimentales al aplicar prueba de  $\chi^2$  ( $P < 0.09$ ). Sin embargo, se observa una tendencia a mayor ocurrencia de trazos en la condición de fotoestimulación. La tabla de contingencia fue la siguiente:

| Trazos asociados a sueño | Fotoestimulación | No fotoestimulación |
|--------------------------|------------------|---------------------|
| Presencia                | 17               | 11                  |
| Ausencia                 | 3                | 9                   |

Tabla 10

Adicionalmente, en el análisis visual se encontró en los registros de 8 sujetos la presencia de trazos asociados a sueño con menor latencia desde el inicio de cada condición en la situación de fotoestimulación, aunque el valor de latencia no es susceptible de cuantificación válida en este estudio. En un sujeto no se presentaron en ninguna de las dos condiciones trazos asociados a sueño y, en un sujeto más, se presentaron trazos con menor latencia en condición de no fotoestimulación.



En la siguiente pagina se ilustra con un ejemplo el tipo de actividad que se presento en uno de los sujetos. Los canales 1 y 2 corresponden al registro de movimientos oculares. El canal 3 corresponde a la actividad del mastoides y los canales 4 al 8 corresponden al EEG. La linea de pulsos rectangulares corresponde al tiempo. Cada rectangulo representa un segundo. Las pequeñas barras verticales representan cada pulso luminoso. En este momento la frecuencia de la fotoestimulacion es de 2 Hertz. Han transcurrido 9 minutos con 30 segundos desde el inicio de la condicion. Se observa la presencia de dos puntas en el vertex, una a la izquierda y otra al centro, y un complejo-K, a la derecha. La actividad de base posee predominio de ondas delta-theta.

1.01-M12



2.02-M12



3.03-M12



4.02-M12



5.03-M12



6.03-M12



7.01-M12



8.02-M12



88:19:44.19

En la próxima página se presenta el momento en que cesa la fotoestimulación en el registro del sujeto anterior. Obsérvese que no hay respuesta de activación y persiste la actividad lenta



8/12/97 08:28:18.45

En la página siguiente se muestra la actividad registrada en el mismo sujeto de la ilustración anterior. Han transcurrido 2 minutos desde que cesó la fotoestimulación y la actividad de ondas lentas y puntas en el vertex persiste.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



8/21/97 11:24

En la siguiente página se muestra la actividad registrada en otro sujeto. Observese la presencia de ondas lentas, husos de sueño y complejos-K. En este momento la frecuencia de fotoestimulación es de 2 Hertz y han transcurrido 9 minutos desde el inicio de la condición

1. Cb1-A12



2. Cb2-A12



3. B1-A12



4. C2-A12



5. C3-A12



6. C4-A12



7. O1-A12



8. O2-A12


 08:29:52.99  
 12 11 10



Para el análisis de los cuestionarios de palabras asociadas a sensaciones subjetivas típicas de etapas I y II de sueño se aplicó prueba de Wilcoxon. Se observaron diferencias significativas ( $P < 0.05$ ) entre la proporción de palabras elegidas asociadas a sueño y la proporción de palabras elegidas no asociadas a sueño.

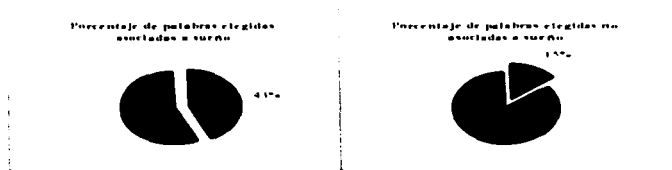
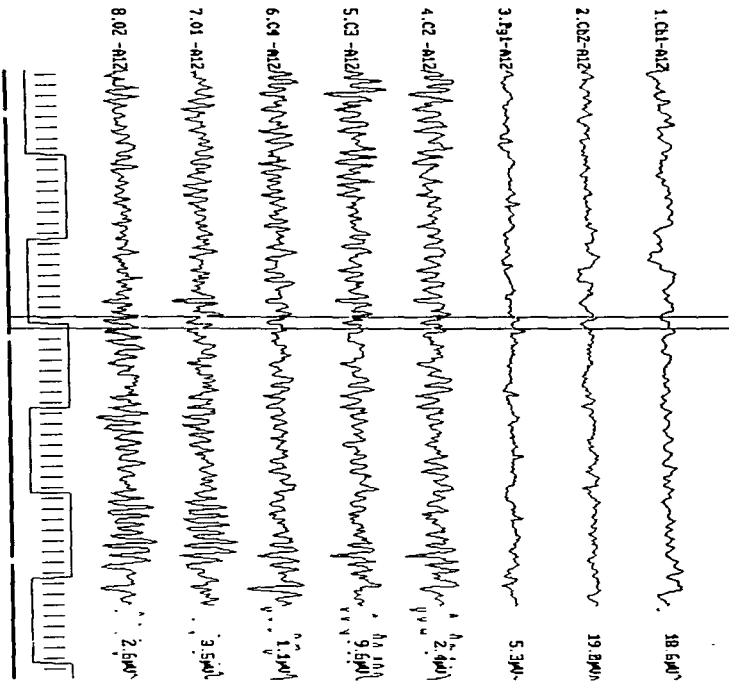


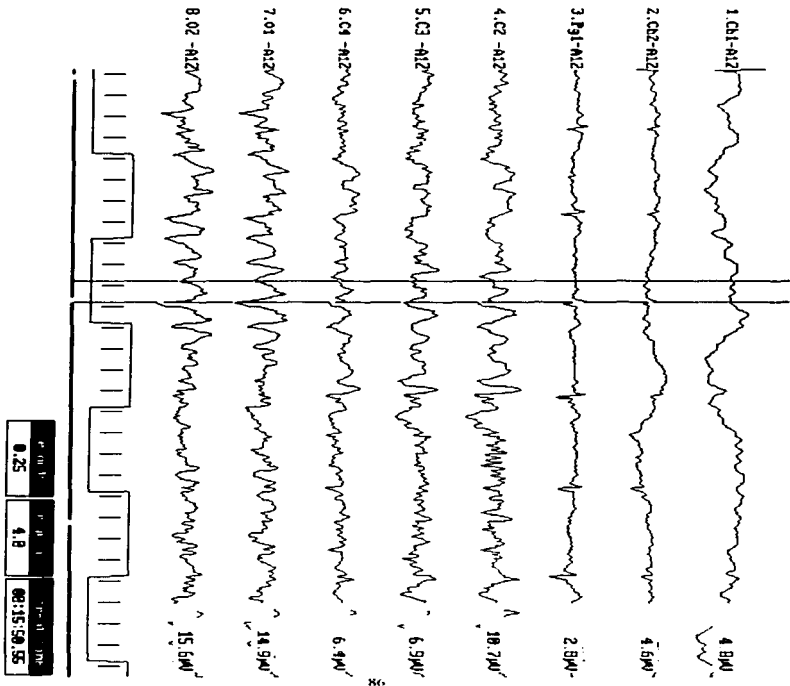
Gráfico 6. Aquí se presentan los resultados del análisis de las respuestas a los cuestionarios de sensaciones subjetivas asociadas a etapas iniciales de sueño. Los porcentajes son resultado del promedio de las respuestas de todos los sujetos. Al aplicar la prueba de Wilcoxon, la probabilidad de la diferencia entre las proporciones de las dos categorías aparece como menor a 0.05.

Un efecto notable en los registros fue la aparición de actividad muy sincrónica con respecto a la estimulación. La página siguiente muestra este efecto en un sujeto. Han transcurrido 53 segundos desde el inicio de la condición y la frecuencia de estimulación en este momento es 7.7 Hertz. Las barras verticales permiten medir la frecuencia y el periodo, que se muestran en los dos primeros recuadros inferiores. La frecuencia predominante de la actividad es de 7.7 Hertz.

