

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

POSGRADO

TESIS DE DOCTORADO

**CARACTERISTICAS DE LA ACTIVIDAD ELECTRICA CEREBRAL
DURANTE LA TRANSICIÓN VIGILIA-SUEÑO EN INSOMNES
CRONICOS**

ALUMNO: PEDRO FIGUEREDO- RODRIGUEZ

TUTOR: DRA. MARIA CORSI-CABRERA

COMITE TUTORAL: DR. JUAN JOSÉ SANCHEZ SOSA

DRA. THALIA HARMONY BAILLET

DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL

DRA. YOLANDA DEL RIO PORTILLA

NOVIEMBRE 2008



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.

Agradecimientos,

A la Dra. María Corsi Cabrera, la cual ha reavivado en mí el interés de la investigación científica y ha sido durante estos años de doctorado un ejemplo de profesora, amiga y ser humano tenaz y valiente.

Al Dr. Juan José Sánchez Sosa, mano amiga y solidaria, siempre animoso y capaz, su inspiración y ayuda ha sido decisiva en mi doctorado.

A la Dra. Thalía Harmony Baillet, es una bendición y un honor tener en mi comité tutorial a una excelencia científica como lo es ella. Muchas Gracias.

A la Dra. Josefina Ricardo Garcell, sabiduría encerrada en una mujer que todo lo da generosamente con tal de ayudar y hacer felices a los demás. Aché pa'ti!

A la Dra. Yolanda del Río Portilla, mis respetos para ella, reina y dueña de los detalles, amistad franca y leal, siempre presente cuando uno más la necesitaba.

Al Dr. Miguel Angel Guevara, gracias por tu apoyo y presencia constante en mi trabajo.

Al Dr. Reyes Haro y Lic. Ulises Jiménez por su apoyo en obtención de la muestra experimental y la recolección de los datos.

A Gisela, gracias por tu amistad, cariño, ayuda y solidaridad de siempre.

A Mire, tú generosidad y cariño han sido un baluarte de esta nueva etapa de mi vida. Gracias por ser como eres, por tu apoyo de siempre, por verme diferente, por todo, gracias.

A mi querido Hiram, mi comadre y los niños, especialmente mi ahijado Abraham futuro hombre de ciencias.

A mis queridos compañeros del Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México: Zeidy, Alejandra, Berenice, Jorge, Alfonso y Enrique. Ellos juntos a mis maestras Mary y Yola, me brindaron el cariño que necesité al estar lejos de la tierra que me vió nacer. Todos juntos constituyeron una escuela donde aprendí el valor real del noble y hermoso pueblo mexicano. A ellos mi agradecimiento de siempre.

A mis amigos y compañeros de Cuba, los engrandece ante mis ojos aquí, desde la distancia y el tiempo, ese batallar incesante buscando siempre la verdad y la sabiduría como único medio de hacer imperecedera la virtud y efímera la soledad.

Al Dr. Nieto, Carlos, Cecy, Ivette, gracias por su ayuda y solidaridad. A la Lic. Lucy gracias.

A CONACYT Proyecto 50709 y DGAPA Proyecto IN209406-2 por su apoyo económico como parte del proyecto de investigación y la beca recibida durante todos estos años.

Agradecimiento Especial

Al Dr. José María Calvo y Otalora (Chema), su deceso constituyó una pérdida para las Ciencias Mexicanas y para mí en particular la ausencia en mi Comité Tutorial de un agudo crítico, sagaz científico y una excelente persona.

Dedicatorias,

A mi madre,

A mi abuela,

A mi esposa e hijos,

A mis hermanos,

A México lindo y querido,

A Cuba, crisol de mi vida,

EL MUNDO ES UNO Y DIVERSO

JOSE MARTI (1853- 1895)

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCION

7

- **Etiología del insomnio** 9
- **Teoría del “Hiperarousal”** 10
- **Características generales del Sueño Normal. Clasificación.** 11
- **Definición de la Vigilia y de las Etapas de Sueño** 12
- **Control Neural del Sueño y la Vigilia** 15
- **Características del EEG durante la Vigilia y el Sueño** 18
- **Acoplamiento Temporal de la actividad cerebral** 20
- **Transición Vigilia- Sueño. Inicio del sueño.** 24
- **EEG de Sueño en el paciente insomne** 26

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

29

OBJETIVOS

34

HIPÓTESIS DE TRABAJO

34

METODOS

- **Características de las muestras** 35
- **Criterios de Selección** 36
- **Criterios de Exclusión** 37
- **Variables** 37

PROCEDIMIENTO

39

- **Arquitectura del sueño y definición del período de inicio del sueño (PIS)** 39
- **Registro y Análisis del EEG del PIS.** 40
- **Acoplamiento Temporal** 41
- **Evolución Temporal para las transiciones inter- etapas durante el PIS** 41
- **Escalas de evaluación utilizadas** 42
- **Calidad del Sueño posterior a la PSG** 42

• Análisis Estadístico	43
RESULTADOS	43
Características polisomnográficas objetivas y subjetivas de calidad y continuidad del sueño de toda la noche en los insomnes crónicos	45
• Variables polisomnográficas	45
• Escalas de evaluación de Severidad del Insomnio y la Ansiedad	47
• Calidad y Continuidad del Sueño	48
Patrones distintivos de la actividad EEG de los insomnes durante el Período Inicial de Sueño (PIS)	50
• Promedio de todas las épocas de vigilia, etapa1 y etapa 2 del PIS	
• Potencia	50
• Acoplamiento temporal	52
Vigilia	52
Etapa 1	53
Etapa 2	54
Sueño consolidado	56
Evolución Temporal durante el PIS	59
• Primera transición entre la vigilia y la etapa 1	60
• Primera transición entre las etapas 1- 2	61
• Transición entre la última etapa 2 y la primera época de treinta segundos de sueño consolidado	62
• Comparación de la primera etapa1 del PIS (post-vigilia) y la última etapa1 (previa a la primera etapa 2)	62
• Comparación de la primera etapa 2 del PIS (post- etapa 1) y la última etapa 2 (previa al sueño consolidado)	63
DISCUSIÓN	67
BIBLIOGRAFIA	72

CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DURANTE LA TRANSICIÓN VIGILIA-SUEÑO EN INSOMNES PRIMARIOS CRÓNICOS

La falta de consistencia de signos objetivos en la polisomnografía (PSG) de los insomnes primarios y la baja concordancia entre éstos y la estimación subjetiva de un sueño insuficiente y de pobre calidad, ha conducido a buscar signos objetivos que pudieran indicar trastornos neurofisiológicos subyacentes al insomnio primario. El análisis cuantitativo del EEG del sueño de insomnes ha revelado actividad beta incrementada, tanto en la vigilia previa al sueño, como durante el periodo de inicio del sueño (PIS) y durante el sueño, mientras que la actividad lenta se encuentra disminuida. La actividad alfa también se encuentra elevada en los insomnes. Es por lo tanto importante estudiar todo el espectro de frecuencias; sin embargo, todos los estudios mencionados se han limitado a analizar bandas anchas y casi todos en las regiones centrales. Se sabe que las frecuencias del EEG tienen un significado diferente de acuerdo con el estado fisiológico y que la instalación del sueño no es simultánea en toda la corteza sino un proceso local que se va generalizando de tal forma que el análisis de banda estrecha del EEG y su distribución cortical podría contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos neurales comprometidos en la etiología del insomnio. El objetivo principal de esta investigación, es por lo tanto, analizar el EEG de banda estrecha en todas las derivaciones del sistema internacional 10-20 en insomnes primarios durante el PIS, definido como tiempo comprendido entre las buenas noches y 3 minutos consecutivos de sueño delta, o sueño consolidado.

Participaron 9 insomnes primarios y 9 sujetos controles libres de problemas de sueño, todos diestros y entre 19 y 34 años de edad. Se realizó la PSG estándar durante la primera noche en el laboratorio utilizando el Sistema Internacional 10-20. Se obtuvieron los espectros de potencia y de acoplamiento temporal del EEG del PIS.

Los insomnes tuvieron mayor actividad alfa lenta (7 y 8 Hz) en las regiones frontales durante la etapa 2 del PIS y de algunas frecuencias rápidas (beta y gamma) en el hemisferio izquierdo en la vigilia; En términos generales tuvieron mayor acoplamiento temporal que los controles especialmente en el hemisferio izquierdo y en las frecuencias rápidas. El grupo de insomnes subestimó la calidad de sueño y mostraron el mismo efecto de primera noche que los controles.

La ausencia de un efecto activador del insomnio mediante la maniobra del “efecto de primera noche” para promoverlo indica que las causas del insomnio de este grupo no se encuentran en estímulos externos medioambientales ni en condiciones circunstanciales y sugiere que se debe a alteraciones más permanentes.

El conjunto de estas evidencias señalan hacia un desorden de la atención endógena. La atención depende, además del nivel de vigilancia, de las regiones frontales que junto con las áreas posteriores de asociación conforman una red esencial para la atención dirigida endógenamente. La presencia de oscilaciones rápidas en la vigilia, de alfa en las regiones frontales durante la etapa 2, así como el hiper-acoplamiento entre regiones frontales y posteriores de asociación del hemisferio izquierdo, en los insomnes indica una desactivación incompleta de la región frontal que mantiene un cierto nivel de atención endógena en ellos y sugiere una alteración de la red fronto-parietal de la atención.

CHARACTERISTICS OF EEG ACTIVITY DURING THE AWAKE-SLEEP TRANSITION IN CHRONIC PRIMARY INSOMNIACS.

The lack of consistent objective signs derived from polysomnography (PSG) in primary insomniacs and the low concordance between these PSG signs and subjective evaluation of sleep duration and quality have prompted the search for objective signs that could reveal neurophysiologic alterations underlying primary insomnia. Quantitative EEG analysis has revealed higher beta during wakefulness, as well as during the sleep onset period (SOP) and during sleep, and lower slow (delta) activity in insomniacs. Furthermore, sleep initiation does not occur simultaneously over the entire cortex but starts as a local process invading gradually the rest of the cortex; however, only broad bands have been studied and, almost always restricted to central regions. Different EEG frequencies have different meaning depending on the physiological state, it is therefore important to study narrow bands. The main objective of the present investigation was therefore, to analyze spectral power of narrow EEG bands in the 19 derivations of the 10-20 International System in primary insomniacs during the SOP, defined as 3 consecutive minutes of delta sleep. Nine right handed insomniacs participated (19-34 years old), which were thoroughly screened via structured psychiatric, medical and sleep interviews and scales. All of them met the criteria for primary psychophysiological and/or paradoxical insomnia. They had sleep difficulties three or more nights per week for at least 6 months, and impaired daytime function, were not medicated and had no other sleep disorders. The control group ($n = 9$) was matched for age and dexterity. All participants underwent a single night of standard PSG in the laboratory. In addition, the 10-20 International System, oral-nasal airflow and anterior tibialis EMG were recorded. PSG was scored blind to subject group according to Rechtschaffen and Kales criteria. EEG from SOP (lights out to consolidated sleep) was digitized at 1024 Hz, segmented into two-sec non-overlapping epochs. All artifact-free epochs were Fast Fourier Transformed and absolute (AP), relative power (RP) and temporal coupling was obtained for 1 Hz bins. Insomniac patients had higher alpha RP (7 and 8 Hz) over all frontal derivations during stage 2 of SOP and higher RP of isolated beta and gamma frequencies during wakefulness; They also had a general increase in temporal coupling between frontal and posterior association areas, especially in the left hemisphere and in gamma frequencies. PSG of both groups showed the "first night effect"; however, PSG variables were not significantly different between the two groups. Insomniacs did differ from controls in subjective estimation of sleep quality and continuity in spite of similar PSG. The absence of a stronger first night effect in the insomniac group indicates that EEG characteristics found in this group cannot be attributed to external stimuli nor surrounding circumstances and rather suggests a more stable alteration. Attention depends not only on vigilance level, but also on frontal regions, which together with posterior association areas, conform an essential network for purposive endogenously guided attention. The presence in insomniacs of alpha activity in frontal regions and higher temporal coupling between frontal and posterior association areas of the left hemisphere, suggests the persistence of a certain level of endogenous attention during stage 2 of SOP, which contributes to the subjective perception of bad sleep quality. Further studies of larger groups and other age spans are needed to confirm present results.

“CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DURANTE LA TRANSICIÓN VIGILIA- SUEÑO EN INSOMNES CRÓNICOS”

INTRODUCCIÓN

El insomnio es el trastorno del sueño con mayor incidencia (Mellinger y cols., 1985), y después del dolor es el síntoma más frecuente en medicina (Baker, 2000). Afecta aproximadamente al 33 % de la población americana adulta en algún momento de su vida (Ancoli-Israel y Roth, 1999), así como a una proporción significativa de la población mundial (Janson y cols., 1995; Leger y cols., 2000; Ohayon, 2002). En México existen pocos estudios sobre la frecuencia de trastornos del dormir en la población general (Alvarado y cols., 1996).

De acuerdo con la Segunda Edición de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2. International Classification of Sleep Disorders, 2005), el insomnio es un síntoma caracterizado por dificultad repetida para la iniciación, el mantenimiento y la consolidación del sueño a pesar de disponer del tiempo y las oportunidades adecuadas para hacerlo, mala calidad del mismo y consecuencias diurnas asociadas. Según Alvarado (1997), en encuestas realizadas con población mexicana valorando la frecuencia del insomnio de inicio, del total de sujetos con quejas subjetivas de no poder conciliar el sueño el 7.8 % las tiene siempre o frecuentemente, mientras que el 39.9 % las tiene de forma ocasional, y el 8.4% de los sujetos de la población total estiman latencias al sueño mayores de 30 minutos. El insomnio de mantenimiento, considerado como el levantarse o despertarse desde una vez hasta más de 4 veces en una noche, fue reportado con una frecuencia del 27.2 % de los cuales el 3.4 % lo considera un problema moderado y el 5.8 % como severo. El despertar precoz como problema lo refiere el 2.5 % de la población estudiada, considerándolo grave el 2.9 % y moderado el 2.3 %.

El insomnio de larga duración o crónico es el problema más grave. Se define como aquel que tiene una duración de semanas a meses e incluso años (Ancoli-Israel, 2000) Este tipo de insomnio puede ser primario o secundario. El insomnio primario se

presenta hasta en un 12% de las consultas de sueño en centros especializados (Carnwath y Miller, 1994). La ICSD-2 considera como insomnio primario al insomnio idiopático, al insomnio psicofisiológico y al insomnio paradójico o pseudoinsomnio, que recibe también el nombre de falsa percepción del sueño, considerando como insomnio primario, el asociado a causas funcionales o psicogénicas a diferencia del insomnio secundario, el cual se deriva de lesiones orgánicas cerebrales demostradas por técnicas de neuroimágenes y la presencia concomitante de otros trastornos del sueño o de alguna enfermedad psiquiátrica, neurológica o médica asociada. El insomnio idiopático es el menos frecuente, se presenta desde la primera infancia y se presume una alteración de los mecanismos subyacentes a la vigilia y al sueño.

Según Lavie y cols. (2002), no hay insomnio si no hay consecuencias diurnas; esto último aparece como un requisito indispensable para esta definición. Las consecuencias diurnas en los pacientes insomnes crónicos dificultan notablemente su desempeño diario debido al alto grado de fatiga, irritabilidad, depresión, disminución de la capacidad de desempeño en las actividades diarias, disminución del disfrute de las relaciones interpersonales y de una forma muy señalada, existe dificultad para la concentración y reducción del alerta y la atención. Resulta interesante destacar la relación existente entre insomnio crónico y deterioro cognitivo, lo cual ha sido demostrado por diversos autores valiéndose de evaluaciones subjetivas, tiempos de reacción o utilizando métodos psicofisiológicos con potenciales relacionados con eventos auditivos o visuales (Figueredo y cols., 2003). No obstante, la mayor parte de estos estudios son realizados generalmente en la etapa de vigilia (Szelenberg y Niemcewicz, 2001) o durante porciones del tiempo total de sueño (Campbell y Bastien, 1992). Son estudios transversales que arrojan información sobre intervalos de tiempo de las características de los pacientes con insomnio crónico pero que, en general, obvian los efectos de una mala vigilia precedente o de un sueño anterior de mala calidad. La estrecha vinculación funcional y anatómica entre las redes neurales implicadas en diferentes mecanismos cognitivos y las relacionadas con la producción de la vigilia y el sueño (Figueredo y cols., 2003) podrían ser la causa de estas acusadas consecuencias diurnas en los pacientes con insomnio crónico.

