

249
2es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

ORGANIZACION DEL SUEÑO EN PACIENTES
CON SINDROME DE RETT ESTUDIO
POLISOMNOGRAFICO

T E S I S

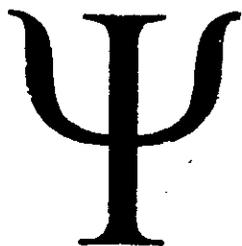
PARA OBTENER EL GRADO DE:

LICENCIATURA EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A :

MARIA DEL CARMEN RUBIO OSORNIO

DIRECTOR DE TESIS: DR. REYES HARO VALENCIA
CODIRECTOR DR. HECTOR LARA TAPIA



MEXICO, D. F.

264952

1998

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.

**Universidad Nacional
Autónoma de
México
Facultad de Psicología**

**Organización del sueño en pacientes con
Síndrome de Rett
Estudio polisomnográfico**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
LICENCIATURA
EN PSICOLOGÍA**

Presenta:

María del Carmen Rubio Osornio

DIRECTOR DE TESIS:

DR. REYES HARO VALENCIA

CODIRECTOR DR. HÉCTOR LARA TAPIA

México, D.F. 1998

ÍNDICE.

RESUMEN.

1. JUSTIFICACIÓN.	5
2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. SUEÑO.	7
4.1 vigilia	8
4.2 fase 1	8
4.3 fase 2	8
4.4 fase 3	9
4.5 fase 4	9
4.6 fase MOR	10
4.7 ontogenia del sueño	11
4.8 sueño en el nacimiento	12
4.9 sueño durante el primer año	13
4.10 sueño en la infancia temprana	15
4.11 sueño en la infancia media	16
4.12 anatomía del sueño	17
4.13 neuroquímica del ciclo sueño y vigilia	18
5. TRASTORNOS DEL SUEÑO.	20
5.1 disomnias	22
5.2 parasomnias	24
5.3 desordenes del sueño medico/psiquiátricos	25
5.4 desordenes del sueño propuestos	25

6. SÍNDROME DE RETT.	25
6.1 antecedentes	25
6.2 clasificación	26
6.3 genética	27
6.4 diagnostico diferencial	28
6.7 neuroanatomía	29
6.8 bioquímica	30
6.9 otras características	31
7. SUEÑO Y SÍNDROME DE RETT.	33
8. MÉTODO.	35
8.1 hipótesis	35
8.2 variable independiente	35
8.3 variable dependiente	35
8.4 sujetos	35
8.5 criterios de exclusión	36
8.6 diseño	36
8.7 instrumentos y materiales	36
8.8 procedimiento	37
8.9 polisomnografía	38
9. RESULTADOS.	40
10. CONCLUSIONES.	41
11 GRÁFICAS.	
12. DISCUSIÓN.	44
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	51

RESUMEN.

El objetivo de este trabajo fue establecer las diferencias que existen en los patrones del ciclo sueño-vigilia en niñas con síndrome de Rett de entre 5 y 10 años y niñas normales con el mismo rango de edad. Todas las niñas fueron sometidas a una noche de habituación a las condiciones de estudio, a un registro polisomnográfico nocturno y a una prueba de latencias múltiples del sueño a la mañana siguiente.

Se encontraron alteraciones significativas en el tiempo total de sueño y en algunos índices de inicio y continuidad del sueño en las pacientes con dicho síndrome.

La latencia de sueño, la duración de la vigilia total e intrarregistro, así como el número de despertares están disminuidos en las pacientes con síndrome de Rett. También, este grupo presentó un índice de apnea obstructiva de severidad leve e hipersomnia diurna, además de disminución del sueño de ondas lentas, el resto de las fases de sueño no se encontró cambios entre los grupos. La actividad electroencefalográfica mostró, anomalías encontrando generalmente sobrepuestas a la actividad de fondo ondas del tipo lento generalizadas, complejos punta onda lenta y puntas de alto voltaje también generalizadas en el grupo de niñas con síndrome de Rett.

Los resultados del presente estudio permiten conocer que el ciclo sueño -vigilia se encuentra afectado en gran medida en las pacientes que padecen el síndrome de Rett, debido probablemente al deterioro y alteración que sufren las estructuras del SN en las enfermedades neurodegenerativas como es el caso de este síndrome.

JUSTIFICACIÓN.

Los estudios polisomnográficos realizados hasta el momento en pacientes con síndrome de Rett, no presentan uniformidad en sus muestras con respecto a los rangos de edad y el grado de evolución del padecimiento. Se han estudiado sujetos de diferentes edades que no han sido correctamente pareadas con los sujetos control. Esta disparidad puede hacerse evidente si tomamos en cuenta que la actividad electroencefalográfica epileptiforme disminuye después de transcurridos los primeros diez años de edad (Verma, 1986; Trauner y Haas, 1987). Por lo tanto, es difícil hacer generalizaciones si se incluyen pacientes en diferentes momentos del desarrollo, ya que las características del patrón de sueño cambian en función de la edad. Así, las características del sueño en niños son diferentes de las de los adolescentes o las de los adultos. Por ello, es necesario la realización de este tipo de estudios, los cuales serán más confiables si se toman criterios uniformes y variables controladas, con el propósito final de mejorar la calidad de vida del paciente, así como la de sus familiares en base a los resultados obtenidos en los registros polisomnográficos de esta investigación sistemática como es el caso de la presente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que los estudios llevados a cabo en pacientes con síndrome de Rett han incluido diferentes grados de evolución en distintos momentos del desarrollo o han consistido sólo en reportes de caso, resulta necesario estudiar adecuadamente las características del patrón de sueño-vigilia y muy especialmente la organización del patrón de sueño de este padecimiento, tomando en cuenta las diferentes etapas del mismo, así como el nivel de desarrollo en el que se encuentran las pacientes.

JUSTIFICACIÓN.

Los estudios polisomnográficos realizados hasta el momento en pacientes con síndrome de Rett, no presentan uniformidad en sus muestras con respecto a los rangos de edad y el grado de evolución del padecimiento. Se han estudiado sujetos de diferentes edades que no han sido correctamente pareadas con los sujetos control. Esta disparidad puede hacerse evidente si tomamos en cuenta que la actividad electroencefalográfica epileptiforme disminuye después de transcurridos los primeros diez años de edad (Verma, 1986; Trauner y Haas, 1987). Por lo tanto, es difícil hacer generalizaciones si se incluyen pacientes en diferentes momentos del desarrollo, ya que las características del patrón de sueño cambian en función de la edad. Así, las características del sueño en niños son diferentes de las de los adolescentes o las de los adultos. Por ello, es necesario la realización de este tipo de estudios, los cuales serán más confiables si se toman criterios uniformes y variables controladas, con el propósito final de mejorar la calidad de vida del paciente, así como la de sus familiares en base a los resultados obtenidos en los registros polisomnográficos de esta investigación sistemática como es el caso de la presente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Debido a que los estudios llevados a cabo en pacientes con síndrome de Rett han incluido diferentes grados de evolución en distintos momentos del desarrollo o han consistido sólo en reportes de caso, resulta necesario estudiar adecuadamente las características del patrón de sueño-vigilia y muy especialmente la organización del patrón de sueño de este padecimiento, tomando en cuenta las diferentes etapas del mismo, así como el nivel de desarrollo en el que se encuentran las pacientes.

Por lo anterior la presente investigación pretende establecer las diferencias que existen en los registros polisomnográficos y los patrones del ciclo sueño-vigilia de 10 pacientes diagnosticadas con síndrome de Rett y 10 niñas control sin patología alguna.

INTRODUCCIÓN.

Desde la antigüedad el hombre ha estudiado las enfermedades mentales. Diversos estudios han permitido saber que desde hace mucho tiempo se practicaba la trepanación o actos de hechicería como intentos terapéuticos para sanar enfermedades o lesiones en la cabeza, con el fin de que los pacientes pudieran recuperar su salud mental.

La enfermedad crónica, como es el caso del síndrome de Rett obliga a una modificación del modo de vida del paciente y de su familia. Esta es una buena razón que debe involucrar a tanta gente como sea necesario del área de la salud y otras áreas para conjuntar esfuerzos y poder explicar este tipo de padecimientos de manera objetiva, saber en qué consisten, qué los ocasiona y qué se debe hacer para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

El Síndrome de Rett es un trastorno neurodegenerativo incapacitante que ha sido poco estudiado, probablemente por su reciente descripción.

El presente trabajo intenta hacer una aportación que permita conocer en qué proporción los patrones de sueño de pacientes con Síndrome de Rett difieren de los de la normalidad, con el fin de conocer a través de la organización del sueño el grado de deterioro del sistema nervioso central (SNC) en estos pacientes.

Por lo anterior la presente investigación pretende establecer las diferencias que existen en los registros polisomnográficos y los patrones del ciclo sueño-vigilia de 10 pacientes diagnosticadas con síndrome de Rett y 10 niñas control sin patología alguna.

INTRODUCCIÓN.

Desde la antigüedad el hombre ha estudiado las enfermedades mentales. Diversos estudios han permitido saber que desde hace mucho tiempo se practicaba la trepanación o actos de hechicería como intentos terapéuticos para sanar enfermedades o lesiones en la cabeza, con el fin de que los pacientes pudieran recuperar su salud mental.

La enfermedad crónica, como es el caso del síndrome de Rett obliga a una modificación del modo de vida del paciente y de su familia. Esta es una buena razón que debe involucrar a tanta gente como sea necesario del área de la salud y otras áreas para conjuntar esfuerzos y poder explicar este tipo de padecimientos de manera objetiva, saber en qué consisten, qué los ocasiona y qué se debe hacer para mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus familias.

El Síndrome de Rett es un trastorno neurodegenerativo incapacitante que ha sido poco estudiado, probablemente por su reciente descripción.

El presente trabajo intenta hacer una aportación que permita conocer en qué proporción los patrones de sueño de pacientes con Síndrome de Rett difieren de los de la normalidad, con el fin de conocer a través de la organización del sueño el grado de deterioro del sistema nervioso central (SNC) en estos pacientes.

EL SUEÑO.

El sueño es una necesidad humana fundamental, sin embargo, aún no se comprende exactamente en qué sentido es benéfico, ni por que algunos individuos duermen muy poco sin sufrir alteraciones, no obstante que los organismos en general requieren descansos periódicos para funcionar con eficacia. Se ha sugerido que quizá soñar sea necesario para permitir que el cerebro analice información recogida durante las horas de vigilia y facilite el desarrollo del SNC en las primeras etapas de la ontogenia.

Desde hace varios años se conocen las características electrofisiológicas de la vigilia y de las diferentes etapas del sueño, (fases 1,2,3,4,y MOR) así como la duración normal de cada una de éstas en diferentes momentos del desarrollo humano.

En condiciones normales cuando un sujeto se dispone a dormir, la actividad eléctrica de su cerebro, de sus ojos y de sus músculos cambia al pasar del estado de vigilia al de sueño. Dichos cambios no son constantes toda la noche, sino que a lo largo de ella, la fisiología se modifica varias veces. Los cambios observados son tan claros que han permitido clasificar varias fases de sueño (Prieto Huesca, 1991).

En la actualidad es necesario incluir el monitoreo de otros parámetros, además del EEG para poder establecer diagnósticos precisos de los diferentes trastornos del sueño. Entre éstos se encuentra el monitoreo de las extremidades, la actividad respiratoria y la frecuencia cardiaca.

A continuación se describen las características de la vigilia y de las diferentes fases de sueño.

Vigilia.

En este estado, el registro electroencefalográfico está desincronizado, de tal modo que se observan pocas ondas cerebrales rítmicas y regulares. El registro electroencefalográfico, consta de una frecuencia de 8 a 12 cps conocida como ritmo alfa, se presenta también otra actividad llamada ritmo beta con Frecuencias superiores a los 14 ciclos por segundo. Cuando el sujeto está despierto en estado de reposo y con los ojos cerrados, predomina el ritmo alfa en regiones occipitales y se presentan movimientos acompañados de un aumento en el tono muscular, movimientos oculares y parpadeos.

FASE I.

Se considera como la transición de la vigilia al sueño, el sujeto generalmente está en reposo, relajado y tranquilo. Esta fase se compone principalmente de los ritmos alfa y theta, este último se presenta con una frecuencia de 3 a 7 cps. Conforme pasa el tiempo, la frecuencia y regularidad del ritmo alfa disminuye y alterna con el ritmo theta, desaparecen los parpadeos y aparecen movimientos oculares lentos. El tono muscular se estabiliza y comienza a disminuir. Esta fase corresponde a la somnolencia y se mantiene cierto contacto con la realidad (Prieto Huesca, 1991). Tiene una duración promedio del 5% total de sueño en niños en la infancia temprana.

FASE 2.

La fase 2 se caracteriza por la presencia de husos del sueño, que son frecuencias de entre 12 y 14 ciclos por segundo con amplitud creciente y con una duración mínima de 5 segundos y generalmente están formados por 6 o 7 ondas. Estos ocurren Primero cerca del vértex, principalmente sobre las regiones centrales, frontales y parietales. También son característicos de esta fase los complejos K que consisten en ondas de alto voltaje, formadas por un componente negativo seguido de un componente positivo. Desaparecen los movimientos oculares lentos y el tono

muscular sigue disminuyendo (Buela-Casal y col., 1990). Esta es la fase de mayor duración. En niños se presenta durante el 40% de la noche.

FASE 3.

La fase 3 difiere cuantitativamente de la fase 2 del sueño. Se caracteriza principalmente por la actividad de fondo de la fase 2 con incremento de amplitud en zonas anteriores. La actividad delta, con una amplitud de 75 mV o más y una frecuencia de .5 a 3 Hz constituye del 20 al 50% de una época de registro en esta fase. Se encuentra entremezclada una actividad de 4 a 8 Hz de bajo voltaje. Pueden aparecer husos de sueño y complejos K. El tono muscular permanece normal o ligeramente reducido. Subsecuentemente se observa que los husos son menos frecuentes y que en su lugar empiezan a predominar las ondas lentas (Prieto Huesca, en J.G. Ninomiya 1991). Usualmente comprende el 10% del tiempo total del sueño en niños en edad escolar.