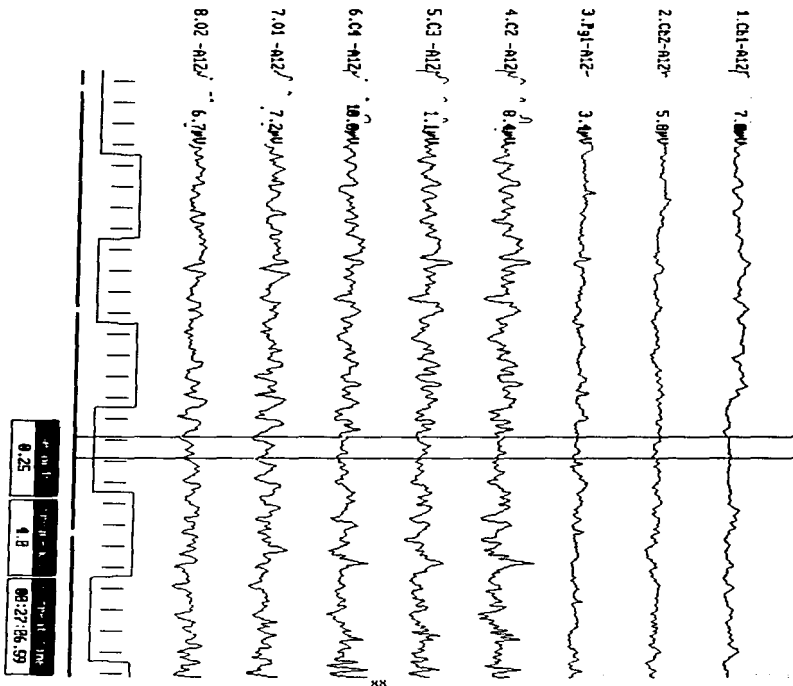


|      |     |             |
|------|-----|-------------|
| 0.13 | 7.7 | 08:00:53.45 |
|------|-----|-------------|

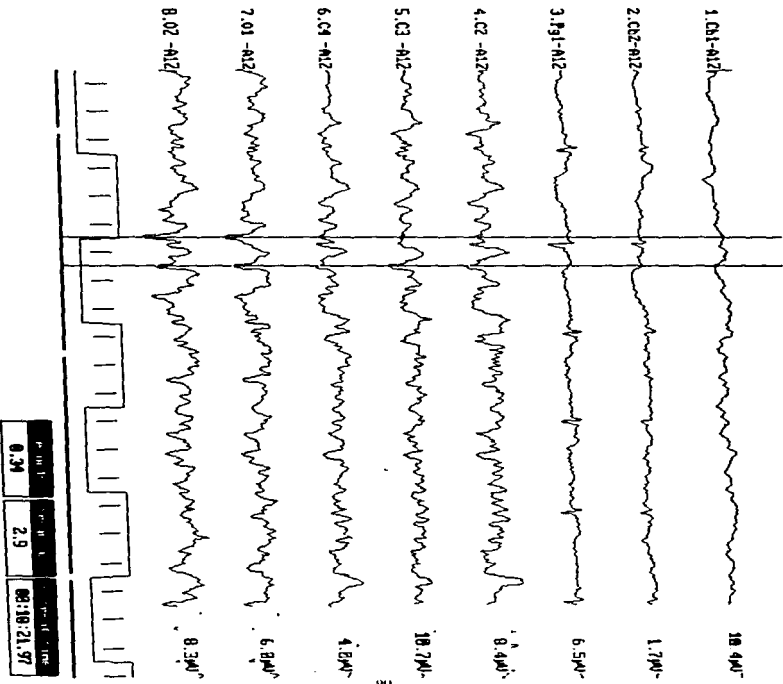
En la próxima página se ilustra este fenómeno en otro sujeto distinto. En este momento han transcurrido 5 minutos con 50 segundos desde el inicio de la condición. La frecuencia de estimulación es de 4 hertz en este momento, y se presentan trenes de ondas de exactamente 4 Hertz.



En la siguiente página se ilustra el mismo fenómeno anterior en otro sujeto. En este momento la fotoestimulación se presenta a 4 Hertz, y aparecen los mismos trenes de ondas de exactamente 4 Hertz.



Se ilustra en la siguiente hoja este mismo fenómeno en un sujeto. Han transcurrido 9 minutos desde el inicio de la condición. En este momento la fotoestimulación se presenta a 3 Hertz, y aparecen trenes de ondas con frecuencia de 2.9 Hertz.





## Discusión

Los resultados observados en los registros electrofisiológicos permiten aceptar la hipótesis de que la fotoestimulación presentada en frecuencia descendente de 8 a 2 Hertz induce una disminución en la frecuencia media total en sujetos normales, lo que en anado a la disminución de la proporción de la banda alfa en el poder relativo, la presencia de trazos electroencefalográficos también asociados a sueño y los reportes de los sujetos respecto a sensaciones subjetivas asociadas a etapas I y II de sueño permiten concluir que se presenta una fenómeno muy próximo a la inducción de sueño

Sin embargo, la conclusión no puede ser estricta. La sola disminución de la frecuencia no necesariamente implica un estado de sueño. Medias de frecuencia inferiores a 7.5 Hz. pueden ser características de sujetos en vigilia relajada, aunque la aparición de tal frecuencia no es normal

Se cuenta no obstante con los análisis visuales del trazo, que muestran actividad muy característica de sueño pero con una arquitectura muy desorganizada, tanto en densidad de los trazos característicos como en lo que aparentan ser etapas mezcladas

Es también llamativo que en un sujeto no se observaron cambios en el registro y en otro la dirección de los cambios fue inversa a la propuesta en las hipótesis. Es probable que estos hechos ocurran en razón de la habituación al procedimiento de registro, que en algunos casos puede ser inquietante para el voluntario. Pese a ello, en todos los demás sujetos los cambios ocurrieron en la dirección propuesta en la hipótesis con una elevada consistencia

Originalmente se planeó realizar los registros con montaje de 23 canales, lo que brinda una buena resolución respecto a la actividad de la corteza. Tal resolución podría brindar información importante sobre los cambios cualitativos y cuantitativos de zonas corticales definidas. Previo a los registros experimentales, se efectuaron 2 registros piloto de 23 canales en sujetos normales en donde se presentaron estímulos luminosos rítmicos por un período de entre 1 y diez minutos. El objetivo en estos registros piloto fue identificar posibles problemas metodológicos no contemplados en el proyecto. Los obstáculos que se hicieron patentes durante estos registros de pilotaje fueron la intromisión de ruido exterior, lo que obligó a que los registros se realizaran los días sábado y domingo, cuando no hay actividades en la Facultad que interfieran. Se eligió también reducir el número de canales a registrar, sacrificando la resolución por un mejor control de variables, pues la colocación correcta de 23 electrodos consume en el mejor de los casos hasta una hora, y ese tiempo en espera afecta gravemente las condiciones de vigilia del sujeto previas al registro

Otra variable que presentó problemas de control fue la respuesta diferencial a cualquier tratamiento producto de los ciclos hormonales, muy especialmente en mujeres. Pese a que se proyectó que los espacios de tiempo entre una condición y otra no excediesen los diez minutos -los cambios hormonales no suelen ser tan breves-, se tuvo la sensación de que se debieron aplicar controles mucho más estrictos a esta posible fuente de error

### **Una propuesta de evaluación de la somnolencia**

Aunque los criterios y medidas en los que se basó la presente investigación para evaluar los niveles de somnolencia o sueño como resultado de un tratamiento son de gran aceptación en el área de investigación en sueño, presentan algunos defectos y limitaciones que podrían poner en duda las conclusiones que se obtienen a partir de ellos.