Etiología del insomnio

A pesar de que según Ford y Kamerow (1989), el insomnio es el trastorno del sueño más común encontrado en la práctica clínica, su neurobiología permanece aún muy poco estudiada. Este conocimiento limitado puede tener sus bases en las soluciones de algunos problemas sin resolver desde hace mucho tiempo basados en la etiología y tratamiento del insomnio (Buysse y cols., 1994). Sin embargo, la distinción clínica entre insomnio primario y secundario ha permitido una mejor comprensión de la fisiopatología del insomnio al evidenciar los pacientes con insomnio primario, características propias, electrofisiológicas y psicomotoras, de tener aumento diurno del alertamiento cortical o arousal (Bonnet y Arand, 1979a; Stepanski y cols., 2000). La capacidad de quedarse dormido puede estar determinada no solamente por las características de la vigilia anterior si no también, por el nivel basal de alertamiento cortical fisiológico determinado por el sistema de arousal. En general, los individuos con un alto nivel de arousal basal podrían tener dificultades para iniciar el sueño y ser incapaces en algún grado de mantener su sueño de acuerdo a sus requerimientos individuales. De tal manera que la presencia de insomnio dependería entonces de los requerimientos de sueño de cada individuo y su nivel basal de arousal (Bonnet y Arand, 1979a).

Según Drake y cols. (2003), la etiología del insomnio podría explicarse a través de un modelo teórico propuesto por Spielman y cols. (1987). Este modelo teórico plantea que el insomnio crónico se produce mediante la interacción de tres factores: predisponentes, precipitantes y perpetuantes. La dinámica de esta teoría sería la siguiente: eventos precipitantes actuando sobre una predisposición latente en el sujeto y la presencia subsiguiente de factores de mantenimiento, tendría como resultado la producción de insomnio. Los factores predisponentes más comunes probablemente incluyan aumento innato del arousal (Bonnet y Arand, 1997a), tendencia a internalizar conflictos (Kales y cols., 1976) y reactividad emocional y vulnerabilidad a las preocupaciones (Spielman y cols., 1987). Los factores precipitantes del insomnio podrían ser el exceso diario de actividad con el estrés subsiguiente (Healey y cols., 1981), accidentes, enfermedades y hábitos que fueran incompatibles con un sueño saludable (Spielman y cols., 1987).

El enfoque más generalizado para estudiar cada uno de los tres factores de este modelo teórico de la etiología del insomnio, ha sido hecho considerando diversos estudios fisiológicos y conductuales. Un interesante enfoque conductual fue el hecho por Harvey (2002). Este autor propuso un modelo cognitivo para el insomnio crónico que realmente es un modelo de mantenimiento o perpetuación del insomnio; el modelo propuesto trata de discernir si los trastornos cognitivos son la causa o un epifenómeno del trastorno del sueño en el paciente insomne. En sus conclusiones, este mismo autor asume un papel causal para los trastornos cognitivos en la generación del insomnio y reconoce que este modelo cognitivo está muy vinculado al modelo fisiológico del hiperarousal como causa concomitante de insomnio.

Teoría del Hiperarousal

El incremento y la variación de algunas variables metabólicas y fisiológicas en los pacientes insomnes indican que el insomnio podría ser más un trastorno de “hiperarousal” o aumento marcado de la actividad cerebral, que un trastorno primario de los mecanismos del sueño (Bonnet y Arand, 1997a), esto es subrayado por el hecho de que mediante la polisomnografía (PSG) se ha demostrado aumento de la actividad beta en el EEG de este tipo de pacientes, durante la vigilia (Freedman, 1986) y durante el sueño (Perlis y cols., 2001b), lo cual podría indicar aumento de la actividad cortical.

Diversos estudios, evaluando un amplio rango de aspectos fisiológicos en el insomnio primario, han medido cambios en índices autonómicos tales como la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la temperatura y el metabolismo (Stepanski y cols., 1989; Adam y cols., 1986; Bonnet y Arand, 1997b), disfunción neuroendocrina evidenciada por niveles plasmáticos alterados de melatonina e incremento de niveles plasmáticos de cortisol, lo cual evidencia la activación del eje adrenal – hipotálamo- hipofisario (Vgontzas y cols., 2001; Hajak y cols., 1995) y la función inmune tanto a nivel celular como humoral (Savard y cols., 2003).

Estudios recientes de neuroimágenes funcionales obtenidas mediante tomografía de emisión de positrones muestran en pacientes con insomnio primario, al compararlos con sujetos normales, que todo el metabolismo cerebral se incrementó significativamente durante la vigilia y el sueño NMOR y que la formación reticular

ascendente se activó notablemente en el paso de la vigilia al sueño NMOR. Estos hallazgos sugieren que la dificultad para conciliar el sueño en estos pacientes está relacionada con problemas para disminuir la actividad metabólica en estructuras vinculadas al sistema general de arousal (Nofzinger y cols., 2004a; Nofzinger, 2004b).

El aumento del arousal o “hiperarousal” en pacientes insomnes pudiera referirse como ausencia de una somnolencia esperada en pacientes insomnes (Bonnet y Arand, 2000), un grupo de diferentes conductas auto-reportadas por insomnes (Lamarche y Ogilvie, 1979) o indicar una tendencia a tener respuestas eléctricas corticales poco moduladas por las propiedades de los estímulos (Pavlova y cols., 2001). Otra forma más simple de entender el término de hiperarousal es el referirlo como “aumento del alertamiento cortical” pues este concepto también podría involucrar tres ejes ortogonales con independencia entre ellos como son: arousal cognitivo, arousal somático y el arousal del SNC o arousal cortical (Perlis y cols., 2001b).