FASE 4.

La fase 4 es similar a la 3 y ocurre cuando el 50 % o más de una época del registro está compuesto de actividad delta en todas las regiones del electroencefalograma.

La actividad delta predomina en el registro electroencefalográfico en un 70 %. Este periodo de ondas de baja frecuencia y gran amplitud, esta fase que en conjunto con la fase 3 también es denominado etapa de sueño de ondas lentas (SOL) ó sueño delta (Prieto Huesca, 1991).

No existen movimientos oculares rápidos ni husos de sueño. El tono muscular está disminuido en relación con las fases anteriores (Buela-Casal, 1990). Se presenta relajación muscular notoria (Prieto Huesca, 1991). La fase 4 de sueño usualmente representa en niños de entre 5 y 10 años de edad el 20% del tiempo total de sueño (ASDA, 1990).

FASE DE MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS (MOR).

La fase MOR es cualitativa y cuantitativamente diferente al sueño No-MOR el cual está constituido por las fases previamente descritas. Ha recibido numerosas denominaciones: sueño MOR (traducción castellana de REM), sueño paradójico, sueño romboencefálico, sueño desincronizado, sueño de ondas rápidas, entre otras (Buena-Casal y col. 1990).

El sueño MOR se caracteriza por frecuencias EEG mezcladas de bajo voltaje (Lesch y Spire, 1990; Rechtschaffen y Kales, 1968), principalmente en el rango de actividad theta y con paroxismos ocasionales de alfa enlentecido. Se presentan también ondas dientes de sierra, de 2 a 6 Hz con amplitud de 40-100 mv, las cuales pueden aparecer alrededor de la zona del vértex (Lesch y Spire, 1990) con paroxismos de movimientos oculares rápidos (Buena Casal y col.1990).

La actividad EEG es de bajo voltaje con frecuencias entremezcladas similares a las presentadas en la fase 1 con ausencia de complejos K y husos de sueño. El ritmo alfa es más prominente durante esta fase que en la anterior. En el electrooculograma aparecen los movimientos oculares rápidos, mientras que en el electromiograma se detecta atonía muscular (Buena-Casal y col., 1990).

ONTOGENIA DEL SUEÑO.

Los patrones de sueño cambian en función de la edad de los sujetos. La ontogenia del sueño se refiere a los cambios en el dormir que se presentan a través del desarrollo (Weeb, 1990).

En el sueño de neonatos se han descrito al menos dos fases debido a que los ritmos descritos anteriormente aún no se encuentran claramente definidos: el sueño activo y el pasivo. El sueño pasivo se caracteriza por un patrón de ondas lentas de gran amplitud con ritmos rápidos sobrepuestos. Esta fase de

sueño corresponde al SOL en etapas más avanzadas del desarrollo. El sueño activo muestra una actividad EEG de baja amplitud, rítmica o semirítmica con frecuencia de 4 a 10 cps. Durante el sueño activo la respiración se acelera y es irregular, además, el niño tiene movimientos corporales y faciales, esta fase equivale al sueño MOR descrito en otras etapas de la ontogenia del sueño. Algunos investigadores agregan que existe una fase de transición entre el sueño activo y el pasivo, a la cual han llamado sueño ambiguo o inespecífico. Durante esta fase los movimientos oculares comienzan a enlentecerse y cesan gradualmente, los movimientos corporales desaparecen y la respiración se normaliza (Cooper, 1994).

En neonatos se ha descrito que el tiempo total de sueño muestra un declive lineal asociado con el avance de la edad (Webb, 1990). Esta aseveración es confirmada por Gesell (citado en Debré y Doumic, 1980) quien señala que el sueño activo decrementa rápidamente durante los primeros seis meses y el sueño pasivo permanece estable durante la infancia. Al final del primer año de vida el tiempo total de sueño disminuye a 12 horas (Cooper, 1994).

La aparición temporal de las fases de sueño también presenta cambios asociados al desarrollo. Al momento del nacimiento no hay una distribución sistemática de ambas fases, pero a partir del primer año de vida el sueño pasivo comienza a aparecer durante la primera parte de la noche, mientras que el sueño activo tiende a acumularse predominantemente al final de está (Cooper, 1994).

El recién nacido duerme aproximadamente de 16 a 18 horas de las cuales la mitad es sueño MOR y el resto es sueño NO-MOR (Hobson, 1989), presentando más de un periodo de sueño durante el día (Webb, 1990), es decir, el sueño muestra un ritmo infradiano. Después de los 90 días de nacido, el niño comienza a dormir toda la noche manteniéndose despierto durante el día, disminuyen los despertares nocturnos, duerme cerca de 12 horas diarias y comienza a aparecer el ciclo circadiano de sueño-vigilia (Debré y Doumic, 1980).

A diferencia del adulto, el neonato comienza a dormir en fase MOR, presenta ciclos de sueño de 47 a 60 minutos de duración (Cooper, 1994) y un incremento en la actividad muscular reflejada en gesticulaciones y movimientos de todo el cuerpo (Hobson, 1989). A los tres meses de edad aparecen generalmente los husos de sueño (Ellingson, 1981) la actividad delta incrementa significativamente dentro de las épocas de sueño lento. De este modo, entre los dos y tres meses el niño muestra patrones de Actividad delta similares a los que se han descrito para edades posteriores (Schetchman, Harper y Harper, 1994).

Entre los cinco y doce años el tiempo de sueño declina ligeramente para ubicarse en un promedio de 8.5 y 10.5 horas respectivamente, desapareciendo las siestas (Hobson, 1989 y Weeb, 1990). En el sueño profundo, compuesto por las fases 3 y 4 la actividad es de alto voltaje e irregular y en la fase MOR hay actividad de 2 a 5 cps, aunque con el tiempo llega a ser más sincronizada (Lesch y Spire, 1990, Coble y Cols1987).

Las siestas características de la primera infancia, suelen desaparecer a partir de los cinco años, porque con la madurez, la presencia de éstas parecen estar principalmente determinada por factores sociales, presentes en algunas culturas y ausentes en ambientes industriales y con climas nórdicos (Webb, 1990). Es decir, el sueño polifásico reaparece debido al clima, a la libertad de restricciones y al incremento en las presiones sociales y de estudio, por lo que la demanda de sueño no se cumple durante el periodo nocturno. Las siestas reaparecen como consecuencia de sueño nocturno insuficiente o fragmentado.

Por mucho tiempo se sostuvo que la ontogenia o desarrollo individual, recapitula a la filogenia o desarrollo evolutivo. Si ese fuera el caso, entonces podríamos predecir, en vista del panorama evolutivo, que el sueño de ondas lentas debería aparecer antes en el desarrollo humano que el sueño MOR. Pero los hechos se contraponen a esta predicción. El sueño MOR es el

primer estado reconocido del sueño, mientras que el sueño NO-MOR se desarrolló mucho después (Ayala, 1997).

Estos sorprendentes descubrimientos son mejor explicados por el hecho de que las estructuras del cerebro se desarrollan en intervalos diferentes. Las estructuras que regulan el sueño MOR maduran tempranamente en la vida intrauterina, mientras que los sistemas necesarios para el sueño NO-MOR maduran solo después del nacimiento. Los cambios correspondientes en nuestro cerebro y las capacidades de sueño señalan que éste es coordinador y a su vez facilitador del correcto funcionamiento y desarrollo del cerebro (Ayala, 1997)

EL SUEÑO EN EL NACIMIENTO.

Las proporciones del día dedicadas al sueño MOR, NO-MOR y vigilia varían a lo largo de la vida. El infante humano duerme de 16 a 18 horas por día y la mitad de este período es sueño MOR. En la adolescencia, 12 a 15 años después, el individuo dormirá un promedio de 8 horas, y sólo una cuarta parte de este sueño será fase MOR. Por lo tanto, en términos absolutos, el humano en la infancia tendrá más de cuatro veces sueño MOR que en la adolescencia. La explicación de esta diferencia es que la disminución de sueño MOR es el resultado de la madurez del cerebro por lo tanto es mayor en la infancia debido a que favorece el desarrollo del cerebro (Hobson, 1989).

En un infante recién nacido, la mitad de las 16 horas de sueño semejan al sueño NO-MOR de un adulto, por el hecho de que el primero muestra una menor actividad motora. Pero los patrones del EEG no revelan su complejidad eléctrica total, con usos de sueño y ondas delta hasta después, cuando presumiblemente la reorganización de la corteza cerebral en los primeros meses de vida ha hecho posible esta complejidad.

No sólo los recién nacidos tienen más sueño MOR que los adultos, sino que además las manifestaciones del comportamiento

son distintas. Probablemente debido a que los sistemas inhibitorios del cerebro se encuentran relativamente inmaduros.

Los infantes muestran actividad muscular mucho más marcada en el sueño MOR de la que presentarán después (Hobson 1989).

El comportamiento motor que se puede ver en el sueño MOR en los recién nacidos tiene importantes implicaciones para el entendimiento de las funciones del sueño. Parece claro el hecho de que a temprana edad en la vida, el cerebro alcanza un grado de Organización tal que es capaz de generar comportamientos motores elaborados. Un comportamiento motor, por lo tanto, parece ser posible mucho antes de ser comandado conscientemente. La activación cerebral del sueño MOR contribuye al desarrollo y mantenimiento de nuestras capacidades sensoriomotoras.

SUEÑO DURANTE EL PRIMER AÑO.

A pesar de que los infantes tienen una capacidad innata para concentrar el sueño a una parte del día, ésta debe ser desarrollada en las semanas siguientes al nacimiento. El mantenimiento de este ritmo se vuelve una tarea mayor para la madre y el infante durante los tres primeros meses de vida. Satisfactoriamente cubierta, permite a ambos pasar la mayor parte de la noche en dormir y así poder concentrarse más en los periodos de actividad en el día (Ayala,1997).

Este proceso es apoyado por la tendencia incrementada del infante de consolidar varios ciclos MOR/ NO-MOR en periodos más largos de sueño. Los patrones del recién nacido se caracterizan como series de episodios de sueño interrumpidos por despertares, gradualmente hay un cambio a un patrón policíclico, en el cual el sueño que dura entre 5 a 6 horas, se presenta varias veces durante el día y la noche. A los 3 ó 4 meses el infante puede dormir de 8 a 9 horas en la noche y puede tomar siestas en periodos predecibles durante el día. Conforme el sueño del infante se vuelve más regular, los despertares se consolidan También. El

tiempo de vigilia, tan sólo de 1 ó 2 horas al nacer, se incrementa a 2 ó 3 horas para el final de la primera semana y de 3 a 4 horas al final del primer mes (Hobson, 1989).

Conforme la estructura cíclica del sueño se establece, la proporción de cada ciclo dedicado al sueño MOR disminuye, descendiendo de un 50 por ciento a los 3 meses a un 33 por ciento a los 8 meses, mientras que la proporción dedicada al sueño no MOR se incrementa en proporción directa.

SUEÑO DESPUÉS DEL NACIMIENTO.

Dentro del primer al tercer mes de edad las células de la corteza se interconectan ampliamente y las conexiones hacia y desde el tálamo quedan establecidas. Son estos cambios los que hacen posible el desarrollo de los husos de sueño del EEG y de las ondas lentas del sueño NO-MOR. El sueño MOR depende de la actividad de las neuronas reticulares en el puente y éstas se encuentran relativamente maduras en el nacimiento (Hobson,1989).

El tallo cerebral mientras tanto, no ha completado su propio desarrollo. Las neuronas en los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico aún deben establecer contactos locales en el tallo cerebral y remotamente en la corteza. Una función de los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico es la inhibición. Los niveles decrecientes de sueño MOR durante el primer año son en parte el resultado de un incremento en el control inhibitorio aminérgico. También se sabe que durante el mismo periodo, las neuronas se vuelven menos sensibles a la acetilcolina, el neurotransmisor que aumenta el sueño MOR. Así pues, los cambios complementarios en ambos sistemas de neurotransmisores llevan a la disminución de la cantidad de sueño MOR (Schetchman, Harper y Harper 1994).

SUEÑO EN LA INFANCIA TEMPRANA (1 A 5 AÑOS).

Al alcanzar los 5 años de edad, el patrón policíclico de los primeros años ha sido abandonado por completo a cambio de uno diurno. El niño rara vez duerme más de 10 ó 12 horas en la noche y cualquier requerimiento de sueño en el día es cubierto por una pequeña siesta, la cual evita el sentimiento de irritabilidad y disfunción en el que el niño caería alrededor de la 4:00 a 6:00 p.m. (Hobson, 1989).

En la niñez el cerebro continúa su desarrollo, pero cuenta ya con un amplio rango de dinamismos en el EEG, como se evidencia por el rápido descenso a través de las etapas 1 a 3 y hasta la profunda etapa 4 de sueño que la mayoría de los niños experimenta en los primeros ciclos de la noche. Tan profundos son que puede resultar difícil para ellos responder a señales internas, como lo puede ser una vejiga llena o la solicitud de los padres para despertarse. El proceso para levantarse es difícil, porque las disociaciones entre las funciones motoras, sensoriales y cognoscitivas del cerebro pueden ocurrir dando origen a muchas de las parasomnias que típicamente se manifiestan en esta edad. Es decir, el niño puede responder, pero no forzosamente estar despierto (Weeb, 1990).

SUEÑO EN LA INFANCIA MEDIA (5 A 12 AÑOS).

Durante los años de educación primaria, los niños experimentan una disminución relativa en la cantidad de sueño. El sueño nocturno decae de unas 10.5 a 8.5 horas y las siestas son abandonadas. A pesar de que los niños siguen patrones de sueño similares a los de los adultos, su cerebro no ha madurado completamente. El aprendizaje social y la agudización de las habilidades sensoriomotoras que acompañan a su formación escolar son procesos que consumen mucho tiempo (Debre y Domonic, 1980).