Una técnica que escapa a las variables de demanda y que, pese a su poca aplicación en este contexto, ha demostrado poseer gran sensibilidad para determinar el nivel de somnolencia, es el registro y análisis de potenciales relacionados a eventos (Broughton, 1982, Pressman, Spielman, Pollak y Weitzman, 1982)

De forma similar a los patrones de EEG, la arquitectura de los potenciales evocados está en dependencia de los niveles de alerta. Esto está comprobado especialmente en el caso de la respuesta visual. La respuesta de un sujeto a una serie de flashes presentados cada tres segundos muestra diferencias claras dependiendo de si el sujeto está despierto o en diferentes etapas del sueño (Schwartz, 1978). Durante la vigilia, los componentes de los potenciales relacionados a eventos, son moderados en amplitud, mientras que en sueño de ondas lentas se hacen visibles ondas amplias. Estas son causadas por una mayor sincronización en las respuestas unitarias que acompañan a las fases agudas de excitaciones e inhibiciones, que son resultado del incremento en la hiperpolarización. En contraste, potenciales relacionados a eventos visuales durante el sueño paradójico son muy similares a los que se presentan durante la vigilia. En análisis unitarios de las respuestas de neuronas talamocorticales se ha encontrado que la excitación neuronal se expresa en los potenciales promediados como componentes negativos, mientras que la inhibición neuronal se asocia a componentes positivos (Coenen, 1995).

Asimismo, la latencia del componente P300 en una promediación de potenciales relacionados a estímulos visuales complejos es significativamente mayor cuando los sujetos presentan somnolencia o padecen alteraciones de dormir discontinuo. Como este componente está asociado a procesos cognitivos complejos, la diferencia se interpreta como una disfunción o alteración de las habilidades cognitivas que se hace patente cuando existe somnolencia. Así, el análisis de potenciales relacionados a eventos se constituye como un indicador poderoso del nivel de somnolencia de un sujeto (Sangal y Sangal, 1995).

## **Aplicaciones prácticas e implicaciones del tratamiento**

La propuesta en el diseño de un fotoestimulador independiente tiene como objetivo último que sea utilizado por las personas en su domicilio cuando tengan problemas para conciliar el sueño, que sea programado a la frecuencia que se ha encontrado es eficaz para la inducción y que se desconecte automáticamente después de un periodo también variable, dependiendo de la respuesta del sujeto al tratamiento.

El proyecto es que el dispositivo sea una variante probablemente eficaz de otros remedios no farmacológicos para conciliar el sueño. Es importante destacar que su uso solo puede ser recomendado en caso de que se compruebe que el sujeto no presenta focos irritativos que puedan desencadenar descargas cerebrales anormales con la fotoestimulación.

Para dejar abierta la posibilidad de emplear esta técnica como inductor de sueño en situaciones fuera del laboratorio, se proyectó un fotoestimulador programable independiente, que posee un control de frecuencia de luz, una intensidad variable por medio de filtros o voltaje y se opera con corriente alterna de 127 voltios y 60 Hz. El control de frecuencia de este fotoestimulador se basa en un circuito relevador activado por señales registradas en cinta magnética. Todo el aparato utiliza componentes prefabricados de distribución comercial. Una descripción más detallada se ofrece en el anexo A.

El éxito que se ha obtenido con la fototerapia en el tratamiento de la depresión apoya la noción de que ciertas formas de estimulación luminosa provocan modificaciones importantes en los niveles de neurotransmisores y en la activación de las estructuras sensibles a ellos, lo que finalmente reduce en una disminución de los síntomas.

Los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones, etc.) son muy similares a los que produce la privación prolongada de sueño y también algunos alucinógenos. Efectos tanto de síntomas psicóticos como insomnio prolongado se obtienen al administrar PCPA en animales experimentales. En las psicosis y la intoxicación por PCPA, es muy plausible la alteración de los mecanismos receptores de GABA, serotonina y otras catecolaminas. Esta alteración se ha observado de igual forma en la depresión clínica.

Como resultado de la privación de sueño se observan conductas muy similares a las de la psicosis, depresión e intoxicación por PCPA, lo que invita a suponer que en tal privación, se ven afectados también los mecanismos receptores de GABA, serotonina y las catecolaminas. La psicosis y la depresión se tratan con algún éxito al administrar fármacos que intentan restablecer un equilibrio en las concentraciones de neurotransmisores al inhibir o activar selectivamente diversos receptores o enzimas. En caso de que se pueda probar que la fotoestimulación promueve la liberación selectiva de neurotransmisores específicos, puede aparecer factible su uso en el tratamiento de alteraciones generadas por desequilibrio de transmisores (depresión, síntomas psicóticos, disomnias), todos los cuales parecen tener relación sintomática, aunque no se tiene una clara noción de la relación causa-efecto de estos síntomas, ni si la presencia de alguno desencadena otros o son manifestaciones paralelas del mismo desequilibrio bioquímico. En forma de cuestiones, ¿la depresión provoca insomnio?

¿el insomnio depresión?, ¿el insomnio delirios?, ¿los delirios insomnio? Recientemente, se ha prestado mucho interés al estudio de las características de pacientes que presentan desórdenes afectivos de base biológica, especialmente en cuanto al funcionamiento de su sistema serotoninérgico, cuya alteración se cree está estrechamente relacionada con su mal. Dicha creencia está respaldada por la presencia de niveles anormales de precursores y derivados de la serotonina en el sistema nervioso central y en el sistema nerviosos periférico en ciertos pacientes depresivos, así como en su muy particular respuesta fisiológica a fármacos muy afines a receptores inhibidores de la acción serotoninérgica. Entre otras respuestas, se presentan cambios importantes en sus patrones de sueño vigilia (Nutt, Wilson y Coupland, 1995)

## Conclusiones

Es necesario destacar aquí que en el presente estudio se propone evaluar primordialmente la eficacia de la técnica de fotoestimulación como inductor de sueño en población normal y por tanto, su pertinencia para casos de insomnio causado por razones inespecíficas.

Por otra parte, es conveniente recordar el hecho de que los experimentos que reportan cambios de la actividad eléctrica de diversas estructuras cerebrales estimulando, inhibiendo o destruyendo otras, rara vez puntualizan que los cambios electroencefalográficos observados no son fenómenos clave por sí mismos y sólo es posible utilizar estos indicadores para elaborar inferencias de los procesos y estructuras que intervienen activamente en los estados fisiológicos y de conciencia. Los fenómenos registrados en EEG tales como los husos y las descargas en punta, son la expresión de potenciales sinápticos en las capas superficiales de la corteza, donde existen numerosas sinapsis de fibras talamocorticales aferentes que provienen de capas profundas de las neuronas piramidales (Coenen, 1995). Es útil insistir aquí, los husos de sueño, las puntas del vértex, los complejos-K y las ondas delta no son sueño: son trazos electroencefalográficos característicos que aparecen en la mayoría de la población cuando duerme, lo mismo debe decirse con respecto a las frecuencias predominantes y la distribución del poder relativo. Son todos indicadores, mas no el fenómeno por sí mismo.

Los criterios de trazo pretenden ser objetivos, pero no se sabe con certeza si, por ejemplo, la reducción del periodo de sueño paradójico es nociva o si el aumento de husos de sueño u otros trazos característicos indican una calidad de sueño mejor. La mejor forma de asegurar el éxito o la ineficiencia de tratamientos para mejorar la calidad o cantidad de sueño en una persona es hacer un seguimiento prolongado que permita saber si la técnica empleada solo aumenta la aparición de trazos asociados al sueño en un EEG o si realmente incrementa la sensación de descanso en la persona. Este punto ya se discutió al hacer un recuento de los fármacos hipnóticos. El hidrato de cloral, por ejemplo, no produce alteraciones polisomnográficas en el sujeto, pero quien lo emplea, padece malestar general. Por el contrario, el triazolam y otras benzodiazepinas, producen en el sujeto una sensación de descanso y comodidad, pero alteran de forma importante el registro polisomnográfico.