Características generales del Sueño Normal. Clasificación.

En 1929, Hans Berger demostró mediante el registro de la actividad electroencefalográfica claras diferencias entre el sueño y la vigilia. Posteriormente, Aserinsky y Kleitman (1953) mostraron que el EEG durante el sueño podría diferenciarse en al menos dos tipos diferentes de registros según estuvieran o no asociados con ensoñaciones. Por estar asociado el sueño con ensoñaciones a episodios de movimientos rápidos de los ojos se le llamó sueño MOR (Movimientos Rápidos de los Ojos); y por exclusión, al otro tipo de sueño que no tenía movimientos rápidos de los ojos se le llamó NMOR.

Existen diversas clasificaciones de las características del sueño, una de las más conocidas es la incluida en el Manual de Terminología Estandarizada, Técnicas y Sistema de Registro para los Estados de Sueño en Humanos (Rechtschaffen y Kales, 1968). En este manual se enfatizan las características del EEG para definir los estados de Vigilia, del sueño NMOR (etapas 1, 2, 3 y 4) y del sueño MOR. Cada uno de estos estados tiene características particulares de amplitud y frecuencia del EEG e incorpora las del electromiograma (EMG) y los movimientos oculares para una mejor definición de las diferentes etapas del sueño.

Durante el sueño normal, las etapas de sueño tienden a ocurrir en sucesión, formando una arquitectura del sueño única. Generalmente, desde la vigilia un individuo cae en la etapa 1 de sueño seguida por las etapas 2, 3, 4 y sueño MOR. A esta sucesión de etapas de sueño se le conoce como ciclo de sueño. Cada noche hay de 4- 6 ciclos comenzando con un período de sueño NMOR. La etapa MOR aparece al final de cada ciclo de sueño. La duración de cada ciclo es variable y dura aproximadamente 90 minutos. La primera etapa de sueño MOR es de corta duración (unos pocos minutos) incrementándose en duración y acortando sus intervalos de aparición a lo largo de la noche. Generalmente el primer sueño MOR aparece 70 a 100 minutos después del inicio del sueño. Las etapas 3 y 4 predominan durante el primer tercio de la noche.

En el sueño NMOR, el umbral para los alertamientos corticales parece incrementarse con la profundidad del sueño. En este período existe un predominio parasimpático con una disminución de la frecuencia cardíaca de aproximadamente el 10%. La tensión arterial también puede disminuir. Las respiraciones se hacen lentas e irregulares. Generalmente, la actividad mental es conceptual y abstracta y pueden ocurrir las llamadas alucinaciones hipnagógicas durante la etapa 1. En el sueño MOR, además de las características propias de esta etapa que se verán más adelante, puede haber incremento de la frecuencia cardíaca, cambios en la tensión arterial sistólica y la frecuencia respiratoria, tumescencia penénea, incrementado metabolismo cerebral de la glucosa y disminución del gasto cardíaco. Un aspecto muy interesante es la aparición durante esta etapa de las llamadas ensoñaciones vívidas.

Definición de la Vigilia y de las Etapas de Sueño (Rechtschaffen y Kales, 1968).

Vigilia (V). Se define como un predominio en el EEG (mayor del 50 %) de la actividad alfa (8- 12 Hz.) y/o una mezcla de frecuencias EEG de bajo voltaje. Usualmente, puede observarse aumento del tono muscular detectado mediante el EMG, y ocasionales movimientos rápidos de los ojos o parpadeo.

Etapa 1 (E1). Se caracteriza por una pérdida del alfa (menor del 50%), predominio de actividad EEG de relativamente bajo voltaje en el rango de 2-7 Hz. Las frecuencias más rápidas que pueden encontrarse en esta etapa son de menor voltaje que la actividad descrita en el rango de 2-7 Hz. Esta etapa 1 de sueño se encuentra con mayor frecuencia en la transición de la vigilia a otras etapas de sueño o posterior

a movimientos corporales durante el sueño. Durante el sueño nocturno, la etapa 1 tiende a ser relativamente corta y su duración varía de 1- 7 minutos. En los momentos finales de esta etapa 1 puede observarse actividad EEG en el rango de 2-7 Hz, de gran voltaje (50-75 microvoltios), agrupada en intervalos irregulares. Conjuntamente con esta actividad de alto voltaje descrita a finales de la etapa 1, pueden observarse en las regiones del vértex, ondas puntiagudas de hasta 200 microvoltios conocidas como ondas del vértex. Para la definición exacta del estado 1 de sueño se requiere la exclusión absoluta de husos de sueño y complejos K claramente definidos. La actividad EEG de 12- 14 Hz, de bajo voltaje puede aparecer durante la transición a la etapa 2, pero esta actividad no puede ser definida como husos de sueño hasta que no sea claramente visible por al menos 0.5 segundos, cuando esto ocurre estaremos entonces en la etapa 2 de sueño. La etapa 1, fundamentalmente aquella que sigue a la vigilia, se caracteriza por movimientos lentos de los ojos de algunos segundos de rotación los cuales son más evidentes al inicio de la etapa. Los niveles de actividad tónica del EMG durante la etapa 1 están usualmente por debajo de los niveles EMG hallados en el estado de vigilia. En general, podemos asegurar la presencia de la etapa 1 de sueño, cuando la cantidad de actividad alfa, combinada con actividad de bajo voltaje, cae a menos del 50% del intervalo de tiempo o época que se considere y es reemplazada por actividad de frecuencias mixtas de relativamente bajo voltaje.