Los niños de esta edad duermen profundamente, en especial en la primera mitad de la noche, indicando que los sistemas

talamocorticales están madurando. Estos sistemas, que consisten en conexiones entre el tálamo y la corteza, generan los husos de la etapa 2 de sueño y las ondas lentas de alto voltaje de las etapas 3 y 4. Los episodios de caminar y hablar dormidos, así como el rechinar los dientes que pueden detectarse en esta edad generalmente ocurren durante la etapa 4 de sueño (Lesch y Spire, 1990).

ANATOMÍA DEL SUEÑO.

Son numerosas las áreas neuroanatómicas para el control de la vigilia y el sueño. Se ha demostrado que el estado de vigilia está dado por la actuación de la formación reticular (Buela Casals 1990).

Los usos de sueño característicos de las fases 2 y 3, son generados por los núcleos inespecíficos del tálamo, ya que la estimulación de éstos da como resultado una actividad cortical muy semejante a la registrada en estas etapas de sueño (Ninomiya 1991).

La estimulación eléctrica del de la porción caudal del tallo cerebral produce un trazo electroencefalográfico de sueño característico por las ondas de gran amplitud y baja frecuencia, típico del sueño de ondas lentas, aunque se ha propuesto como verdaderos responsables del sueño de ondas lentas a los núcleos del raphé con la participación de la corteza cerebral (Ninomiya, 1991).

Existen diferentes áreas del SNC que se han relacionado con la regulación del sueño paradójico. Hay evidencia de que la integridad funcional y anatómica de la formación reticular pontina es fundamental para su desarrollo. Los núcleos reticularis pontis caudalis y reticularis pontis oralis participan de manera muy importante, ya que la lesión de ellos anula esta etapa de sueño sin afectar las otras (Cooper, 1994).

Algunos de los fenómenos que suceden durante el sueño MOR dependen de los núcleos vestibulares. Los movimientos oculares rápidos parecen efectuarse por vía de un circuito localizado a nivel de los colículos superiores, en el tectum mesencefálico (Prieto Huesca, 1991).

Las estructuras que están involucradas en la atonía muscular, característica del sueño paradójico, están localizadas en el tegmento pontino medio y lateral, y en particular, en el núcleo locus coeruleus. La lesión de estas áreas anula la atonía muscular que se presenta por una inhibición de los reflejos monosinápticos y Polisinápticos a nivel de la médula espinal. En la inhibición postsináptica los centros pontinos involucrados ejercen su acción activadora sobre la formación reticular inhibitoria de la médula oblongada, la que a su vez ejerce sus efectos inhibidores en la médula espinal, a través del tracto reticuloespinal. Esta vía es responsable de la atonía que se observa durante la fase MOR. Además de esta atonía se presentan periodos fásicos. Esta inhibición fásica es mediada por fibras que descienden por el cuadrante dorsolateral de la médula espinal y que originan inhibición en las terminales presinápticas (Cooper, 1994).

NEUROQUÍMICA DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA.

En los mamíferos tres monoaminas parecen estar relacionadas con la existencia del ciclo sueño-vigilia: éstas son: la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Se ha comprobado, además, que la acetilcolina participa en la regulación de la vigilia.

Vigilia.

Con base en los datos experimentales se ha propuesto que tanto las catecolaminas como la acetilcolina participan en el inicio y mantenimiento del estado de vigilia. La administración de precursores catecolaminérgicos da como resultado un aumento

notorio del periodo de vigilia. Las neuronas catecolaminérgicas del tallo cerebral son preponderantemente noradrenérgicas. Sin embargo, no todas estas neuronas participan en la generación del estado de vigilia. Tanto las neuronas noradrenérgicas de la porción anterior del núcleo locus coeruleus, como las catecolaminérgicas del tegmento mesencefálico, figuran como las encargadas del inicio y mantenimiento de la vigilia.

La inhibición en la síntesis de las catecolaminas resulta en una disminución notable del tiempo de vigilia. Esto se logra al bloquear la síntesis de la tirosina hidroxilasa (con alfa metil-p-tirosina), o de la dopamina-beta-hidroxilasa (con disulfiram). De la misma manera, la lesión de las neuronas noradrenérgicas del tegmento mesencefálico resulta en una disminución notoria del tiempo de vigilia.

Lo anterior probablemente sugiere que el estado de vigilia no sólo se debe a las concentraciones de noradrenalina, sino que también depende de las de dopamina y acetilcolina.

Las concentraciones de dopamina en el tallo cerebral disminuyen considerablemente después de la lesión de la sustancia nigra. A pesar de que las concentraciones de dopamina son necesarias para mantener una conducta de vigilia adecuada, no son fundamentales para alterar la vigilia electroencefalográfica. La disminución de la concentración de noradrenalina, sin embargo, reduce el tiempo de desincronización electroencefalográfica, característica de la vigilia. Entonces se requiere de ambos mecanismos para la presencia de la vigilia normal.

Finalmente, parece ser que la acetilcolina actúa a nivel cortical modulando los efectos de las catecolaminas.

Sueño de Ondas Lentas (SOL).

Se ha estimado que la cantidad de serotonina en el SNC es importante en la producción del SOL. En el tallo cerebral se encuentra un grupo de núcleos sobre la línea media o núcleos del Rafé, cuyas neuronas presentan un alto contenido de serotonina.

Se ha observado que la aplicación de inhibidores de la síntesis de serotonina (por ejemplo: p-clorofenilalanina) sobre estos núcleos produce insomnio. En cambio, si durante éste, se aplican dosis bajas del precursor serotoninérgico (5-hidroxitriptófano) se inicia el SOL. La lesión de los núcleos del Rafé resulta en un estado permanente de vigilia no sólo conductual sino también electroencefalográfico. En el animal con lesión del 80% de los núcleos del Rafé dorsal, se produce insomnio por 3 ó 4 días, y la aplicación de serotonina inicia el SOL. Un resultado concomitante a la aplicación de serotonina es la reducción del periodo de sueño paradójico.

La aplicación de drogas que bloquean la actividad de la monoamino-oxidasa (MAO), enzima catabólica en el metabolismo de las monoaminas (por ejemplo: nialamida o iproniacida), origina sueño de ondas lentas y desaparición casi total del sueño paradójico. Este resultado es bastante congruente, ya que el efecto de los inhibidores de la MAO favorece el incremento de las concentraciones de serotonina cerebral.

Sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).

Los procesos neuroquímicos involucrados en la producción de sueño paradójico necesitan de las neuronas catecolaminérgicas del núcleo locus coeruleus, así como una cantidad mínima de serotonina y de noradrenalina.

TRASTORNOS DEL SUEÑO.

Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño.

Cabe señalar que sólo se describirán los trastornos de sueño relacionados con las alteraciones que presentan el grupo de pacientes estudiados con el tema de nuestro interés.

La Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño (CIDS) fue creada en un principio para diagnóstico y propuesta epidemiológica. Estos trastornos pueden ser listados en orden de mortalidad y morbilidad. La (CIDS) no tiene la intención de

Se ha observado que la aplicación de inhibidores de la síntesis de serotonina (por ejemplo: p-clorofenilalanina) sobre estos núcleos produce insomnio. En cambio, si durante éste, se aplican dosis bajas del precursor serotoninérgico (5-hidroxitriptófano) se inicia el SOL. La lesión de los núcleos del Rafé resulta en un estado permanente de vigilia no sólo conductual sino también electroencefalográfico. En el animal con lesión del 80% de los núcleos del Rafé dorsal, se produce insomnio por 3 ó 4 días, y la aplicación de serotonina inicia el SOL. Un resultado concomitante a la aplicación de serotonina es la reducción del periodo de sueño paradójico.

La aplicación de drogas que bloquean la actividad de la monoamino-oxidasa (MAO), enzima catabólica en el metabolismo de las monoaminas (por ejemplo: nialamida o iproniácida), origina sueño de ondas lentas y desaparición casi total del sueño paradójico. Este resultado es bastante congruente, ya que el efecto de los inhibidores de la MAO favorece el incremento de las concentraciones de serotonina cerebral.

Sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).

Los procesos neuroquímicos involucrados en la producción de sueño paradójico necesitan de las neuronas catecolaminérgicas del núcleo locus coeruleus, así como una cantidad mínima de serotonina y de noradrenalina.

TRASTORNOS DEL SUEÑO.

Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño.

Cabe señalar que sólo se describirán los trastornos de sueño relacionados con las alteraciones que presentan el grupo de pacientes estudiados con el tema de nuestro interés.

La Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño (CIDS) fue creada en un principio para diagnóstico y propuesta epidemiológica. Estos trastornos pueden ser listados en orden de mortalidad y morbilidad. La (CIDS) no tiene la intención de

proveer un listado de diagnósticos diferenciales de trastornos del sueño y del despertar. Los trastornos de sueño más frecuentes son el insomnio, la somnolencia excesiva y los eventos anormales durante el sueño. La CIDS comprende 4 grupos a saber:

DISOMNIAS.

- A.-Desórdenes intrínsecos del sueño.
- B.-Desórdenes extrínsecos del sueño.
- C.-Desórdenes del ritmo circadiano.

PARASOMNIAS.

- A.-Desórdenes del despertar.
- B.-Desórdenes en la transición sueño vigilia.
- C.- Parasomnias usualmente asociadas con el sueño MOR.
- D.- Otras parasomnias.

DESÓRDENES DEL SUEÑO MÉDICO/PSIQUIÁTRICOS.

- A.- Asociados con desórdenes mentales.
- B.- Asociados con desórdenes neurológicos.
- C.- Asociados con otros desórdenes médicos.

DESÓRDENES DEL SUEÑO PROPUESTOS.

Dentro del grupo de las disomnias se encuentran el insomnio y las alteraciones de somnolencia excesiva. El segundo grupo incluye a las parasomnias que se asocian a las diferentes fases del sueño o al despertar. La tercera categoría incluye las alteraciones del sueño asociadas con desórdenes médico psiquiátricos en donde se incluyen también los trastornos neurológicos que cursan con alteraciones de sueño. La cuarta categoría denominada desórdenes del sueño propuestos incluye a aquellos trastornos en los que no hay suficiente información disponible para confirmar su aceptación como alteraciones del sueño definitivas.

DISOMNIAS.

Son alteraciones que producen cualquier trastorno en el inicio o mantenimiento del sueño o somnolencia excesiva. Esta sección se divide en tres grupos de desórdenes del sueño: los intrínsecos, los extrínsecos y los de los ritmos circadianos.

1-A. Desórdenes Intrínsecos del Sueño.

Cada uno se origina o desarrolla dentro del cuerpo o proviene de causas internas del mismo. Existen trastornos provenientes del interior del cuerpo que ocasionan padecimientos como el insomnio psicofisiológico. Es un desorden de un esfuerzo mental aprendido y somatizado asociado con la dificultad para conciliar el sueño que da como resultado una queja de insomnio relacionada con un decremento funcional durante el estado de vigilia.

Insomnio Idiopático: Dura toda la vida y es la incapacidad para obtener adecuadamente el sueño. Se debe probablemente a una anomalía del control neurológico del sistema sueño - vigilia.

Trastorno de los movimientos periódicos de las extremidades. Se caracteriza por episodios periódicos de repetición y movimientos de los miembros altamente estereotipados que ocurren durante el sueño.

Síndrome de piernas inquietas. Es un desorden caracterizado por una sensación desagradable en las piernas, usualmente aparece antes del sueño, el cual ocurre por un deseo irresistible de mover éstas.

Síndrome de apnea obstructiva del sueño. El diafragma y los músculos intercostales continúan moviéndose, sin embargo, no hay entrada de aire debido a una obstrucción en las vías respiratorias superiores. Esto ocurre durante la noche y se asocia con ronquido, movimientos anormales y reducción en la saturación de oxígeno en la sangre (ASDA, 1990).

Síndrome de apnea central del sueño. Se presentan pausas respiratorias caracterizadas por un cese o disminución de los movimientos del diafragma durante el sueño (Guilleminault y cols, 1972), frecuentemente se asocia con desaturación de oxígeno (ASDA, 1990).

1-B. Desórdenes Extrínsecos del Sueño.

Son originados y desarrollados por causas externas al cuerpo.

La eliminación de éstos factores usualmente está asociada con la resolución de los disturbios del sueño a no ser que otro desorden se desarrolle durante el curso del mismo.

Los principales trastornos de este grupo son:

Higiene Inadecuada del Sueño. Consiste principalmente en cambios continuos de horarios de sueño.

Desórdenes del sueño causados por el medio ambiente. El sueño se ve interrumpido por causas ambientales, como ruido, luz, cambios de temperatura, etc.

Síndrome de la Ingesta Nocturna de Alimentos. El paciente acostumbra levantarse varias veces a ingerir líquidos o alimentos, produciéndose fragmentación del sueño.

Desórdenes del Sueño por Tóxicos. Incluye los trastornos ocasionados principalmente por compuestos farmacológicos de acción central.

1-C. Desórdenes de los ritmos circadianos.

Son trastornos en los ritmos circadianos del sueño que están relacionados con el ciclo del sueño dentro de las 24 horas del día. Algunos de éstos son influenciados por el ciclo del periodo del sueño que se da bajo control individual (Ej., por el cambio del turno en el trabajo o por el cambio de horario en las zonas en donde viva el sujeto). Otros son desórdenes asociados a mecanismos neurológicos como el patrón de sueño irregular y el síndrome de fase adelantada del sueño. Algunos de éstos podrían estar presentes en ambas formas intrínsecas y

extrínsecas. Se encuentran comúnmente relacionados con la edad, los mecanismos cronobiológicos y psicopatológicos.

Ciclo Irregular Sueño - Vigilia.