Cabe aclarar que si bien el aterrizaje práctico del estudio consiste en encontrar nuevas alternativas para aliviar los problemas de insomnio en la población afectada por él, una línea más de esta investigación conduce a la posibilidad de influir en los ritmos de actividad electrofisiológica del cerebro y a las inferencias que pueden hacerse sobre el mecanismo de la modificación de estos ritmos. Así, si el tratamiento no aparece eficaz como tratamiento contra el insomnio pero sí demuestra que puede inducir una pauta de actividad eléctrica, queda como tarea explicar qué representa esa pauta inducida y a qué fenómenos se asocia. Es especialmente interesante la línea de investigación referente a las zonas que se activan bajo los estímulos visuales simples y constantes y las inferencias que pueden extraerse sobre la interconexión y jerarquización de tales zonas así como el tipo de análisis que hacen de la información visual. Se ha encontrado evidencia empírica en este estudio de que la estimulación rítmica induce en ciertas condiciones la aparición de ondas coincidentes con la frecuencia del estímulo. Este fenómeno comprende una dimensión más en la codificación de

información que se realiza en el Sistema Nervioso Central, del que se conoce la codificación Intensidad/frecuencia, pero no se tiene claro la codificación frecuencia/frecuencia más que a partir del estudio de la habituación sensorial

Otra desviación lleva a comparar esta técnica con la llamada hipnosis sensorial, fenómeno muy emparentado con la habituación fisiológica. Si los procedimientos son equivalentes, la explicación de la acción del aquí propuesto puede aplicarse también a la hipnosis sensorial con lo que se obtendrían datos concretos acerca de las bases fisiológicas de la hipnosis, en especial sobre la sincronización cortical y las estructuras que en ella intervienen

## ANEXO A

### **Dispositivo Fotoestimulador de Frecuencia Programable**

Este dispositivo consta de

- Una fuente de luz de gas halón de 100 w
- Un transformador de corriente AC/DC con entrada de 127 V, 60 Hz. y salida de 9 V , 12 W y 1.5 A
- Un lector de cinta magnética
- Un circuito activador-desactivador programable
- Una cubierta de contención de acrílico

El principio es el siguiente

El transformador está conectado a la línea de corriente alterna de 127 V.

El circuito programable está permanentemente conectado a la línea de corriente directa regulada que sale del transformador.

El transformador también provee de corriente la fuente de luz a través del circuito piezoeléctrico

La provisión de corriente hacia la luz tiene un interruptor en el circuito que se cierra a la velocidad que fijan señales predeterminadas contenidas en cinta magnética, que son decodificadas por el lector de cinta

El interruptor del circuito lector de señales es activado por el circuito programable

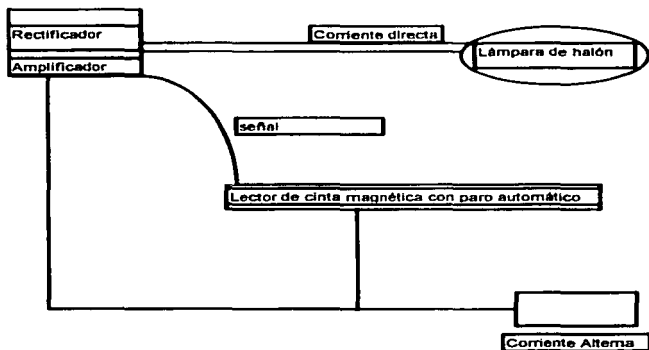
La operación es la siguiente:

Se ajusta la frecuencia deseada de la luz estroboscópica con señales predeterminadas en cinta magnética, por este mismo medio se programa el tiempo que va a durar la fotoestimulación.

El aparato cesa la fotoestimulación automáticamente después de transcurrido el tiempo estipulado

El costo del dispositivo es de aproximadamente \$220 00 (10 de mayo de 1997)

### Diagrama de fotoestimulador





## ANEXO B

### Cuestionario del sueño

(Basado en Luce, 1971 y Uriarte, 1997)

- 1.- ¿Cuánto tiempo duerme normalmente? ¿Ha cambiado esto? ¿Desde cuándo?
  - 1a.- ¿Como duerme normalmente? ¿Ha observado cambio reciente alguno en su sueño? ¿De qué clase? ¿Desde cuándo?
  - 1b.- ¿Se acuesta siempre aproximadamente a la misma hora?
- 2.- ¿A qué hora se acuesta últimamente? ¿Más temprano que en días pasados o más tarde? ¿Desde cuándo?
- 2a.- ¿Come o bebe algo especial o efectúa algún ejercicio determinado antes de acostarse?
- 3.- ¿Cuánto tiempo le toma dormirse una vez acostado? ¿Tarda mucho en quedarse dormido? En caso negativo, ¿desde cuándo?
- 3a.- ¿Duerme mejor en la oscuridad, en un cuarto quieto, o con la radio, la T V o la luz prendidas?
- 4.- ¿Despierta durante la noche? en su caso, ¿con qué frecuencia? ¿A qué hora o a qué horas despierta? ¿Más a principios de la noche o hacia la madrugada? ¿Cuánto tiempo permanece levantado? ¿Cuánto tiempo le toma volver a dormirse?
- 4a.- ¿Dormía bien de niño? ¿Dónde o con quién?
- 5.- ¿Cuándo fue la última vez que durmió una noche completa?
- 5a.- ¿Cómo funciona su memoria?
- 6.- ¿A qué hora despierta en la mañana? ¿Se levanta en seguida? ¿Cómo se siente al despertar? ¿Se da cuenta inmediatamente de que está despierto? ¿Así ha sido siempre? En caso negativo, ¿Cómo solía ser antes y desde cuándo ha cambiado?
- 7.- ¿Duerme siestas durante el día? ¿Cuánto duran? ¿Con cuánta frecuencia? ¿Es habitual? En caso contrario, ¿cuando cambió?
- 7a.- ¿Hace ejercicio? ¿Ninguno, poco, mucho?
- 8.- ¿Sueña cuando duerme? En su caso, ¿con cuanta frecuencia? ¿siempre ha soñado? Si no, ¿Cuándo cambió?

8a - ¿Sueña cuando se va quedando dormido?

9.- ¿Qué sueña? ¿Cosas presentes o pasadas? ¿Sufre pesadillas? ¿Con cuánta frecuencia? ¿Sueña a colores? ¿Confunde alguna vez sus sueños con su estado de vigilia? ¿Siempre ha sido así? En caso contrario, ¿cuándo cambió?

10 - ¿Toma algo para facilitar el sueño? en su caso, ¿Qué cosa? ¿Desde cuándo? ¿Bebe alcohol después de las siete de la tarde? ¿Lo ha hecho siempre? ¿Ha necesitado más alcohol o más medicamento recientemente para poder dormir? ¿desde cuando?

10a.- ¿Cuáles otros medicamentos o drogas ha estado tomando?

11.- ¿A qué hora se acostó anoche? ¿Tomó algún medicamento para facilitar el sueño? ¿Cuánto tardó en dormirse? ¿Despertó en el curso de la noche? ¿A qué hora? ¿Cuánto tardó en volver a dormirse? ¿A qué hora se despertó esta mañana? ¿Se levantó en seguida? En caso contrario, ¿a qué hora? ¿Tuvo algunos sueños? ¿Qué soñó? ¿Fue agradable? ¿Tomó alguna siesta hoy? En su caso, ¿a qué hora o a qué horas? ¿Durante cuánto tiempo?

12.- ¿se sirve de un despertador? ¿Despierta por si mismo?

13.- ¿Cómo reacciona al alcohol? ¿Puede beber mucho sin que le afecte? ¿Se siente "animado" después de una o dos copas?