Etapa 2 (E2). Se define por la presencia de husos de sueño y/o complejos K y la ausencia de actividad lenta de gran amplitud. La presencia de un huso de sueño (12- 14 Hz.) no puede asegurarse hasta que no podamos contar 6 ó 7 de estas ondas en un periodo de medio segundo. Los complejos K son definidos como formas de ondas del EEG con un máximo en las regiones del vértex, duración mayor de 0.5 seg. y con una bien delineada y puntiaguda negatividad seguida por un componente positivo. Este tipo de ondas pueden estar o no asociadas a la presencia de estímulos detectables. Debido a que los complejos K y los husos de sueño son fenómenos transientes, pueden aparecer períodos relativamente largos de registro entre estos eventos sin que ocurra un cambio de etapa. Si aparece un intervalo de registro con una duración menor de 3 minutos y con los requisitos necesarios para definir una etapa 1 de sueño entre husos de sueño y/o complejos K, entonces esta etapa se define como etapa 2

siempre y cuando no haya movimientos corporales debidos a despertares o un pronunciado incremento del tono muscular. Si el intervalo sin husos de sueño y/o complejos K dura 3 minutos o más, este intervalo de tiempo se considera etapa 1 aún si no tiene movimientos debidos a alertamientos corticales o arousal. Si aparecen movimientos debidos a alertamientos corticales o incrementos del tono muscular durante el intervalo en cuestión, la porción de registro previo a estos eventos debe considerarse como etapa 2. La porción de registro que sigue puede considerarse como etapa 1 hasta que aparezca el próximo huso de sueño o complejo K, siempre y cuando también se cumplan los otros requisitos para definir una etapa 1.

Etapa 3 (E3). Se define como un registro EEG en el cual del 20- 50 % de los intervalos de tiempo considerados consisten de ondas con frecuencias de 2 Hz. o menores, y amplitudes mayores de 75 microvoltios pico a pico (la diferencia entre el punto más negativo y el punto más positivo de la onda). El intervalo del 20-50 % mencionado anteriormente se refiere exclusivamente al tiempo ocupado por las ondas lentas de gran amplitud y no incluye los intervalos de mayor frecuencia y menor amplitud que pueden aparecer entre estas ondas. Durante esta etapa, pueden o no estar presentes los husos de sueño y frecuentemente resulta difícil la distinción entre los complejos K y las grandes ondas delta.

Etapa 4 (E4). Se define como un registro EEG en el cual más del 50 % de cada intervalo de tiempo considerado está constituido por ondas de 2 Hz o menores con amplitudes mayores de 75 microvoltios pico a pico. Aunque sólo discretamente más de la mitad de cada época puede realmente contener ondas lentas de gran amplitud con las especificaciones anteriores, la mayoría de las épocas de la etapa 4 tienen la apariencia de estar completamente dominadas por esta actividad. Los intervalos de menor amplitud y mayor frecuencia raramente persisten más de unos segundos en la etapa 4, pero son prominentes en la etapa 3. Los husos de sueño pueden o no estar presentes en esta etapa.

Sueño MOR. Se caracteriza por la aparición simultánea de actividad EEG de bajo voltaje constituida por diferentes frecuencias mezcladas (desincronización del EEG) y episódicos movimientos rápidos de los ojos. El patrón del EEG recuerda la etapa 1, excepto que las ondas del vértex no son prominentes en la etapa MOR. También en

esta etapa se describen frecuentes, pero no siempre, ondas con apariencia de “dientes de sierra” localizadas en las regiones frontales y del vértex coincidiendo con episodios de movimientos rápidos de los ojos. Usualmente, la actividad alfa es más prominente durante la etapa MOR que durante la etapa 1 y la frecuencia generalmente es menor en 1- 2 Hz. que durante la vigilia. En esta etapa hay una absoluta ausencia de husos de sueño y complejos K.

No se debe considerar la presencia de una etapa de sueño MOR con la existencia de actividad EMG mentoniana relativamente elevada. Durante la etapa MOR la actividad EMG registrada en el mentón no es mayor que el nivel alcanzado durante la etapa de sueño precedente, aunque siempre alcance sus menores niveles durante la etapa MOR. Estos bajos niveles de actividad EMG pueden o no ser alcanzados durante las otras etapas de sueño. Por lo tanto, un registro EMG de baja amplitud contribuye poco a la clasificación de las etapas de sueño, pero la presencia de un relativamente elevado tono EMG contribuye a excluir una etapa de sueño como sueño MOR.

A los fenómenos como la desincronización del EEG, que se observan durante todo el sueño MOR, se les denominan fenómenos tónicos del sueño MOR, en tanto que los que se presentan en forma de salvas, como los movimientos oculares rápidos y las espigas ponto-geniculo-calcarinas (PGO), se les conoce como fenómenos fásicos del MOR (Marks y cols., 1981)

Control Neural del Sueño y la Vigilia

Es sabido que el proceso vigilia- sueño está regido por dos procesos diferentes mediados por estructuras del Sistema Nervioso Central: un mecanismo responsable del alertamiento o la activación cortical y otro mecanismo inductor del sueño (Jones, 2003). Cada uno de estos procesos tiene un papel temporal específico en el mantenimiento de la vigilia y en la inducción del sueño y desde las primeras evidencias experimentales presentadas señaladas por Von Economo en 1923 relacionando lesiones de hipotálamo posterior con reducción de la vigilia y de hipotálamo anterior con reducción del sueño, se produjeron numerosos resultados en animales que no sólo evidenciaron las estructuras anatómicas del SNC involucradas en la regulación del ciclo vigilia- sueño, si no que llegaron a identificar los núcleos,

tipos celulares, neurotransmisores y péptidos con importante papel protagónico en el mantenimiento de la vigilia y la inducción del sueño (Siegel,2004). Los neurotransmisores y péptidos principales son: acetilcolina, glutamato, histamina, e hipocretina. Otros núcleos del tallo cerebral actúan sobre la corteza cerebral mediante vías dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas las cuales ejercen una acción moduladora sobre los estados de vigilia y sueño (Cameron, 2005).