También se da por variaciones continuas en los horarios de sueño.

2.- PARASOMNIAS.

Consisten en trastornos asociados al despertar o despertares parciales, a las etapas de sueño y su transición. Son desórdenes que se introducen en los procesos del sueño.

Consisten en manifestaciones de la activación del sistema nervioso central, que se transmiten por el músculo esquelético o por canales del sistema nervioso autónomo.

Desórdenes del despertar.

Son manifestaciones de un despertar parcial que ocurre durante el sueño. Ejemplos de estos trastornos son los terrores nocturnos y el somnambulismo.

Desórdenes en la Transición Sueño/vigilia.

Son aquellos que ocurren principalmente durante el despertar, o en la transición de una fase a otra del sueño. Aunque en algunas circunstancias pueden ocurrir dentro de ciertas fases del sueño, son más bien la excepción de la regla. Un trastorno representativo de este grupo es la parálisis del sueño.

Otras parasomnias.

Movimientos Rítmicos. Son movimientos que pueden ocurrir en cualquier fase de sueño. Puede moverse rítmicamente una o varias extremidades o el tronco.

Calambres nocturnos. Se caracterizan por una contracción de los músculos tibiales. Las contracciones son súbitas, dolorosas y esporádicas.

3.-TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS A ALTERACIONES MÉDICO PSIQUIÁTRICAS.

En este apartado, además de las alteraciones médicas y psiquiátricas que cursan con dolor, malestar o fiebre y que modifican la organización del sueño, se incluyen los padecimientos neurológicos que van acompañados de alteraciones del sueño. Destacan en este apartado la epilepsia nocturna, cefalea y algunos trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, ataxia olivopontocerebelosa, etc.

4.-DESÓRDENES DEL SUEÑO PROPUESTOS.

Esta sección de desórdenes del sueño propuestos lista aquellos trastornos de los cuales hay insuficiente información disponible para confirmar la inequívoca existencia del trastorno.

SÍNDROME DE RETT.

Antecedentes.

Este síndrome se presenta casi exclusivamente en niñas. Fue descrito inicialmente por Rett en 1966, sin embargo, Hagberg lo describió con mayor detalle 17 años después. Quien reportó la asociación de atrofia cerebral con hiperamonemia (Hagber, 1983; Hagber, 1989).

La incidencia es de por lo menos 1 en 10,000 a 1 en 15,000. Se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva, comportamiento autista, ataxia del tronco, apraxia al caminar, crisis tónico-clónico generalizadas parcialmente complejas, microcefalia adquirida, pérdida de expresión facial y uso estereotipado de las manos acompañado usualmente de movimientos mano-boca. También se han reportado distonía y

3.-TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS A ALTERACIONES MÉDICO PSIQUIÁTRICAS.

En este apartado, además de las alteraciones médicas y psiquiátricas que cursan con dolor, malestar o fiebre y que modifican la organización del sueño, se incluyen los padecimientos neurológicos que van acompañados de alteraciones del sueño. Destacan en este apartado la epilepsia nocturna, cefalea y algunos trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer, ataxia olivopontocerebelosa, etc.

4.-DESÓRDENES DEL SUEÑO PROPUESTOS.

Esta sección de desórdenes del sueño propuestos lista aquellos trastornos de los cuales hay insuficiente información disponible para confirmar la inequívoca existencia del trastorno.

SÍNDROME DE RETT.

Antecedentes.

Este síndrome se presenta casi exclusivamente en niñas. Fue descrito inicialmente por Rett en 1966, sin embargo, Hagberg lo describió con mayor detalle 17 años después. Quien reportó la asociación de atrofia cerebral con hiperamonemia (Hagber, 1983; Hagber, 1989).

La incidencia es de por lo menos 1 en 10,000 a 1 en 15,000. Se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva, comportamiento autista, ataxia del tronco, apraxia al caminar, crisis tónico-clónico generalizadas parcialmente complejas, microcefalia adquirida, pérdida de expresión facial y uso estereotipado de las manos acompañado usualmente de movimientos mano-boca. También se han reportado distonía y

coreoatetosis (Al-Mateen, 1986). Las pacientes se desarrollan normalmente hasta los 18 meses de edad y rara vez presentan manifestaciones antes de los 30 meses de edad. Aproximadamente el 50% presentan retardo en su crecimiento (Holm, 1986). Existe un rápido deterioro del comportamiento y el estado mental, pérdida de movimientos útiles de la mano con movimientos posicionales y de torcedura, ataxia del tronco, y usualmente marcha atáxica o apráxica (Hagberg, 1986).

Comúnmente ocurren episodios intermitentes de apnea e hiperapnea durante la vigilia. Las crisis se vuelven evidentes durante los primeros años de vida. Las manifestaciones extrapiramidales comunes incluyen movimientos estereotipados y disturbios al caminar, bruxismo, crisis oculares, movimientos parkinsonianos y distonía. Los desórdenes de movimiento tienden a dominar en pacientes jóvenes y reflejan casi siempre cambios neurodegenerativos en los ganglios basales (FitzGerald, 1990).

Clasificación del síndrome de Rett.

Existen 4 periodos clínicos descritos en el síndrome de Rett y son:

I. Período de estancamiento temprano.

- Limitante en el periodo de desarrollo.
- Posible deterioro de contacto visual y pérdida de la comunicación.
- Disminución del interés por jugar.
- Desaceleración del crecimiento de la cabeza.

II. Período de destrucción rápida.

- Deterioro rápido del desarrollo.
- Pérdida del uso manual.
- Movimientos de mano estereotipados.
- Demencia severa con características autísticas.

- Marcha apráxica-atáxica.
- Respiración irregular - hiperventilación.
- Crisis convulsivas.

III. Período pseudoestacionario.

- Retraso mental.
- Características autísticas menos prominentes.
- Disfunciones motoras variables.
- Marcha prominente apráxica y ataxia del tronco.
- Crisis motoras.

IV. Período de deterioro motor.

- Movilidad decreciente.
- Ataques espasmódicos.
- Cambios secundarios - escoliosis, deformaciones

del pie.

- Crisis moderadas.
- Crecimiento retardado, caquexia.
- Mirada perdida.

(Adaptado por Hagberg, Witt-Engerström I. 1985)

Genética.

Existe un gran interés en los estudios cromosómicos, para determinar el síndrome de Rett, se pretende encontrar una anomalía en el cromosoma X, en particular, el síndrome de X frágil ha sido investigado sin existir por el momento alguna asociación concluyente (Romeo, 1986). Muchos investigadores piensan que las condiciones del síndrome resultan de la expresión

de un gen mutante actuando como lazo dominante X con letalidad en varones y letalidad reproductiva en Mujeres. Se han descrito algunos casos en niños, pero debido a la falta de ejemplos definitivos, el diagnóstico no ha podido ser confirmado (Philippart, 1990; Eegolofsson, 1990). Es muy probable que todos los pacientes representen nuevas mutaciones. A pesar de que otras explicaciones se han propuesto, a ninguna se le ha atribuido mucha credibilidad (Comings, 1986; Killian, 1986). Cabe mencionar que el síndrome de Rett ha sido descrito en dos generaciones (Anvret, 1990).

El síndrome de Rett es esporádico en la mayoría de los casos, con la excepción de unos cuantos casos familiares en los cuales la herencia está relacionada a una mutación de X dominante que es letal en varones. Para evaluar esta hipótesis, un análisis cromosómico de alta resolución fue aplicado a 28 pacientes en busca de supresiones y/o traslocaciones. Un paciente tuvo una traslocación balanceada en la constitución de un cromosoma. Este hallazgo apoya la hipótesis de una mutación de X dominante y sugiere que el gen de este síndrome puede ser el distal Xp21 o el proximal Xp22 (Zoghbi, 1990). Menos del 1 % de los casos son familiares, sugiriéndose así una mutación espontánea como la causa más común. Sin embargo, los pocos casos reportados han sido asociados con una elevada frecuencia de parentesco consanguíneo. Una forma hipotética de herencia, la interferencia metabólica, puede explicar la ocurrencia exclusiva en mujeres sin un incremento en el rango de abortos (Buhler, 1990). La presencia de mosaicismo germinal en una madre no afectada o dos medias hermanas afectadas puede explicar la inusual recurrencia de este desorden genético (Hagberg y Witt-Engerström, 1990).

Diagnostico diferencial.

Las pacientes con síndrome de Rett han sido algunas veces mal diagnosticadas a causa de las variaciones clínicas que reflejan las edades y los periodos de condiciones en la evaluación (Hagberg, 1989). El patrón de desarrollo debe ser cuidadosamente considerado. Una niña de 18 meses de edad con

deterioro y dificultad para la comunicación, puede ser confundida con autismo. Una niña deficiente mental de edad escolar que aparentemente está en la etapa no progresiva de marcha apráxica-atáxica, puede ser diagnosticada como parálisis atáxica cerebral congénita, o simple retraso mental. Las mujeres adolescentes que tienen incapacidad motora y se encuentran en silla de ruedas semejan superficialmente a pacientes con parálisis cerebral espástica tetrapléjica. Sólo una revisión neurológica completa junto con una historia clínica detallada pueden permitir un diagnóstico correcto (Hagberg, 1989).

La pérdida de comunicación es más común en el síndrome de Rett. No se han reportado disfunciones orales-motoras. Se ha descrito algún grado de regresión en el lenguaje y función lingüística durante el período II, así como cambios en funciones orales-motoras en la respiración que se relacionan con la progresión del síndrome de los períodos II al IV (Budden, y col. 1990).

El embarazo, el parto, los parámetros de crecimiento físico al nacer, el período neonatal, y los primeros meses de vida son normales y sin complicaciones para las pacientes. Ciertas regresiones en el desarrollo pueden pasar inadvertidas. A los 18 meses de edad, los padres describen como desviaciones conductuales más comunes las crisis, gritos abruptos y sin respuesta al ser consoladas (Coleman, 1988).

Existe controversia sobre el desarrollo inicial normal para un período. Lo más probable es que las anomalías del desarrollo se presenten muy temprano puesto que la evolución natural del síndrome comienza en una infancia temprana. (Nomura, 1986). El primer acontecimiento motor de la mayoría de los pacientes es postergado más frecuentemente después de la etapa de rodamiento, es decir, a los cinco o seis meses de edad. Algunas niñas muestran retraso en el control motor esperado. Se sabe que el efecto más uniforme es que los infantes no aprenden a gatear. La hipotonía es frecuente en el primer mes de vida. Las alteraciones pueden ser tan sutiles que ciertas desviaciones en el

desarrollo no son predecibles y los síntomas sólo podrían ser identificados al ser muy evidentes. Las condiciones se estabilizan A través de un periodo de varios años. La parálisis espasmódica en las piernas evoluciona, comúnmente asociada con marcha o tendencia a caminar de puntillas. Dicha parálisis puede volverse prominente y requerir terapia apropiada. Las crisis convulsivas pueden resultar una complicación agregada (Witt-Engerström, 1989).

Neuroanatomía del síndrome de Rett.

Los cambios cerebrales que participan en el síndrome de Rett consisten en una hipoplasia generalizada, sumada a una atrofia que comienza en la niñez y que progresa a través de muchos años. La autopsia de patología cerebral de cinco pacientes con edades de 7 a 30 años revelaron una marcada reducción en el peso cerebral con un cerebelo proporcionalmente chico. El examen microscópico mostró una pérdida de células de Purkinje, atrofia, gliosis y pérdida de mielina en la sustancia blanca. La atrofia córtico-cerebelosa ocurre focalmente a través de la folia y es más pronunciada en sus puntas. La atrofia y la gliosis se incrementan con la edad (Oldfors y col. 1990). Otros estudios postmortem han revelado cambios no específicos en los hemisferios cerebelosos, y una pérdida de pigmentación en la sustancia nigra en los pacientes de mayor edad. Dichos cambios han llevado a la creciente suposición de una anomalía monoaminérgica.

Bioquímica del síndrome de Rett.

Las aminas biogénicas, serotonina, dopamina, noradrenalina y sus respectivos metabolitos, ácido homovanílico, ácido 5-hidroindolacético e hidroximetoxifenilglicol fueron medidos en varias regiones del cerebro obtenidas por examen postmortem de 4 pacientes con edades de 12 a 30 años. Se observó una reducción hasta de un 50 % en cada componente, excepto en el hidroximetoxifenilglicol, en la sustancia nigra de dos pacientes mayores, siendo que los pacientes más jóvenes tenían niveles

normales o casi normales. Estos resultados se correlacionan con el descubrimiento neuropatológico más constante de este síndrome, que es una disminución de melanina en las neuronas de la sustancia nigra (Lekman y col., 1989).

El estudio de la composición química de la membrana lipídica del tejido cerebral de 5 pacientes de 12 a 30 años con síndrome de Rett clásico y de 14 sujetos control demostraron una pérdida selectiva de lípidos asociados con la mielina y de un aumento de gangliocitos en la sustancia blanca del lóbulo temporal. El estudio de poblaciones de gangliocitos reveló un incremento de células astrogiales y una reducida porción de gangliocitos Gd1a y GT1b. Este último descubrimiento puede ser crucial en las funciones sinápticas del padecimiento. El índice de crecimiento del cerebro disminuye y resulta en una microcefalia adquirida. Dicho índice puede declinar en los primeros años de vida, pero este fenómeno no ocurre universalmente (Lekman y col., 1989).

Otras características.