14.- Cuando se siente melancólico, ¿Le dan ganas de acostarse o no puede dormir?

15.- ¿Qué hace cuando no logra dormir durante la noche?

16.- Se han observado patrones alterados de sueño en hipotiroideos, en el embarazo avanzado, en retraso, depresión, agitación mental y psicosis, en el síndrome crónico del cerebro, en epilepsia, en adicción a las drogas y bajo la administración de esteroides. ¿Se encuentra usted en alguna de estas categorías?

**Anexo C: Cuestionario de sensaciones subjetivas asociadas a las etapas I y II de sueño**

**Instrucciones:** Subraye las opciones como respuesta a la siguiente pregunta

¿Durante el tratamiento experimentó alguna de las siguientes sensaciones?

Mareo

náusea

inquietud

incomodidad

sueño ←

terror

irritación

deslumbramiento

relajación ←

calor

hormigueo

temblores

somnolencia ←

espasmos ←

dificultad para respirar

alucinaciones ←

sensación de flotar ←

opresión

otras (especifique por favor) \_\_\_\_\_

(Nota: Las palabras señaladas con una flecha corresponden a sensaciones subjetivas típicas de las etapas I y II de sueño)

## REFERENCIAS

- Alfaro-Rodriguez, A., Gonzalez-Piña, R., Gutierrez-Baeza, F. y Paz, C. (1997) Efectos de la exposición a ozono durante 24 horas sobre la concentración de acetilcolina en el área preoptica anterior del hipotálamo y su correlación con los diferentes estados de vigilancia. XII Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Cartel
- Alvarado, R. (1997) Insomnio. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN. Comunicación personal
- APA (American Psychiatric Association) (1995) **Breviario DSM-IV. Criterios diagnósticos**. España Masson Pp 259-263
- Ayala, F. (1997) Ontogenia del sueño. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN. Comunicación personal
- Baker, H. (1991) Clínica de trastornos del dormir. **Información Clínica Instituto Mexicano de Psiquiatría** Vol 2 (10) pp 59
- Baker, H. (1991) **Insomnio. Somnología clínica (1)** Folleto impreso México. Vesalio Difusión Médica
- Baker, H. (1991) **Insomnio. Patología del dormir (2)** Folleto impreso México. Vesalio Difusión Médica
- Baker, H. (1991) **Insomnio. Uso apropiado de hipnóticos (4)** Folleto impreso México. Vesalio Difusión Médica
- Bartl, G. (1991) Psychotherapy of sleep disorders. Österreichischen Gesellschaft für Autogenes Training und Allgemeine Psychotherapie, Austria. Vol 3(1-2) pp. 93-106 en PsycLIT Database American Psychological Association. 1993.
- Benbadis, S., Perry, M., Wogamuth, B., Turnbull, J. y Mendelson, W. (1995) Mean versus median for the Multiple Sleep Latency Test. **Sleep**. Vol 18 (5) pp. 342-345.
- Bjorvatn, B., Bjorkum, A., Neckelmann, D. y Ursin, R. (1995) Sleep/waking and EEG power spectrum effects of a nonselective serotonin (5-HT) antagonist and a selective 5-HT reuptake inhibitor given, alone and in combination. **Sleep**. Vol. 18 (6) pp 451-462
- Bonnet, M. y Araud, D. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. **Sleep** Vol 18 (5) pp 302-311
- Bowman, W., Rand, M. (1984) **Farmacología** México. Interamericana

- Brabbins, C., Dewey, M., Copeland, J., Davidson, I. et al. (1993) Insomnia in the elderly: Prevalence, gender differences and relationships with morbidity and mortality **International Journal of Geriatric Psychiatry**, Jun Vol 8(6) pp 473-480
- Bridgeman, B. (1991) **Biología del comportamiento y de la mente**. España: Alanza Editorial
- Broman, J. y Hetta, J. (1994) Perceived pre-sleep arousal in patients with persistent psychophysiological and psychiatric insomnia **Nordic Journal of Psychiatry**, Vol 48(3) pp 203-207
- Broughton, R. (1982) Performance and evoked potentials measures of various states of daytime sleepiness **Sleep**, Vol 5 pp 135-146
- Brown, T., Wallace, P. (1985) **Psicología fisiológica**. México: Interamericana
- Camacho, M. y Morin, C. (1995) The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea **Sleep**, vol 18 (8) pp 644-645
- Campbell, S. (1995) Effects of timed bright-light exposure on shift-work adaptation in middle-aged subjects **Sleep** Vol 18 (6) pp 408-416
- Carskadon, M. (1989) Measuring daytime sleepiness. en Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (eds.) **Principles and practice of sleep medicine**. USA: WB Saunders Company.
- Carskadon, M., Dement, W. (1989) The sleep in man. en Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (eds.) **Principles and practice of sleep medicine**. USA: W.B. Saunders Company
- Carskadon, M., Dement, W., Mitler, M. et al. (1986) Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness **Sleep** Vol 9 pp 519-524.
- Carskadon, M. y Rechtschaffen, A. (1989) Monitoring and Staging Human Sleep. en Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (eds.) **Principles and practice of sleep medicine**. USA: WB Saunders Company
- Castro, R. (1997) Clasificación internacional de los trastornos de sueño. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN. Comunicación personal
- Cluydts, R., DeRoock, J., Cosyns, P. y Lacante, P. (1995) Antagonizing the effects of experimentally induced sleep disturbance in healthy volunteers by lormetazepam and zolpidem. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, Vol 15(2) pp 132-137

- Coates, T., Thoresen, C. (1977) **How to sleep better**, USA Prentice Hall
- Coenen, A. (1995) Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking implications for information processing **Neuroscience Biobehavioral Review**, Vol 19 (3) pp 447-463
- Copinschi, G., Akseki, E., Moreno-Reyes, R., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Cauliez, A., Vortigen, F. y VanCauter, E. (1995) Effects of bedtime administration of zolpiden on circadian and sleep-related hormonal profiles in normal woman **Sleep** Vol 18 (6) pp 417-424
- Cora, A. (1990) Ordenadores movidos por la mente La vista es la que trabaja **Muy Interesante**, 1990 Vol VII (3) pp 48-51
- Coren, S. (1994) The prevalence of self-reported sleep disturbances in young adults **International Journal of Neuroscience**, Vol 79(1-2) pp 67-73
- Corsi, M. (1983) **Psicofisiología del sueño**, México Trillas
- Corsi, M. (1997) **Electrofisiología del sueño (1997) Simposio satélite "Fisiopatología del sueño"** INNN Comunicación personal
- Cullon, N. y Goddard, G. (1975) Kindling in the hipotalamus and transfer to the ipsilateral amygdala **Behavioral Biology** vol 18 pp 23-36.
- Daniel, W. (1995) **Bioestadística** México UTEHA.
- Dement, W. (1975) The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. **Journal of experimental Psychology**, (53) pp 339-346
- Dollinger, J., Molina, B. y Monteiro, J. (1996) Sleep and anxieties in Brazilian children The role of cultural and environmental factors in child sleep disturbance. **American Journal of Orthopsychiatry**; Vol 66(2) pp 252-261
- Drucker-Colin, R. (1997) Estado actual de la medicina del sueño Simposio satélite "Fisiopatología del sueño", INNN. Comunicación personal.
- Eastman, C., Liu, L. y Fogg, L. (1995) Circadian rhythm adaptation to stimulated night shift work Effect of nocturnal bright-light duration **Sleep** Vol 18 (6) pp. 399-407.
- Edinger, J. y Fins, A. (1995) The distribution and clinical significance of sleep time misperceptions among insomniacs **Sleep** Vol 18 (4) pp 232-239
- Engel, J. y Sharpless, N. (1977) Long-lasting depletion of dopamine in the rat amygdala induced by kindling stimulation **Brain Research** Vol 136 pp 381-386.