El área que controla la vigilia en el tallo cerebral es la formación reticular ascendente. Según Siegel (2002a), el arousal o alertamiento cortical típico del estado de vigilia tiene su principal control en células colinérgicas de la formación reticular agrupadas en los núcleos tegmentales pedúnculo-pontino y latero-dorsal. Esta influencia colinérgica en la vigilia se realiza a través de vías de proyección: que conecta los núcleos del tallo con neuronas inespecíficas del tálamo que a su vez proyectan a corteza a través de vías glutamatérgicas, y por proyecciones ventrales las cuales llegan a neuronas histaminérgicas e hipocretinérgicas en el hipotálamo posterior y lateral respectivamente, para después a través de neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior proyectarse a la corteza cerebral. Neuronas serotoninérgicas en núcleos del rafe y neuronas noradrenérgicas en el locus coeruleus descargan continuamente durante la vigilia, ambos tipos de neuronas también proyectan a la corteza cerebral (Cameron, 2005). Las regiones hipotalámicas que contienen neuronas productoras de hipocretinas se consideran como parte integral de la estabilización de los sistemas de vigilia. Las hipocretinas (también llamadas orexinas), son dos neuropéptidos derivados del mismo precursor y cuya expresión está restringida a unos pocos miles de neuronas del hipotálamo lateral. Las fibras hipocretinérgicas proyectan a todo el cerebro incluyendo algunas áreas implicadas en la regulación del ciclo sueño- vigilia como son la formación reticular ascendente en tallo cerebral, neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, serotoninérgicas del rafe dorsal, e histaminérgicas del tubérculo mamilar. Diversas líneas de evidencias sugieren que el sistema hipocretinérgico integra información homeostática, metabólica y límbica produciendo una coherente eferencia que resulta en la estabilidad de los estados de vigilancia (de Lecea y Sutcliffe, 2005).

Para muchos, el sueño NMOR, es producido por la inhibición de una o más de las vías neurales que producen arousal. Parece ser que la presencia del GABA, del factor liberador de la hormona del crecimiento y de la adenosina en diferentes estructuras del SNC, es un paso final en la inhibición de células en las regiones del cerebro que producen arousal (Siegel, 2002b). La fuente de la inhibición puede provenir de otras regiones cerebrales o resultar de procesos auto- regulatorios inherentes a las mismas células de la red neural que produce el arousal (Steriade y cols., 2001).

El sueño paradójico o sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR), es un fenómeno generalizado en los mamíferos, y se diferencia del sueño de ondas lentas debido a un gran número de variables fisiológicas de las cuales las más evidentes son el movimiento rápido de los ojos y los registros electroencefalográficos (EEG) muy parecidos a los de vigilia. Adicionalmente, se describen diversos cambios autonómicos que reflejan la marcada activación simpática tales como frecuencias cardíaca y respiratoria irregulares, aumento de la presión sanguínea y variaciones del diámetro pupilar. También están presentes componentes no- autonómicos pues prácticamente hay una parálisis de todos los músculos del cuerpo, excepto los músculos extraoculares que controlan el movimiento de los ojos y, más importantemente, los músculos del diafragma que controlan la respiración. El hecho de que el sueño MOR esté constituido por múltiples componentes sugiere que su control neural depende de la interacción de múltiples regiones cerebrales (Siegel, 2004).

Una de las características más destacadas del sueño MOR es la de producir registros EEG muy parecidos a los de la vigilia. Las fuentes de esta activación cortical radican en los núcleos peribraquiales colinérgicos de la unión pontino-mesencefálica, conjuntamente con regiones vecinas en la protuberancia (Cameron, 2005; Maquet y cols., 1996); Nofzinger y cols., 1997), mediante estudios de neuroimágenes, señalan que la vía ventral que controla la vigilia (involucra al hipotálamo y otras estructuras del sistema límbico) es la responsable del arousal cortical y la carga emocional de las ensoñaciones durante el sueño MOR. El inicio del sueño MOR (MOR-on) es debido al aumento de actividad de las células colinérgicas de los núcleos peribraquiales de la unión meso-pontina del tallo cerebral. El incremento de la descarga de estas células

produce la activación cortical y del sistema límbico observada durante esta etapa del sueño. La terminación del sueño MOR (MOR-off) se produce por el incremento de la actividad en células del locus cerúleo y de núcleos del rafe dorsal, las cuales liberan noradrenalina y serotonina respectivamente. Estos neurotransmisores aminérgicos ejercen un efecto inhibitorio sobre las neuronas peribraquiales colinérgicas con lo cual se termina el episodio de sueño MOR. Las actividades neurales MOR-on y MOR-off, están controladas por circuitos inhibitorios de inervación recíproca que conectan los núcleos pontinos involucrados. Interneuronas glutamatérgicas y gabaérgicas actúan como moduladoras mientras que núcleos y neurotransmisores de la porción inferior del tallo cerebral son reclutados en el proceso y participan en el arousal cortical y la atonía muscular que aparece durante el sueño MOR (Siegel, 2004).