No existe un marcador biológico para el síndrome de Rett. La actividad electroencefalográfica epileptiforme está presente en la mayoría de los casos diagnosticados, aunque dicha actividad tiende a disminuir después de los 10 años. Algunos episodios apneicos son frecuentemente documentados durante las grabaciones del electroencefalograma en vigilia. El registro electrográfico de la respiración puede ser normal o anormal en el síndrome de Rett. También puede ocurrir un patrón pseudoperiódico; los pequeños paroxismos de ondas rápidas de amplitud alta tienden a estar asociados con apnea y los ritmos rápidos de amplitud baja con respiración normal o con hiperventilación. El patrón anormal de respiración tanto de apnea como de hiperapnea está presente sólo en la vigilia y puede ser determinada por observación (Elian y Rudolf, 1991). Coincidiendo con los cambios de actividad epiléptica en el electroencefalograma, las crisis tienden a disminuir durante la juventud. Sin embargo, los cambios progresivos en el electroencefalograma ocurren en regiones posteriores. Dicha

actividad es normal entre los 2 y los 5 años de vida; el voltaje del ritmo theta disminuye de los 5 a los 10 años; y decrece aún más en edades posteriores (Verma y Nigro, 1986; Trauner y Haas, 1987). Ninguna terapia específica para las crisis epilépticas ha probado ser efectiva; sin embargo, se ha reportado que la administración de carbamazepina y una dieta cetogénica son de utilidad (Haas, 1986).

La tomografía por emisión de positrones ha demostrado un flujo sanguíneo cerebral disminuido en 4 pacientes con síndrome de Rett, en los cuales el flujo en las regiones de asociación prefrontal y temporoparietal del telencéfalo se encontraba marcadamente reducido. La distribución del torrente sanguíneo en este síndrome es muy similar a la distribución de la actividad metabólica del cerebro en infantes de sólo pocos meses de edad. Sólo se presentó un caso con atrofia del tallo cerebral (Nielsen, 1990). La distribución del flujo sanguíneo cerebral fue considerado como normal en todos los pacientes.

La fracción de extracción de oxígeno fue marcadamente baja en todas las regiones cerebrales de 3 pacientes. Este decremento pudo haber sido causado por una disminución en el consumo de oxígeno. Sin embargo, el paciente más joven presentaba síntomas menores, mostrando valores casi normales. Un valor decreciente ocurrió en un caso de encefalopatía mitocondrial, así como en las primeras etapas de infarto cerebral. A pesar de esto, las causas del reducido metabolismo de oxígeno en este síndrome son desconocidas (Yoshikawa, 1990).

Por otro lado, algunas manifestaciones ortopédicas incluyen escoliosis, contractura de las extremidades inferiores y coxa valga. La cirugía se encuentra indicada para prevenir o corregir deformidades y mantener la marcha. Se han diseñado tablillas especiales para el codo, con el fin de inhibir movimientos aberrantes y prevenir lesiones en las manos (Guidera, 1991). La estimulación electromagnética de la corteza motora y de las raíces motoras cervicales evoca potenciales de acción motores de los bíceps y de los músculos hipotenares en pacientes con síndrome

de Rett. La fase del reflejo de tensión en los bíceps fue registrada para el estudio de la excitabilidad de las neuronas motoras alfa de la médula espinal. La estimulación de la corteza motora cerebral evocó potenciales de acción motora de bajo umbral y con latencias anormalmente cortas y de periodos prolongados. Al parecer, los tractos corticoespinales están intactos. Los resultados también sugieren un control sináptico desordenado de las células de Betz de la corteza motora y/o la neurona motora espinal alfa, a pesar de que la implicación de esta última puede ser consecuencia de una disfunción en las vías motoras supraespinales (Eyre y col., 1990).

Desafortunadamente, muchos de estos datos no han sido consistentes. Los primeros casos fueron asociados con hiperamonemia. No se han detectado deficiencias enzimáticas en el ciclo Krebs-Henseleit. También se han reportado elevaciones menores de ácido pirúvico en la sangre e incrementos marginales de ácido láctico. La causa o relevancia de estos descubrimientos aún no ha sido establecida. Sólo se conoce un caso con dependencia biotínica (Bachmann, 1986).

Existen algunas variantes atípicas del síndrome de Rett. Entre éstas se encuentran aquellas con ausencia de desarrollo temprano normal, falta de deterioro subsecuente y de crisis tempranas (Hagberg, 1989).

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT.

De acuerdo a algunos reportes de caso, las pacientes que padecen del síndrome de Rett presentan alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, las cuales pueden empeorar con la edad. Se ha señalado que las pacientes tienen más tiempo total de sueño que sujetos de su misma edad, menor sueño nocturno y mayor sueño diurno. El sueño nocturno se ha correlacionado negativamente con la edad. Las niñas también muestran despertares nocturnos

de Rett. La fase del reflejo de tensión en los bíceps fue registrada para el estudio de la excitabilidad de las neuronas motoras alfa de la médula espinal. La estimulación de la corteza motora cerebral evocó potenciales de acción motora de bajo umbral y con latencias anormalmente cortas y de periodos prolongados. Al parecer, los tractos corticoespinales están intactos. Los resultados también sugieren un control sináptico desordenado de las células de Betz de la corteza motora y/o la neurona motora espinal alfa, a pesar de que la implicación de esta última puede ser consecuencia de una disfunción en las vías motoras supraespinales (Eyre y col., 1990).

Desafortunadamente, muchos de estos datos no han sido consistentes. Los primeros casos fueron asociados con hiperamonemia. No se han detectado deficiencias enzimáticas en el ciclo Krebs-Henseleit. También se han reportado elevaciones menores de ácido pirúvico en la sangre e incrementos marginales de ácido láctico. La causa o relevancia de estos descubrimientos aún no ha sido establecida. Sólo se conoce un caso con dependencia biotínica (Bachmann, 1986).

Existen algunas variantes atípicas del síndrome de Rett. Entre éstas se encuentran aquellas con ausencia de desarrollo temprano normal, falta de deterioro subsecuente y de crisis tempranas (Hagberg, 1989).

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT.

De acuerdo a algunos reportes de caso, las pacientes que padecen del síndrome de Rett presentan alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, las cuales pueden empeorar con la edad. Se ha señalado que las pacientes tienen más tiempo total de sueño que sujetos de su misma edad, menor sueño nocturno y mayor sueño diurno. El sueño nocturno se ha correlacionado negativamente con la edad. Las niñas también muestran despertares nocturnos

en un 20.9 %, sueño atrasado en un 67.8 %, y despertares prematuros en un 24.5 % de las noches (Piazza, 1990).

En otro estudio se reporta que durante la vigilia las pacientes con síndrome de Rett presentan un patrón respiratorio alterado. Durante los períodos de vigilia, el 67% de las pacientes cuentan con un patrón característico de respiración alterada, que consiste en episodios de hiperventilación seguidos de una apnea central y desaturación de oxígeno. Los resultados se compararon con un grupo control de niñas roncadoras y no se reportan diferencias en la eficiencia y arquitectura del sueño entre ambos grupos. Durante el sueño, no existió ninguna diferencia en la duración de la respiración periódica, número de episodios de apnea central con desaturación o número de episodios de apnea obstructiva. A pesar de que la saturación de oxígeno arterial durante el sueño MOR fue un poco más baja en las pacientes con síndrome de Rett, se mantuvo dentro de los parámetros normales. La historia clínica reflejó condiciones respiratorias anormales en la mayoría de los casos. Se concluyó que estas pacientes cuentan con una respiración normal durante el sueño NO-MOR. Se especula que existe un control cerebral de ventilación normal (Carole y cols., 1994).

Para caracterizar más precisamente los patrones respiratorios y de sueño asociados con este desorden, se realizaron estudios polisomnográficos durante el sueño y la vigilia en 11 pacientes con este síndrome. Se encontró un patrón anormal de respiración durante la vigilia, así como características electroencefalográficas de sueño anormal. Estas pacientes presentaron un decremento en sus porcentajes de sueño MOR y durante la vigilia; además evidenciaron un patrón de respiración desorganizado e hipoxia seguida por un período de esfuerzo creciente en el rango respiratorio. Se concluye que los trastornos respiratorios durante la vigilia y la respiración regular durante el sueño, es una característica de este síndrome, sin embargo, en este trabajo se incluyen diferentes grados de evolución del síndrome y edades de 1 a 27 años (Glaze y col.1987).

MÉTODO.

HIPÓTESIS.

Si el síndrome de Rett afecta estructuras nerviosas que intervienen regulación del sueño y la vigilia, entonces el sueño y el registro polisomnográfico de las pacientes diagnosticadas con este síndrome se verán afectados.

VARIABLE INDEPENDIENTE .

Síndrome de Rett.

VARIABLE DEPENDIENTE.

Efectos del síndrome de Rett en el ciclo sueño-vigilia medidos a través de las siguientes variables (ver definiciones polisomnográficas):

1. El tiempo total de vigilia.
2. El tiempo total de vigia intrarregistro.
3. El tiempo total de sueño.
4. Porcentaje y duración de las fases I, II, III, IV y MOR del sueño.
5. El índice de apnea de sueño.
6. El índice de eficiencia del sueño.
7. El índices de movimientos periódicos de las extremidades.
8. El número de periodos MOR.

9. El número de despertares.

10. Latencias de sueño.

SUJETOS.

La muestra estuvo constituida de 10 niñas con Síndrome de Rett y 10 niñas sanas, con edades de entre 5 y 10 años con una edad promedio de 7 años y un rango de 5 a 10 años, pareadas por edades 1 a 1.

1. Las niñas con síndrome de Rett fueron remitidas del Servicio de Neuropediatría del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", todas ellas estuvieron en la fase 2 del padecimiento. El diagnóstico fue realizado por un neurólogo pediatra y estuvo basado en los estudios electroencefalográficos, de imagen y en la exploración neurológica.

2. Las niñas sanas no presentaron patología alguna (grupo control).

La población de niñas sanas se obtuvo complementando los siguientes criterios:

El criterio que se usó para su selección fue que no mostraran trastornos o alteraciones del ciclo sueño-vigilia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .

1. Presencia de alguna enfermedad independiente del Síndrome de Rett.

2. Estar bajo tratamiento farmacológico al momento del estudio.

DISEÑO.

Con la muestra se conformaron los siguientes grupos pareados por edades y sexo:

- 1.- Grupo control. Estuvo constituido por las 10 niñas sanas
- 2.- Grupo experimental. Estuvo constituido por las 10 niñas con diagnóstico de síndrome de Rett.

INSTRUMENTOS Y MATERIALES.

El estudio se realizó en el Laboratorio de Sueño del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez (INNN), que cuenta con una cámara sonoamortiguada y el siguiente equipo y material:

- 1.- Polígrafo Nicolet modelo EEG 1A97 de 18 canales.
- 2.- Termistor (para el registro de flujo nasobucal).
- 3.- Banda (para el registro de movimientos abdominales respiratorios).
- 4.- Electrodo clorurado de plata.
- 5.- Colodión al 10%.
- 6.- Pasta conductora.
- 7.- Oxímetro.
- 8.- Equipo de vídeo circuito cerrado.

PROCEDIMIENTO.

Las niñas con Síndrome de Rett y las niñas control que participaron en el estudio se citaron en el laboratorio de sueño a las 20:00 hrs.

Se llevó a cabo una noche de habituación bajo las condiciones del registro. Posteriormente se realizó el registro basal. Utilizando para la colocación de electrodos el sistema internacional de medición 10-20, se colocaron los electrodos correspondientes para el registro del electroencefalograma (EEG), oculograma (EOG) y electromiograma (EMG) de mentón. En seguida se

colocaron los electrodos del electrocardiograma (EKG) y (EMG) piernas. Para el registro de la actividad respiratoria, se colocaron el termistor, la banda transductora de movimientos abdominales y el sensor del oxímetro finalmente el micrófono para detectar ronquido.

Realizado todo lo anterior, las niñas fueron conducidas a la cámara de sueño. Después se conectaron los electrodos a un preamplificador. Una vez que se tuvieron los primeros trazos, se procedió a la calibración de las señales.

El tiempo total de registro nocturno fue de 8.6 horas. El tiempo de registro diurno de la prueba de latencias múltiples de sueño se dividió en 4 periodos de 30 minutos cada uno, distribuidos durante el día de la siguiente manera: 10:00, 12:00, 14:00 y 16:00 horas. Cada siesta tuvo una duración máxima de 30 minutos. Si el sujeto conciliaba el sueño, el registro se suspendía después de 10 minutos de consolidado el mismo.

POLISOMNOGRAFÍA.

El estudio polisomnográfico fue realizado en un cuarto sonoamortiguado con temperatura controlada de 24° C. No se utilizó sedación previa alguna ni privación de sueño. A la mañana siguiente del registro basal se realizó la prueba de latencias múltiples del sueño. De la misma manera el estudio incluyó las siguientes mediciones de análisis:

1.- Ocho canales para electroencefalograma con las siguientes derivaciones monopolares:

FP1-A2, F3-A2, C3-A2, O1-A2; FP2-A1, F4-A1, C4-A1, y O2-A1.

2.- Dos canales para electro-oculograma: derecho e izquierdo.

3.- Un canal para electromiograma mentoniano.

4.- Dos canales para electromiograma de tibiales anteriores.

5.- Un canal para electrocardiograma.

6.- Un canal para flujo oronasal, usando dos proyecciones térmicas.

7.- Un canal para los movimientos de la pared abdominal y torácica.

8.- La saturación de oxígeno arterial medida por oximetría de pulso.

El seguimiento de las mediciones fueron evaluadas de la siguiente manera:

1.- Arquitectura del sueño.- Porcentaje y duración del tiempo de vigilia, desde que el sujeto se encontraba en la cama listo para dormir, incluidos los despertares entre el sueño.

La eficiencia total de sueño fue definida como el total de tiempo dividido entre el total de tiempo de sueño. La latencia de sueño fue definida por el inicio del tiempo de sueño. Se cuantificaron los estados de vigilia y las Diferentes fases de sueño en tiempo y porcentaje de acuerdo a la duración de cada una de éstas a lo largo de la noche, la cuantificación del tiempo total de vigilia intrarregistro, así como el índices de movimientos periódicos de las extremidades y el número de despertares.