- Fernández-Guardiola, A. (1978) Mecanismos y funciones del sueño normal. **Medicina**, 1978 (58) pp 76-85.
- Fernández-Guardiola, A., Belsasso, G., Contreras, C., Calvo, J., Brailowski, S., Solis, H., Condés, M. (1974) Efectos del Doxepin sobre el sueño de pacientes insomnes. **Revista del Instituto Nacional de Neurología**, Vol. XIII (4) pp 5-11.
- Fernández-Guardiola, A., Condes-Lara, M., Jurado, J. y Calvo, J. (1980) Kindling as a tool for psychophysiological studies. **Brain and Behavior**, Vol 17 pp 517-524.
- Fernández-Guardiola, A., Jurado, J. y Calvo, J. (1981) Repetitive low intensity electrical stimulation of cats nonlimbic brain structures Dorsal Raphe Nucleus kindling. en Wada, J. (ed) **Kindling 2** USA Raven Press pp 123-135.
- Fernández-Guardiola, A., Mejía-Bejarano, C., Roldan, E., Berman, D. (1965) EEG and reaction time changes during intermittent sensory stimulation in humans. **Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos**, México 23 101-143.
- Fernández-Guardiola, A., Toro, A., Aquino-Cías, J. y Gumá, E. (1964) Evolution of chiasmatic talamic and cortical electrical responses during photic habituation. **Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos** (22) pp 39-69.
- Foley, D., Monjan, A., Brown, S., Simonsick, E., Wallace, R. y Blazer, D. (1995) Sleep complaints among elderly persons. An epidemiologic study of three communities. **Sleep**, Vol. 18 (6) pp 425-432.
- Folkard, S., Spelten, E., Totterdell, P., Barton, J. y Smith, L. (1995) The use of survey measures to assess circadian variation in alertness. **Sleep**, Vol. 18 (5) pp. 355-361.
- Forss, N.; Salmelin, R. & Hari, R. (1995) Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli. **Electroencephalography & Clinical Neurophysiology: Evoked Potentials** 1994 (Nov), Vol 92(6) pp.510-517.
- France, G. (1994) Handling parents' concerns regarding the behavioural treatment of infant sleep disturbance. **Behaviour Change**, Vol 11(2) pp. 101-109.
- Franz, B., Kupfer, D., Miewald, J., Jarrett, D. y Grochocinski, V. (1995) Growth hormone secretion timing in depression: clinical outcome comparisons. **Biological Psychiatry** Vol. 38 (11) pp 720-729.
- Fuch, A. y Ron, S. (1968) An analysis of rapid eye movements of sleep in monkey. **Electroencephalography and Clinical Neurophysiology**, (51) pp 244-253.
- Fytche, D., Guy, C. y Zeki, S. (1995) The parallel visual motion inputs into areas V1 and V5 of human cerebral cortex. **Brain**, vol. 118 (6) pp 1375-1394.

- Giannakodimos, S., Panayiotopoulos, C (1996) Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study *Epilepsia* Vol 37 (1) pp 36-44
- Goddard, G., McIntyre, D y Leech, C (1969) A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation *Experiments of Neurology* Vol 25 pp 295-330
- Grindel, O., Bragina, N., Voronina, I., Masherov, E., Koptelo, I., Voronov, V y Skoriatina, I (1995) Elektroentsefalograficheskie korreliaty narusheniya vysshikh korykovykh funktsii pri lokal'nykh porazheniakh gipotalamicheskoi oblasti [The electroencephalographic correlates of a disorder in higher cortical functions in local lesions of the hypothalamic area] *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* Vol 45 (6) pp 1101-1111
- Guevara, M., Zarabozo, D (1991) ANDEVA. Análisis estadístico {2}. Análisis de varianza. Facultad de Psicología Unidad de Cómputo, Informática e Instrumentación
- Guevara, M., Zarabozo, D (1991) NOPANDEV. Análisis estadístico {1}. Pruebas T y no paramétricas. Facultad de Psicología Unidad de Cómputo, Informática e Instrumentación.
- Haffmans, J., Hoencamp, E., Knegtering, H. y van Heycop Ten Ham (1994) Sleep disturbance in schizophrenia *British Journal of Psychiatry*; Vol 165(5) pp. 697-698.
- Haro, R (1990) Efectos de la ritanserina sobre el patrón de sueño en sujetos normales e insomnes. Tesis UNAM 1990. México el autor
- Haro, R. (1997) Alternativas para el tratamiento del insomnio. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN Comunicación personal
- Harrison, Y. y Horne, J. (1996) Long-term extensión to sleep-are we really chronically sleep deprived? *Psychophysiology* Vol. 33 (1) pp. 22-30
- Hartmann, E. (1983). Effects of l-tryptophan on sleepiness and on sleep. *Journal of Psychiatric Research*. Vol 17 (2) pp 107-113
- Hartmann, E. (1988) Sleep en Nicholi, A *The New Harvard Guide to Psychiatry*. USA The Belknap Press of Harvard University Press pp 152-205.
- Hernández-Sampieri, R., Fernández, C., Baptista, P (1991) *Metodología de la investigación*. México McGraw-Hill.
- Hernández-Peniche J., Ángulo, P., Aoki, M (1975) Epilepsia Fónica *Revista del Instituto Nacional de Neurología*. Vol IX (1-2) pp 29-34



- Hernandez-Peon, R (1960) Neurophysiological correlates of habituation and other manifestations of plastic inhibition (internal inhibition) The Moscow Colloquium on Electroencephalography of Higher Nervous Activity **Electroencephalographical Clinical & Neurophysiology Supplement**, Vol 13 pp 101-119
- Hernandez-Peón, R., Guzman, C., Alcaraz, M y Fernández-Guardiola, A (1958) Habituation in the visual pathway **Acta Neurológica Latinoamericana** vol 4 pp 121-127
- Hernández-Peón, R., Scherer, H y Jouvett, M (1956) Modification of electrical activity in coclear nucleus during "attention" in unanesthetical cats. **Science** (123) pp 331-332
- Hilera, J, Martínez, V (1995) **Redes neuronales artificiales** USA Addison-Wesley Iberoamericana
- Hill, P.(1994) Sleep disturbances in depression and anxiety Issues in childhood and adolescence **Journal of Psychosomatic Research**, Vol 38(Suppl 1) pp 61-67
- Hisamitsu, T., Fujishita, M., Asamoto, S., Nakamura, A. et al (1992) Serotonergic neurons in the brainstem modulate animal hypnosis. **Brain Research Bulletin**, Aug. Vol 29(2) pp 141-145
- Hoddes, E., Dement, W y Zarcone, V (1972) The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). **Psychophysiology**, Vol 9 (1) pp. 150
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H et al (1973) Quantification of sleepiness. A new approach. **Psychophysiology**, Vol. 10 pp 431-436
- Hong, C., Gillin, J., Dow, B., Wu, J y Buchsbaum, M (1995) Localized and lateralized cerebral glucose metabolism associates with eye movements during REM sleep and wakefulness. a positron emission tomography study. **Sleep**, Vol 18 (7) pp. 570-580
- Jacobs, B. (1987) Brain monoaminergic unit activity in behaving animals. en Epstein, A. y Morrison, A (eds ) **Progress in psychobiology and physiological psychology**. USA Academic Press
- Jagot, O (1983) **El insomnio vencido** México AGT Editor.
- Jones, B.(1989) Basic mechanism of sleep-wake states. en Kryger, M Roth, T y Dement, W (eds ) **Principles and practice of sleep medicine**. USA W B Saunders Company