Para el índice de apnea de sueño se consideraron los siguientes tipos de apneas:

2.- Apnea obstructiva.- Fue definida como el cese de la señal del flujo de aire en presencia de movimientos de las paredes del tórax, abdomen o ambos, detectado por el termistor y banda de registro de movimientos respiratorios.

3.- Apnea Central - Fue definida como la ausencia de movimientos de la pared abdominal y torácica, en asociación con la ausencia de flujo del aire, determinados ambos por el termistor y por la banda detectora de movimientos respiratorios.

Las apneas que se tomaron en cuenta fueron de más de 10 segundos de duración, y en todos los casos en que se acompañaron de desaturación de oxígeno ($SaO_2 < 92\%$, o

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

cambios en la saturación de SaO₂ > 4% del valor basal) o de bradicardia (un promedio menor de 50 latidos por minuto).

4.- Periodos de inspiración y expiración alternados: fueron definidos como dos o más pausas respiratorias de más de 3 segundos de duración, con menos de 20 segundos de respiración entre pausas.

5.- Apnea Mixta.- definida como aquella con componente obstructivo y central.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se analizaron utilizando la prueba t de student para muestras independientes, procediendo a comparar los índices y porcentajes entre los 2 grupos.

A continuación se presentan estos:

	Control	Rett	P
Tiempo total de registro.	529.9+-8.6	537.4 +- 7.6	NS
Tiempo total de sueño.	492.6+-12.4	438.7+-12.8	P<0.005
Tiempo total de vigilia .	5.9+-2.8	8.1+-1.7	P<0.05
Tiempo total de vigilia intrarregistro.	3.4+-1.6	3.4+-1.4	NS
fase 1	7+-1.1	10.4+-1.6	P<0.05
fase 2	34.8+-1.8	46.7+-2.1	P<0.01
fase 3	6+-0.4	3.8+-0.8	NS
fase 4	23.6+-1.8	30.6+-1.6	P<0.01
fase MOR	20+-0.8	20.2+-1.6	NS
Índice de movimientos	8+-0.9	8.8+-1.2	NS
índice de trastornos			

cambios en la saturación de SaO₂ > 4% del valor basal) o de bradicardia (un promedio menor de 50 latidos por minuto).

4.- Periodos de inspiración y expiración alternados: fueron definidos como dos o más pausas respiratorias de más de 3 segundos de duración, con menos de 20 segundos de respiración entre pausas.

5.- Apnea Mixta.- definida como aquella con componente obstructivo y central.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos se analizaron utilizando la prueba t de student para muestras independientes, procediendo a comparar los índices y porcentajes entre los 2 grupos.

A continuación se presentan estos:

	Control	Rett	P
Tiempo total de registro.	529.9+-8.6	537.4 +- 7.6	NS
Tiempo total de sueño.	492.6+-12.4	438.7+-12.8	P<0.005
Tiempo total de vigilia .	5.9+-2.8	8.1+-1.7	P<0.05
Tiempo total de vigilia intrarregistro.	3.4+-1.6	3.4+-1.4	NS
fase 1	7+-1.1	10.4+-1.6	P<0.05
fase 2	34.8+-1.8	46.7+-2.1	P<0.01
fase 3	6+-0.4	3.8+-0.8	NS
fase 4	23.6+-1.8	30.6+-1.6	P<0.01
fase MOR	20+-0.8	20.2+-1.6	NS
índice de movimientos	8+-0.9	8.8+-1.2	NS
índice de trastornos			

respiratorios	3+-0.8	10.2+-1.2	P<0.05
latencia de sueño			
latencia de 10	8+-3.6	7.3+-1.3	NS
latencia de 12	9.7+-2.3	5.3+-2.1	NS
latencia de 14	11.9+-1.5	5.9+-2.3	P<.005
Latencia de 16	10.3+-2.4	6.2+-1.2	P<0.05
Latencia promedio	11.3+-1.6	5.5+-2.4	P<0.05
Número de despertares	3+-1.6	6.7+-1.1	P<0.01

CONCLUSIONES.

No se observaron diferencias significativas en la duración del tiempo de registro entre ambos grupos. El tiempo total de sueño y el índice de eficiencia de sueño fueron significativamente menores en la niñas con síndrome de Rett (figura 1).

La latencia de sueño, la duración de la vigilia total e intraregistro, así como el número de despertares observados durante la noche fueron mayores en las pacientes (Figura 2).

Con respecto a la organización y distribución de las etapas de sueño, la fase 1 se encuentra aumentada en las pacientes (figura 3).

La fase 2 también se encuentra aumentada en el grupo de niñas con síndrome de Rett de acuerdo con los patrones normales de la fisiología del sueño (figura 3).

El sueño de ondas lentas compuesto por las fases 3 y 4 de sueño se encuentra disminuido en las pacientes con síndrome de Rett (figura 3).

La fase de sueño MOR en ambos grupos se mantuvo dentro de la duración normal que ocupa esta etapa dentro del sueño,

respiratorios	3+-0.8	10.2+-1.2	P<0.05
latencia de sueño			
latencia de 10	8+-3.6	7.3+-1.3	NS
latencia de 12	9.7+-2.3	5.3+-2.1	NS
latencia de 14	11.9+-1.5	5.9+-2.3	P<.005
Latencia de 16	10.3+-2.4	6.2+-1.2	P<0.05
Latencia promedio	11.3+-1.6	5.5+-2.4	P<0.05
Número de despertares	3+-1.6	6.7+-1.1	P<0.01

CONCLUSIONES.

No se observaron diferencias significativas en la duración del tiempo de registro entre ambos grupos. El tiempo total de sueño y el índice de eficiencia de sueño fueron significativamente menores en la niñas con síndrome de Rett (figura 1).

La latencia de sueño, la duración de la vigilia total e intraregistro, así como el número de despertares observados durante la noche fueron mayores en las pacientes (Figura 2).

Con respecto a la organización y distribución de las etapas de sueño, la fase 1 se encuentra aumentada en las pacientes (figura 3).

La fase 2 también se encuentra aumentada en el grupo de niñas con síndrome de Rett de acuerdo con los patrones normales de la fisiología del sueño (figura 3).

El sueño de ondas lentas compuesto por las fases 3 y 4 de sueño se encuentra disminuido en las pacientes con síndrome de Rett (figura 3).

La fase de sueño MOR en ambos grupos se mantuvo dentro de la duración normal que ocupa esta etapa dentro del sueño,

La fase de sueño MOR en ambos grupos se mantuvo dentro de la duración normal que ocupa esta etapa dentro del sueño, aunque se observa un ligero aumento en el grupo de pacientes; dicho aumento no tiene significancia estadística (figura 3).

En las pacientes con síndrome de Rett se encontraron alteraciones electroencefalográficas del tipo ondas lentas generalizadas, complejos punta onda lenta y puntas de alto voltaje también generalizadas.

De acuerdo a los resultados de la prueba de latencias múltiples de sueño, las pacientes con síndrome de Rett mostraron hipersomnia diurna, ya que presentaron menor tiempo para conciliar el sueño que las niñas sanas (figura 5).

En cuanto al análisis de la función respiratoria se observaron episodios de respiración periódica en el caso de estas pacientes, no obstante, estas alteraciones no son clínicamente significativas de acuerdo a los criterios establecidos para considerar una alteración respiratoria (figura 4). Sin embargo, se detectó un índice leve de apneas de tipo predominantemente obstructivo, aunque también se registraron apneas de tipo central. Se consideró como criterio mínimo, de acuerdo a lo establecido para los trastornos respiratorios, niños del rango de edad estudiado, que las apneas tuvieran una duración mínima de 10 segundos. De esta forma los episodios estuvieron en un rango entre 11 y 26 segundos de duración con un promedio de 16.5 segundos, no obstante, ningún paciente presentó un índice severo de apneas, razón por la que tampoco se observaron desaturaciones de oxígeno importantes que acompañaran a estos eventos. Las desaturaciones observadas fueron transitorias en todos los casos y no bajó del 80 por ciento en ninguno de ellos. La mayoría de los episodios de alteración respiratoria ocurrieron durante las fases 1, 2 y MOR, mientras que en el grupo control no se observó alteración respiratoria alguna (figura 3).

DURACIÓN DEL REGISTRO Y TIEMPO TOTAL DE SUEÑO

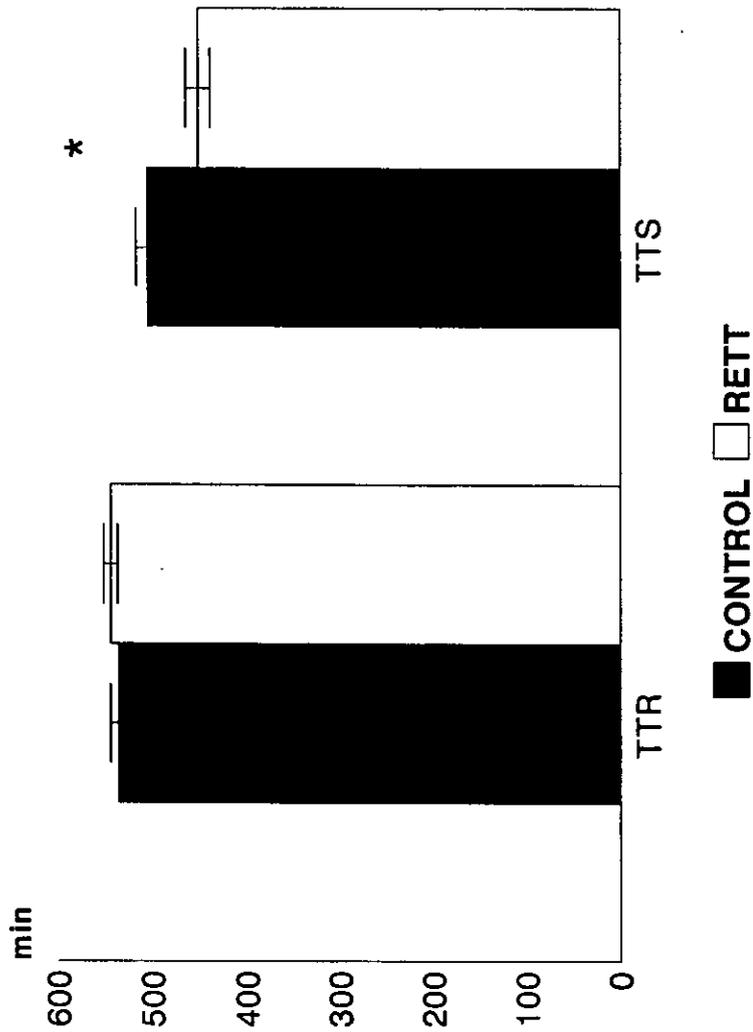


Fig. 1. Valores promedio (+E.E.) del tiempo total de registro (TTR) y tiempo total de sueño (TTS) analizados con t de student: *p < 0,05. Se expresan en minutos.

VIGILIA TOTAL E INTRARREGISTRO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT Y SUJETOS CONTROL

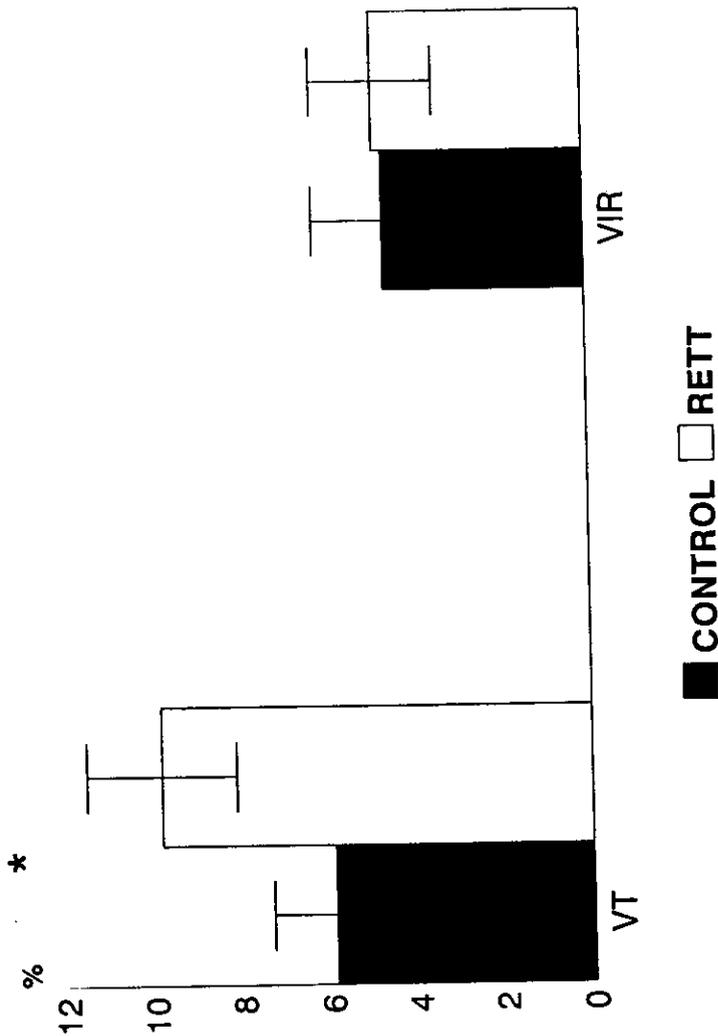


Figura 2. Valores promedio (+E.E.) del estado de vigilia, analizados con la prueba t de student. * p < 0.05. La vigilia total (VT) e intrarregistro (VIR) se expresan en minutos.

FASES DE SUEÑO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT Y SUJETOS CONTROL

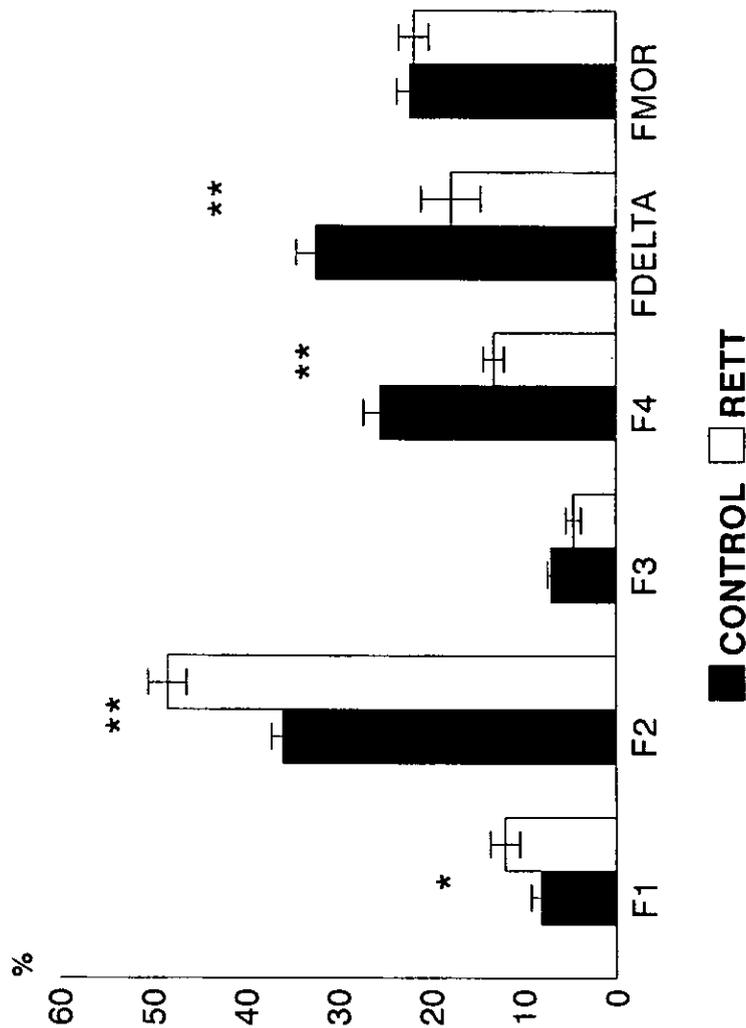


Fig. 3. Valores promedio de las fases de sueño analizados con la prueba t de Student: * $p < 0.05$, o ** $p < 0.01$. La duración de las fases 1 (F1), 2 (F2), 3 (F3), 4 (F4), Delta (FDELTA) y MOR (FMOR) se expresan en porcentaje con respecto al tiempo total de sueño.

INDICES DE MOVIMIENTOS Y TRASTORNOS RESPIRATORIOS

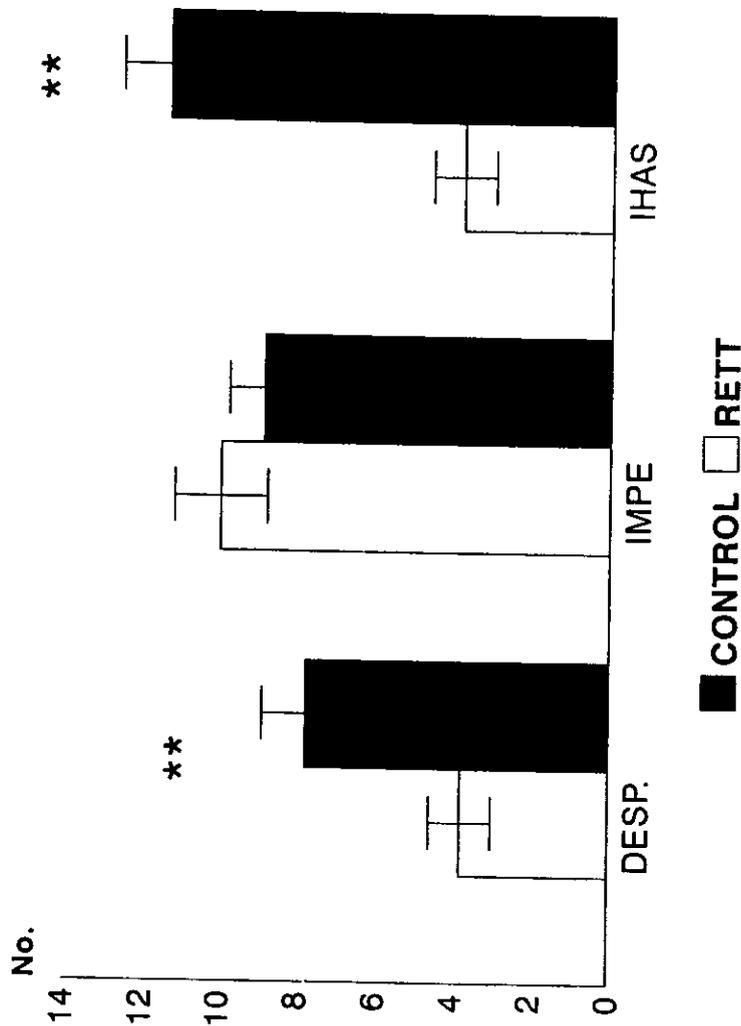


Fig. 4. Valores promedio (+E.E.) analizados con t de student para muestras independientes * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$. Los valores se expresan en número de eventos por hora de sueño. IMPE = índice de movimientos periódicos de las extremidades, IAHS = índice de apnea/hipopnea de sueño, DESP = No. despertares.

PRUEBA DE LATENCIAS MÚLTIPLES DE SUEÑO

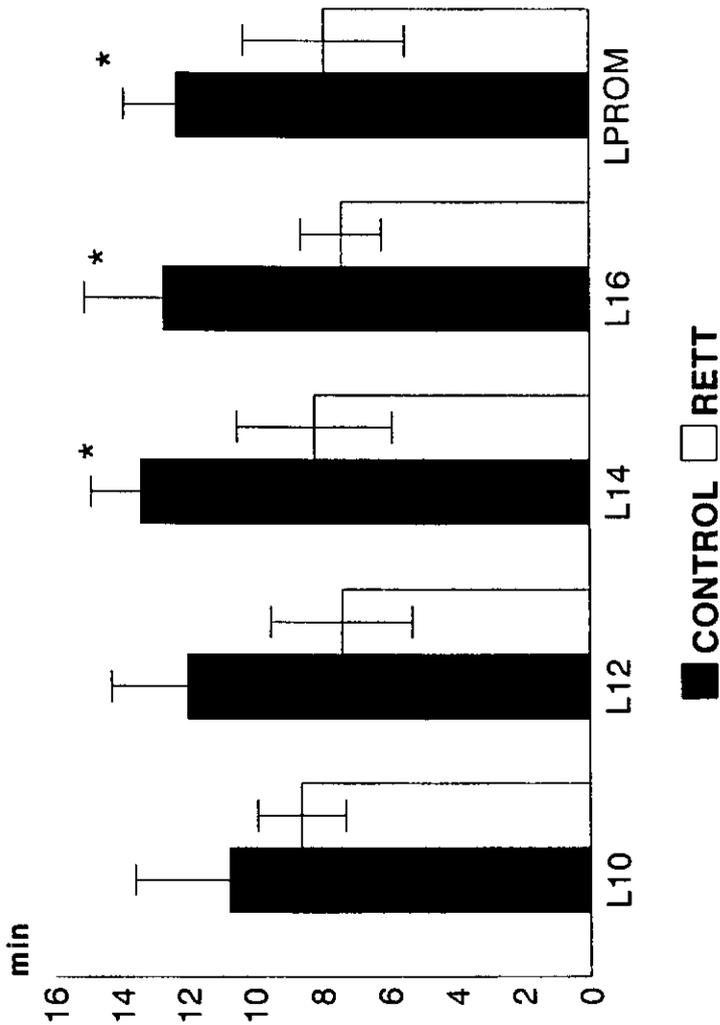


Fig. 5. Valores promedio (+E.E.) de las latencias diurnas analizadas con la prueba t de Student: * $p < 0.05$ o ** $p < 0.01$. Las latencias de las 10:00 (L10), 12:00 (L12), 14:00 (L14), 16:00 (L16) horas y la latencia promedio (LPROM) expresan el tiempo en minutos que los sujetos tardaron en dormir.

FALTA PAGINA

No. **43**

DISCUSIÓN .

En la clasificación internacional de los trastornos del sueño se incluye un apartado acerca de los trastornos neurológicos que van acompañados de alteraciones del sueño. En éste se presentan aquellos trastornos neurológicos en los que se ha descrito con precisión la existencia de alteraciones en la organización del sueño, bajo el entendido de que un sistema que controla la organización del ciclo sueño-vigilia que se encuentra alterado, necesariamente presentará alteraciones en la conducta regulada existente. No obstante, la descripción de las alteraciones del sueño se limita a algunos trastornos neurológicos, en virtud de que no existe información suficiente ni estudios que expliquen con precisión la relación existente entre las alteraciones del sueño y los trastornos neurológicos. Entre estos casos se encuentra el síndrome de Rett, cuyas manifestaciones clínicas aún siguen describiéndose. Sin embargo, debido a la importante incidencia de este trastorno, resulta necesaria la descripción de sus manifestaciones. Entre ellas podemos mencionar las características del patrón del sueño.

En el presente estudio se describen las alteraciones del patrón del sueño en niñas con síndrome de Rett con el fin de aportar mayor información al conocimiento de ese trastorno y la manera en como se ven afectados los mecanismos del sueño en alteraciones neurodegenerativas.

No hubo diferencia en el tiempo total de registro entre ambos grupos. Por lo anterior, los resultados observados y sus diferencias son consecuencia de las características de los grupos estudiados y no de un tiempo distinto de estudio.

De acuerdo con los resultados estadísticos se encontraron diferencias en la fase 1 con $p < 0.05$, y en las fases 2 y 4 se encontraron diferencias significativas con una $p < 0.001$. Por otro lado, la fase 3 no mostró diferencias estadísticamente significativas.

El total de sueño de ondas lentas presentó diferencias significativas de $p < 0.01$

Los resultados de la presente investigación nos indican que estas pacientes muestran síntomas compatibles con insomnio. Así lo documentan: la disminución en la eficiencia del sueño, el aumento en la latencia del sueño, el número de despertares y la vigilia. Por otro lado, la fragmentación del sueño nocturno condiciona que las pacientes duerman siestas durante el día, lo cual a su vez, ocasiona una pobre eficiencia del sueño durante la noche. Es importante mencionar que las estructuras nerviosas que intervienen en la regulación del ciclo sueño vigilia están involucradas también de manera importante en este padecimiento. Lo anterior explica las alteraciones encontradas y ya mencionadas en la organización del sueño de estas pacientes.

Uno de los principales problemas en la investigación de este tipo de trastornos es el aspecto metodológico. En el caso del síndrome de Rett se han descrito reportes de caso o bien se han comparado pacientes en diferentes momentos del desarrollo, con distintas manifestaciones clínicas o bien con variaciones en los grados de severidad. Todas estas deficiencias metodológicas se han contemplado en el presente estudio en cual se han establecido con claridad las características de los pacientes, se ha tratado de homogeneizar tanto la edad como el grado de severidad; todas las pacientes han sido diagnosticadas por un neurólogo pediatra que les ha estudiado detalladamente, se les ha realizado una valoración neurológica completa y con respecto al sueño se les realizó historia clínica, se les aplicó un cuestionario de hábitos de sueño, se realizó el estudio polisomnográfico de acuerdo a los criterios estándar, y se definieron con precisión las diferentes variables que componen la estructura del sueño.

A este respecto Glaze y col. (1987) encontraron una ligera disminución del tiempo total de sueño en pacientes mayores con el síndrome de Rett, así como un aumento en la latencia del sueño, en los pacientes más jóvenes con este síndrome también encontraron una disminución del sueño MOR. Otros autores

(Nomura, 1986) reportaron Cantidades normales de sueño MOR, pero una disminución en el sueño de ondas lentas en pacientes mayores, sin embargo, ninguno de estos estudios controlaron el factor de la edad ni establecieron grupos control para la comparación con los pacientes con síndrome de Rett. Las diferencias encontradas en este estudio probablemente obedecen a estas variables no controladas. Aquí, es importante mencionar que durante un estudio polisomnográfico en un ambiente ajeno al que acostumbran dormir los pacientes, los resultados pueden afectar la eficiencia de sueño y modificar otras mediciones de la arquitectura del sueño.

Por lo anterior, es muy importante al evaluar la arquitectura del sueño, comparar a los sujetos de estudio con sujetos control bajo las mismas condiciones. Más aún, los pacientes con síndrome de Rett frecuentemente son manejados con una gran cantidad de sustancias neuroactivas que pueden influenciar la arquitectura del sueño. Los fármacos pueden variar de acuerdo a los diferentes criterios médicos o a los lugares donde sea tratado. Cuando todos estos factores no se toman en cuenta pareciera como si las pacientes con el síndrome de Rett tuvieran una arquitectura del sueño normal. En el presente estudio se controlaron los factores mencionados y se realizó una noche de habituación tanto en los pacientes con el síndrome de Rett como en los sujetos control. De igual manera, se suspendió paulatinamente en 3 de los casos estudiados el manejo con medicamentos. Se suspendió el tratamiento por lo menos dos semanas previas a la realización del estudio y en el momento del mismo ninguno de los pacientes presentaban alteraciones importantes. Todas los pacientes estuvieron en la fase dos del padecimiento de acuerdo a la escala utilizada para estratificar el padecimiento.

Todos los sujetos del grupo control fueron completamente normales, 3 se descartaron por presentar un índice elevado de movimientos periódicos de las extremidades y 2 más porque presentaban el síndrome de resistencia de las vías aéreas

superiores. Estos 2 pacientes presentaban hipertrofia adenotonsilar sin apnea obstructiva del sueño.