- Jurado, J. (1983) Efectos de la estimulación eléctrica iterativa de baja intensidad (kindling) del núcleo raquí dorsal sobre la organización del sueño en el gato. Tesis UNAM 1983 México. El autor
- Katzung, B. (1984) *Farmacología básica y clínica*. México: El manual moderno
- Kronholm, E., Hyyppä, M., Alanen, E., Halonen, J. y Partinen, M. (1995) What does the Multiple Sleep Latency Test measure in a community sample? *Sleep* Vol 18 (10) pp 827-835
- Kugler, J. (1969) *La electroencefalografía en la clínica y en la práctica*. España: Alhambra
- Lilly, J. (1956) Efectos mentales de la reducción de los niveles ordinarios de estimulación física sobre personas sanas en Proshansky, (1978) *Psicología ambiental* México: Trillas Pp 292-299
- Linkowski, P., Van Cauter, E., Kerkhofs, M. y Mendlewicz J. (1994) Circadian hormonal profiles and sleep in affective disorders XIXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum Congress (1994, Washington, DC) *Neuropsychopharmacology*, Vol 10(3, Suppl Pt 1) pp 16S-21S
- Liu, J., Singh, H. y White, P. (1996) Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* Vol 84 (1) pp. 64-9
- Luce, G; Segal, J. (1971) *El insomnio* México: S XXI
- Lugaresi, E., Zucconi, M. y Bixler, E. (1987) Epidemiology of Sleep Disorders. *Psychiatric Annals* 1987. Vol 17 (7) pp 446-453.
- Leukel, F. (1986) *Introducción a la Psicología Fisiológica*. España: Herder.
- López, L. (1993). *Anatomía funcional del sistema nervioso*. México: Limusa
- Marsden, C., Beckett, S., Wilson, W., Bickerdike, M., Fink, H., Rex, A. y Cadogan, A. (1995) Serotonin involvement in animal models of anxiety and panic. en Takada A., Y Curzon, G. (eds) (1995) *Serotonin in the Central Nervous System and Periphery*. USA: Elsevier Science B. V. pp 135-143.
- Marini G; Giglio R; Macchi G; Mancia M (1995) Nucleus reticularis thalami and neocortical paroxysms in the rat. *Europe Journal of Neurosciences*. Nov 1 1995 vol 7 (11) pp 2301-2307
- Marshall, L., Molle, M., Schreiber, H., Fehm, H. (1994) Scalp recorded direct current potential shifts associated with the transition to sleep in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*. 1994 (Nov) Vol 91(5) pp 346-352

- Martinez, E., Flores, D., Alvarado, R. (1997) Frecuencia de insomnio en niño escolares. XII Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Cartel
- Meguro, K., Ueda, M., Kobayashi, I., Yamaguchi, S. et al (1995) Sleep disturbance in elderly patients with cognitive impairment, decreased daily activity and periventricular white matter lesions. **Sleep**, Vol 18(2) pp 109-114
- Mellinger, G., Balter, M. y Uhlenhuth, E. (1985) Insomnia and its treatment: prevalence and correlates. **Archive General of Psychiatry**, Vol 42 pp 225-232
- Mendelson, W., Wieingartner, H., Greenblatt D., Garnett, D. y Gillin, J. (1982) A clinical study of flurazepam. **Sleep**, Vol 5 (4) pp 350-360
- Mendelson, W. (1995a) Effects of flurazepam and zolpiden on the perception of sleep in normal volunteers. **Sleep** Vol 18 (2) pp 88-91
- Mendelson, W. (1995b) Effects of flurazepam and zolpiden on the perception of sleep in insomniacs. **Sleep** Vol 18 (2) pp 92-96
- Merchant-Nancy, H. y Drucker-Colin, R. (1992) Neurofisiología del sueño. **Psiquis**, Vol 1 (5) pp 2-7
- Merigan, W. & Maunsell, J. (1993) How parallel are the primate visual pathways? **Annual Review of Neuroscience**, 1993. Vol 16 pp 369-402.
- Miyashita, Y. (1993) Inferior temporal cortex: Where visual perception meets memory. **Annual Review of Neuroscience**, 1993. Vol 16 pp 245-263.
- Moore, R. y Lenn, N. (1972) A retinohypothalamic projection in the rat. **Journal Comp. Neurology**, (146) pp 1-14
- Morales, M. (1997). Higiene del sueño. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN. Comunicación personal
- Muzet, A., Johnson, L. y Spinweber, C. (1982) Benzodiazepine hypnotics increase heart rate during sleep. **Sleep** Vol 5 (3) pp 256-261
- Nakajima, S. y Shimamoto, M. (1993) Effects of prolonged hypnosis and autogenic training on biological rhythms. **Japanese Journal of Hypnosis**, 1993 Vol 38(2) pp 33-40.
- Neylan, C. (1995) Treatment of sleep disturbances in depressed patients. **Journal of Clinical Psychiatry**, Vol 56(Suppl 2) pp. 56-61

- Nuyama, Y., Satoh, N., Kutsuzawa, O., Hishikawa, Y (1996) Electrophysiological evidence suggesting that sensory stimuli of unknown origin induce spontaneous K-complexes. **Electroencephalography and clinical Neurophysiology**, 1996 Vol 98 pp 394-400
- NIMH (National Institute of Mental Health) 1984, Consensus Development Conference Drugs and Insomnia The use of medications to promote sleep **The Journal of the American Medical Association**, 1984 Vol 251 2410-2414
- Nishikawa, T y Scatton, B. (1995) GABAergic inhibition of ascending serotonergic neurons in rat brain en Takada, A y Curzon, G (eds )(1995) **Serotonin in the Central Nervous System and Periphery** USA Elsevier Science B V pp 153-158
- Nutt, D., Wilson, S y Coupland, N (1995) Use of selective serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic drugs in the biological dissection of affective disorders **International Clinical Psychopharmacology**; Vol 9 (Sup 4) pp 53-59
- Ohno, Y., Ishida, K., Ishibashi, T., Tanaka, H., Shimuzu, H y Nakamura, M (1995) Effects of tandospirone, aselective 5-HT 1A receptor agonist, on activities of the lateral septal nucleus neurons in cats en Takada, A y Curzon, G (eds )(1995) **Serotonin in the Central Nervous System and Periphery** USA Elsevier Science B V pp 159-165
- Ono, K., Baba, H., y Mori K, (1981) A new approach to the reactive after discharge in the development of kindling. **Int. Journal of Neuroscience**, Vol 12 pp 79-85
- Ono, K., Baba, H., Mori, K., y Sato, K (1981) EEG activities during kindling in frog. **Int. Journal of Neuroscience**, vol 11 pp 9-15
- Paiva, T, Martins, P, Batista, A., Esperanca, P et al (1994) Sleep disturbances in chronic headache patients: A comparison with healthy controls **Headache Quarterly**, Vol 5(2) pp 135-141.
- Pardey, J., Roberts, S., Tarassenko, L. y Stradling, J (1996) A new approach to the analysis of the human sleep/wakefulness continuum **Journal of Sleep Research**, Vol 5 (4) pp 201-210
- Pavlov, I. (1927) **Conditioned Reflexes**, 1a ed 1927, 22a Ed (1974) Londres: Oxford University Press
- Pavlov, I (1940) **El problema del sueño en Reflejos condicionados e inhibiciones**, Edición en España Edit. Planeta-De Agostini 1993

- Pressman, M., Spielman, A., Pollak, C. y Weitzman, E. (1982) Long-latency auditory evoked responses during sleep deprivation and in narcolepsy **Sleep**. Vol 5 pp. 147-156.
- Próspero, O. (1997) Neuroanatomía del sueño. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN Comunicación personal
- Quera-Salva, M., Orluc, A., Goldenberg, F y Guilleminault, C. (1991) Insomnia and use of hypnotics Study of a French population **Sleep** Vol 14 (5) pp 386-391
- Racine, R. (1972) Modifications of seizure activity by electrical stimulation: I After-discharge threshold **Electroencephalographic clinical and neurophysiology**. vol. 32 pp. 269-279
- Racine, R. (1972) Modifications of seizure activity by electrical stimulation: II Motor Seizure **Electroencephalographic clinical and neurophysiology**. vol 33 pp 143-156
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (eds) (1968) **A manual of standardized terminology: Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects**. USA. UCLA brain information service/Brain research institute
- Reinoso-Barbero F., de Andrés, I. (1995) Effects of opioid microinjections in the nucleus of the solitary tract on the sleep-wakefulness cycle states in cats. **Anesthesiology** Vol. 82 (1) pp 144-152
- Reite, M., Buysse, D., Reynolds, C. y Mendelson, W. (1995) The use of polysomnography in the evaluation of insomnia **Sleep** Vol. 18 (1) pp 58-70
- Rodríguez, A. y Alvarado, R. (1997) Características epidemiológicas de los trastornos del dormir en la ciudad de México. XII Reunión Anual de Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Cartel
- Roky, R., Obál, F., Valatx, J., Bredow, S., Fang, J., Pagano, L. y Krueger, J. (1995) Prolactin and Rapid Eye Movement Sleep Regulation **Sleep** Vol. 18 (7) pp. 536-542.
- Rosenstein, A. (1993) **Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM**. México. PLM.
- Rosenthal, L. (1997) Síndrome de apnea del sueño Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN Comunicación personal
- Roth, T., Roehrs, T y Vogel, G. (1995) Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo **Sleep**. Vol. 18 (4) pp. 246-251.

- Sangal, R., Sangal J (1995) P100 latency abnormal in sleep apnea with somnolence and idiopathic hypersomnia, but normal in narcolepsy. **Clinical Electroencephalography** Vol 26 (3) pp 146-153
- Sato, M., Tomoda, T., Hikasa, N y Otsuki, S (1980) Inhibition of amygdaloid kindling by chronic pretreatment with cocaine or metamphetamme. **Epilepsia** vol 21 pp 497-507
- Schmidt, R (1985) Integrative functions of the central nervous system. en Schmidt, R 1985 (eds) **Fundamentals of neurophysiology**. USA Springer-Verlag
- Sei, H., Kiuchi, T., Chang, H., Seno, H., Sano, A y Morita, Y (1994) Response of the sleep-wake rhythm to an 8-hour advance of the light-dark cycle in the rat. **Chronobiol Int.** Vol 11 (5) pp 293-300
- Sousa-Pinto, A (1970) Electron microscopic observations on the possible retinohypotalamic projection in the rat. **Exp. Brain Research**. Vol 11 pp 528-538
- Sousa-Pinto, A y Castro, J (1970) Light microscopic observations on the possible retinohypotalamic projection in the rat. **Exp. Brain Research**. Vol 11 pp 515-527
- Spiegel, K., Luthringer, R., Follenius, M., Schaltenbrand, N., Macher, J., Muzet, A. y Brandenberg, G. (1995) Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. **Sleep**. Vol 18 (7) pp 543-548.
- Stanton, H. (1989) Hypnotic relaxation and the reduction of sleep onset insomnia. Special Issue: Biofeedback and diagnostic techniques. **International Journal of Psychosomatics**. Vol 36(1-4) pp. 64-68
- Sterman, M., Symusiak, R., McGinty, D. (1990) Integrative functions of basal forebrain area in sleep regulation. en Mancia, M y Mariani, G (eds) **The diencephalon and sleep**. USA: Raven Press.
- Stevens, J y Livermore, A. (1978) Kindling of the mesolimbic dopamine system: animal model of psychosis. **Neurology**. Vol 28 pp 36-46
- Schwartz, M. (1978) **Physiological Psychology**. USA Prentice-Hall
- Szymusiak, R. (1995) Magnocellular Nuclei of the basal forebrain: Substrates of sleep and arousal regulation. **Sleep** vol. 18 (6) pp 478-500.

- Tada, K., Ueda, N., Kasano, K., Kojima, T. y Ishikawa, K. (1995) Single-unit response of hippocampal CA1 pyramidal neurones to 5-HT<sub>1A</sub> agonist drug administration in unanesthetized, unrestrained rats. en Takada, A. y Cutzon, G. (eds) (1995) **Serotonin in the Central Nervous System and Periphery**, USA Elsevier Science B. V. pp 145-151.
- Tanaka, K. (1996) Inferotemporal cortex and object vision. **Annual Review of Neuroscience**, 1993. Vol 19 pp. 109-139.
- Terman, M. (1989) Light Therapy. en Kravger, M., Roth, T. y Dement, W. (eds) **Principles and practice of sleep medicine**. USA W B Saunders Company.
- Uchida S, Okudaira N, Nishihara K, Iguchi Y (1996) Flunitrazepam effects on human sleep EEG spectra. Differences in NREM, REM and individual responses. **Life Science**, 1996 vol 58(10) p 199-205.
- Uriarte, V. (1997) **Psicofarmacología**. México Trillas.
- Van den Hoofdakker, R. (1994) Chronobiological theories of nonseasonal affective disorders and their implications for treatment. **Journal of Biological Rhythms**, Vol 9(2) pp 157-183.
- Velasco, M. (1969) Los estados de coma. **Revista del Instituto Nacional de Neurología**, Vol III (2) pp 31-36.
- Velázquez, J. (1997) Neurofisiología del sueño. Simposio satélite "Fisiopatología del sueño" INNN. Comunicación personal.
- Vindrola, O., Briones, R., Asai, M., Fernández-Guardiola, A. (1981 a) Amygdaloid kindling enhances the enkephalin content in the rat brain. **Neuroscience Letters**, Vol 21 pp 39-43.
- Vindrola, O., Briones, R., Asai, M., Fernández-Guardiola, A. (1981 b) Brain contents of LEU5- and MET5- enkephalin changes independently during the development of kindling in the rat. **Neuroscience Letters**, Vol 26 pp 125-130.
- Vindrola, O., Asai, M., Zubieta, M. y Linares, G. (1983) Brain content of immunoreactive (LEU5) enkephalin and (MET5) enkephalin after pentylenetetrazol-induced convulsions. **Europe Journal of Pharmacology**, Vol 90 pp 85-89.
- Wada, J. y Sato, M. (1974) Generalized convulsive seizure induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. Correlative electrographic and behavioral features. **Neurology**, Vol 24 pp 565-574.

- Wada, J y Sato, M (1975) The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats. **Epilepsia**, Vol 9 (3) pp 43-57
- Wagner, D., Weitzman, E. Sleep endocrinology. **Advances in Psychoneuroendocrinology**, Vol 3 pp 233-250
- Weibel, M., Follenius, M., Spiegel, K., Ehrhart, J y Brandenberg, G (1995) Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. **Sleep**, Vol 18 (7) pp 549-556
- Weitzman E y Pollak, C (1982) Effects of flurazepam on sleep and growth hormone release during sleep in healthy subjects. **Sleep**, Vol 5 (4) pp 343-349
- Wetter, D y Young, T (1994) The relation between cigarette smoking and sleep disturbances. **Preventive Medicine An International Journal Devoted to Practice and Theory**, Vol 23(3) pp 328-334
- White, A., Handler, P., Smith, E., Hill, R., Lehman, I (1978) **Principles of biochemistry** USA McGraw-Hill
- Wilens, T., Biederman, J y Spencer, J (1994) Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Vol 33(3) pp 424-426
- Wright, K., Badia, P y Wauquier, A (1995) Topographical and temporal patterns of brain activity during the transition from wakefulness to sleep. **Sleep**, Vol 18 (10) pp 880-889
- Zarcone, V. y Benson, K (1995) Middle ear muscle activity (MEMA) in schizophrenia using a noninvasive technique. **Sleep**, Vol 18(4) pp 266-271
- Zorick, F. (1989) Insomnia. en Kryger, M., Roth, T y Dement, W. (eds) **Principles and practice of sleep medicine**. USA: WB Saunders Company.