El hecho de que se haya reportado que los pacientes con el síndrome de Rett presentan alteraciones respiratorias en la vigilia nos hace suponer que este mismo patrón se presentaría durante el sueño y que, además, como es el caso de los pacientes que presentan alteraciones respiratorias en la vigilia, éstos se ven exacerbados durante el sueño. En nuestro estudio el promedio de alteraciones respiratorias inducidas por el sueño cae en un índice de 9.3 eventos por hora de sueño, lo cual corresponde a un índice o a un trastorno respiratorio con grado de severidad leve. El tipo predominante de alteración respiratoria es obstructivo. Estas pausas respiratorias se presentaron principalmente durante las fases de sueño ligero y de sueño MOR. El criterio para considerar cada uno de estos episodios fue que la apnea tuviera una duración mayor de 10 segundos.

Las alteraciones respiratorias en este síndrome, como es el caso de las apneas observadas en vigilia, se encuentran precedidas por hipoapnea o hiperventilación y las desaturaciones ocurren solo después de que se presenta la apnea central. Se ha postulado que la hiperventilación es el resultado de una estimulación excesiva de los centros respiratorios del tallo cerebral o bien a la carencia de inhibición de la ventilación. Se sabe que la respiración se encuentra bajo control tanto metabólico como voluntario. El control metabólico que es movido por los receptores periféricos y centrales, así como por el tallo cerebral, regula la respuesta ventilatoria a los cambios en el PH del oxígeno y bióxido de carbono, el control conductual respiratorio es una función cortical que permite ejecutar funciones no respiratorias como el lenguaje, el control de la frecuencia respiratoria voluntaria y la deglución durante la vigilia y el sueño MOR.

Así, la ventilación es afectada tanto por factores conductuales como metabólicos. Durante el sueño NO MOR la influencia conductual de la ventilación se encuentra ausente por lo que ésta es regulada únicamente por factores metabólicos. Los patrones

de respiración anormal durante el sueño NO MOR sugieren la presencia de anomalías en el centro respiratorio ubicado a nivel del tallo cerebral. Por lo tanto, las anomalías de la respiración durante la vigilia y el sueño MOR deben ser a una alteración no cortical cuya naturaleza queda poco entendida.

Un hallazgo común en los pacientes con síndrome de Rett es la microcefalia, la cual se refleja en una reducción en la sinaptogénesis y alteraciones neuroquímicas, las que a su vez pueden contribuir también tanto a la presencia de alteraciones respiratorias como a las diferencias mostradas en los índices de inicio y continuidad del sueño y el retardo psicomotor típico de estas pacientes.

Otra posibilidad es que estas pacientes presenten anomalía en el núcleo central de la amígdala en el cuerpo amigdalóide que es un área límbica que recibe actividad aferente tanto de la corteza como de las áreas subcorticales y que proyecta al puente parabraquial y al núcleo del tracto solitario, lo cual es importante para el control de la respiración. Los síntomas como la interrupción abrupta de las irregularidades respiratorias en pacientes con el síndrome de Rett durante la transición de la vigilia al sueño, y el hecho de que la hiperventilación es frecuentemente interrumpida por la emoción, sugiere una anomalía de los núcleos centrales de la amígdala en estos pacientes.

Por otro lado, resulta importante explicar los hallazgos de este estudio en función de las alteraciones neuroquímicas reportadas previamente, ya que es sabido que las aminas biogénicas se encuentran alteradas en estos pacientes. Mas aún, se sabe que estos neurotransmisores o moduladores de la actividad neuronal tienen funciones muy importantes en algunas manifestaciones del SNC y en particular de la regulación del ciclo sueño-vigilia. La dopamina regula el control de los movimientos voluntarios en el sistema extrapiramidal. La serotonina regula entre otras cosas la sensibilidad del sistema límbico y de la Médula a las aferencias de dolor y tiene un papel fundamental en

el control de los ciclos vigilia sueño. La noradrenalina que tiene un rol fundamental en el sistema de alerta y en el sistema nervioso autónomo. Las alteraciones en estos sistemas de neurotransmisión descritas previamente, también explican los cambios observados en la regulación del sueño.

Las anomalías de uno o más de los metabolitos de las monoaminas han sido reportadas en otros trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Lechiam, el de Gilles de Tourette y la enfermedad de Huntington, mismos que van acompañados de alteraciones del sueño, principalmente insomnio e hipersomnia.

Como se ha mencionado la cantidad de sueño MOR y sueño NO-MOR varía a lo largo de la vida, el sueño MOR es importante para lograr la madurez adecuada del SNC. En nuestro estudio se encuentra disminuida esta etapa de sueño, hallazgo que apoya la falta de madurez cerebral observada en otros ámbitos de la vida de estas pacientes. Esta falta de madurez también ha sido reportada en el padecimiento estudiado.

En el presente estudio se detectó la presencia de hipersomnia diurna. Las siestas que son características de la primera infancia tienden a desaparecer después de los 5 años de edad. A este respecto, se ha reportado que la principal causa de la desaparición de las siestas es la madurez del SNC. En las pacientes estudiadas, la somnolencia se explica además en función de la fragmentación del sueño nocturno.

Por último, el conocimiento de los parámetros que se ven afectados en pacientes con síndrome de Rett en los estadios iniciales del padecimiento apoya el conocimiento del grado de afectación del SNC y aporta información que confirma la necesidad del manejo multidisciplinario de este trastorno.

Por lo que respecta a la calidad del sueño de estas pacientes, es recomendable apoyar el tratamiento sintomático del trastorno. Con un programa de hábitos de sueño tendiente a mejorar la

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

condición general de las pacientes y apoyar la respuesta al tratamiento farmacológico establecido para su control.

Esta investigación permite conocer el grado de deterioro que existe en las pacientes mediante la expresión fisiológica del sueño. Es importante mencionar que en los reportes existentes no quedan claras las alteraciones respiratorias, lo cual explica parte del deterioro cerebral, porque como se sabe la hipoxia está relacionada con la muerte neuronal. Debe destacarse que por el grado de apnea se tiene que evitar el uso de depresores del SNC, ya que estos relajan los músculos orofaríngeos.

Por otro lado, hay que sincronizar los ciclos de sueño, es decir reducir las siestas diurnas con el fin de que haya un mayor grado de alertamiento diurno y un menor número de despertares nocturnos.

Así mismo, los resultados de la presente investigación permiten al estudioso de la psicofisiología tomar en consideración los efectos en el ciclo sueño-vigilia en el síndrome de Rett para mejorar la calidad de vida de estas pacientes a través de un programa multidisciplinario de interacción terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Al-Mateen, M. Philippart, M. y Shields Wd. (1982). "Rett syndrome: a commonly overlooked progressive myoclonus epilepsy and its correlation with the decrease of 5-HIAA and HVA". *Acta Neurol Scand*.

Anders, T., Emde, R. y Permelee, A. (1971). A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of stages of sleep and wakefulness in newborn infant. California, Ed. U. C. L. A.

Anvret, M. (1990). "Segregation analysis of the X-chromosome in a family with Rett syndrome in two generations". *Am J Med Genet*.

Aron, M. (1990). "The use and effectiveness of elbow splints in the Rett syndrome". *Brain & Dev*.

ASDA. (1990). *THE International classification of sleep disorders. Diagnostic and Coding Manual*. Kansas, De Allen Press Inc.

Ayala, Fructuoso. (1997). *Medicina del sueño, aspectos básicos y clínicos*. Mexico.

Bachmann, C. (1986). "Rett syndrome revised: a patient with biotin deficiency". *Eur J Pediatr*.

Budden, SS. (1990). "Meek M. Communication and oral-motor function in Rett syndrome". *Dev Med Child Neurol*.

Buela Casal / Navarro Humanes. (1990). *Avances de la investigación del sueño y sus trastornos*. Barcelona, Ed. Siglo XXI.

Buhler, EM. (1990) "Another model for the inheritance of Rett syndrome". *Am J Med Genet*.

Carole L. Marcus, John L. Carroll, Susan A. McColley, Gerald M. Loughlin, Shelly Curtis, Paula Pyzik & Sakkubai Naidu. *The Journal of Pediatrics*. August 1994.

Cirignotta, F., Lugaresi, E. Y Montagna, P. (1986). "Breathing impairment in Rett syndrome". *Am J Med Genet*. 24: 167-173.

Coble, P.A. (1987). "EEG Sleep of Healty children of 6-12 years of age". *Sleep and its disorders in children*. New York, Ed. Raven Press.

Coleman, M., Brubaker, J., Hunter, K. y Smith, G. (1988). "Rett syndrome: a survey of North American patients". *J Ment Defic Res*. 32: 117-124.

Comings, D.E. (1986). "The genetics of Rett syndrome: The consequences of a disorder where every case is a new mutation". *Am J Med Genet* 24: 383-388.

Cooper, R. (1994). *Sleep*. Londres, Ed. Chapman and Hall Medical.

Debré, R. y Doumic, A. (1980). *El sueño del niño*. Madrid, Ed. Planeta.

Doobbing, J. (1970). "Undernutrition and the developing brain". *Developmental neurobiology*. Illinois, Ed. Charles C. Thomas Publisher.

Eeg-Olofsson (1990). Aspects of dysmorphics features and stereotypic movements in mental retardation. 4th International Symposium. pp. 197-199.

Elian, M. y Rudolf, ND. (1991). "EEG and respiration in Rett syndrome". *Acta Neurol Scand*.

Eyre, J.A., Kerr, A.M. y Miller, S., O'Sullivan, M. y Ramesh, V. (1990). "Neurophysiological observations on corticospinal projections to the upper limb in subjects with Rett syndrome". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 53: 874-879.

- Fitzgerald, PM. (1990). "Extrapyramidal involvement in Rett's syndrome". *Neurology*.
- Glaze, D.G., Frost, J.D. Jr., Zoghbi, H.Y. y Percy, A.K. (1987). "Rett syndrome: characterization of respiratory patterns and sleep". *Ann Neurol* Abril: 377-382.
- Guidera, KJ. (1991). "Orthopedic manifestations of Rett syndrome". *J Pediatr Orthop*.
- Guilleminault, C., Eldridge, F. y Dement, W.C. (1972). "Narcolepsy, insomnia and sleep apneas" *Bull Physiopathol. Res.*, 8 pp. 1127-1138.
- Hobson, A. (1989). *Sleep* New York, Ed. Scientific American Library.
- Hobson, A. (1994). *El cerebro soñador*. México, FCE.
- Hagberg, B.A., Aicardi, J. y Dias, K. (1983). "A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases". *Ann Neurol*. 14: 471-479.
- Hagberg, B.A. (1989). "Rett syndrome: clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause". *Pediatr neurol*. 5: 75-83.
- Hagberg, B.A. y Witt-Engerström, I. (1986). "Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence". *Am. J Med Genet*. 24: 47-59.
- Hass, RH. (1986). "Therapeutic effects of a ketogenic diet in Rett syndrome". *Am J Med Genet* 24: 225-246.
- Holm, VA. (1986) "Physical growth and development in patients with Rett syndrome". *Am J Med Genet*.
- Holm, VA. y King, HA. (1990). "Scoliosis in the Rett syndrome". *Brain Dev*.
- Jellinger K, Seitelberg F. (1986). "Spongy glio-neuronal dystrophy in infancy and childhood". *Acta Neuropathol*.

- Killian, W. (1986). "On the genetics of Rett syndrome: Analysis of pedigree data". *Am J Med Genet*.
- Lekman, A, Witt-Engerström, I, Gottfries, J. (1989). "Rett syndrome: biogenic amines and metabolites in postmortem brain". *Pediatr Neurol*. 5: 357-362.
- Lesch, D. y Spire, P. (1990). "Clinical electroencephalography". *Handbook of sleep disorders*. New York, Edited by Thorpy M..
- Nielsen, J..B. (1990). "Immature pattern of brain activity in Rett syndrome". *Arch Neurol*.
- Nomura, Y. y Segawa, M. (1986). "Anatomy of Rett síndrome" *Am J Med Genet*. 289-303.
- Oldfors, A., Sourander, P., Armstrong, DL., Percy, AK., Wittfengerstrom, I y Hagberg, BA. (1990) "Rett syndrome: cerebellar pathology". *Pediatr Neurol*. 6: 310-314.
- Philippart, M. (1990). "The Rett syndrome in males". *Brain & Dev*.
- Piazza, C.C. (1990). "Aberrant sleep patterns in children with the Rett syndrome". *Brain & Dev*..
- Prieto, G. (1991). "Sueño y Vigilia" en *Fisiología Humana. Neurofisiología* de Jesús Ninomiya. México, Ed. El Manual Moderno.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968). A manual of standarized terminology, techniques for scoring system for sleep stages of human subjets. California, Ed. UCLA.
- Romeo, G., Archidiacono, N. y Rocchi, M. (1986) "Rett syndrome: lack of association with fragile site Xp22 and strategy for the genetic mapping of X-linked new mutations". *Am J Med Genet*.
- Schertchman, B., Harper, K y Harper. (1994). "Distribution of slow wave EEG activity across the night in developing infants" *Sleep* Vol. 17 (4) 316-322.

Trauner, D.A., y Hass, R.H. (1985). "Electroencephalographic abnormalities in Rett syndrome". *Ann Neurol.* 18: 394.

Verma, N.P. y Nigro, M.A., Chheda, R.L. y Hart, ZH. (1986). "Electroencephalographic findings in Rett syndrome". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 64: 394-401.

Weeb, B. (1990). "Ontogenia del Sueño". *Avances en la investigación del sueño y sus trastornos*. Barcelona, Ed. Siglo XXI.

Witt-Engerström, I. (1989). "Rett syndrome: a suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence". *Am. J Med Genet.* 24: 47-59.

Yoshikawa, H. (1990). "Cerebral blood flow and oxygen metabolism in Rett syndrome". *No Ta Hattatsu*.

Zoghbi, H.Y, Ledbetter, D.H. A .de Novo.(1990). "X;3 translocation in Rett syndrome". *Am J Med Genet.*