Características del EEG durante la Vigilia y el Sueño

Durante la vigilia en la cual el sujeto está atento, la actividad de base del EEG está constituida fundamentalmente por ondas de bajo voltaje y alta frecuencia conocidas como ondas beta y gamma. El término bajo voltaje se refiere a amplitudes de 5- 10 microvoltios; alta frecuencia o actividad rápida se refiere a ritmos en el rango de 20 a 30 Hz. para la actividad beta y de 30 Hz. en adelante para la actividad gamma. El término EEG desincronizado se usa con bastante frecuencia para referirse a este tipo de trazado con bajo voltaje y alta frecuencia. No obstante, Steriade y cols. (2001), subrayan que esta desincronización del EEG que aparece en la vigilia y de forma muy similar en el sueño MOR, es más aparente que real, pues un análisis más profundo a nivel celular revela que durante la vigilia y el sueño MOR hay un ritmo de muy bajo voltaje en el rango de 30- 60 Hz. (pero principalmente a 40 Hz.) entremezclado con el EEG de bajo voltaje y que este ritmo representa una sincronización de la actividad neuronal. Otros estudios sostienen que este ritmo rápido representa una sincronización temporal y una coordinación de la actividad neuronal en redes corticales y subcorticales que se activan durante la vigilia y el sueño MOR (Steriade y Amzica, 1996a; Steriade y cols., 1996c).

Por otro lado, cuando el sujeto está en vigilia pero relajado, sin prestar atención o pensar detenidamente en algo, el EEG tenderá a una frecuencia menor, conocida

como ritmo de ondas alfa. Las condiciones de vigilia con ojos abiertos y con ojos cerrados también reflejan cambios en la actividad alfa. En vigilia con los ojos cerrados, la potencia de la actividad alfa es mayor que en el estado de vigilia con los ojos abiertos (Benca y cols., 1991).

Las ondas alfa tienen un ritmo de 8- 12 Hz. con mucha mayor amplitud que las ondas beta de la vigilia atenta y generalmente se localizan en las regiones occipitales. Cantero y cols. (1999a, 1999b, 2000), centralizan la atención de sus trabajos durante los años 1999- 2000 en estudiar las características en topografía y frecuencia de la actividad alfa en diferentes estados de arousal (vigilia relajada, somnolencia y sueño MOR) y en el papel modulador de las conexiones córtico- corticales presentes en los mecanismos de producción de la actividad alfa. Estos estudios mostraron una composición espectral diferente de la banda alfa de acuerdo al estado fisiológico del sujeto. La banda alfa lenta (7.4- 8.9 Hz.) mostró diferencias entre el sueño MOR y los otros estados. La banda alfa rápida (11.3- 12.8 Hz) mostró ser un componente fundamental de la vigilia debido a su absoluto predominio en este estado comparado con la somnolencia y el sueño MOR. También el ritmo alfa tuvo una distribución topográfica discretamente diferente en cada estado. En la vigilia predominó en las regiones occipitales y en menor grado en las regiones centrales, mientras que en los otros estados de somnolencia y sueño MOR se localizó en las regiones frontopolares y occipito-frontales respectivamente. Adicionalmente, estos mismos autores plantean, que el patrón de conectividad cortico-cortical presente en la actividad alfa de la vigilia y la actividad alfa correspondiente a la somnolencia y la etapa de sueño MOR sugiere la participación de dos generadores alfa, uno anterior y otro posterior. En el sueño MOR el generador posterior estaría muy vinculado a la generación de la actividad alfa que aparece en este estado. El ritmo alfa de la vigilia estaría fuertemente vinculado a una interacción recíproca entre los dos generadores descritos, mientras que durante la somnolencia estos generadores trabajarían independientemente. Otros autores detallan aún más la actividad de estos generadores- alfa demostrando que la potencia del alfa durante la vigilia fue mayor en las regiones posteriores que en las anteriores (Buchsbaum y cols., 1982), y que al

inicio del sueño, disminuye la potencia alfa posterior mientras que se incrementa en las regiones frontales anteriores (Tanaka y cols., 1997).

Diversos estudios evaluando la relación de la edad y el sexo con variables espectrales del EEG han demostrado la correlación existente entre ellos, independientemente de los factores socio- culturales (Alvarez y cols., 1987). La edad principalmente modifica el poder absoluto en las diferentes bandas de frecuencia del EEG y la frecuencia dominante en la banda alfa, mientras que el sexo modifica el poder absoluto y relativo en esta misma banda (Díaz de León y cols., 1988).

Ehlers (1998), demostró que aunque la edad y el sexo influyen las características de frecuencias en el EEG, las bandas de frecuencias delta, theta, alfa y beta del EEG de vigilia de sujetos normales de mediana edad están altamente correlacionadas con su EEG de sueño. También demuestra que sujetos con mayores perfiles de voltaje alfa durante la vigilia tuvieron sueños más largos y profundos que aquellos sujetos con actividad EEG de bajo voltaje.

Evidencias obtenidas de estudios de privación de sueño y su efecto sobre la vigilia y el sueño (Corsi-Cabrera y cols., 1989; Brunner y cols., 1990), siestas durante la vigilia (Werth y cols., 1996) y manipulaciones del ciclo vigilia-sueño (Czeisler y cols., 1980) apoyan el criterio de la existencia de una interacción de procesos homeostáticos, ultradianos y circadianos necesarios para la adecuada regulación cuantitativa y cualitativa del sueño. De acuerdo con estos estudios, la actividad de ondas lentas observada en el EEG durante los estados 3 y 4 de sueño NMOR está en función de la duración y características de la vigilia previa.

García-García y cols. (1998), reportaron que diferentes manipulaciones conductuales durante la vigilia ejercieron un impacto psicológico diferente sobre la arquitectura del sueño, el espectro de potencias del EEG y la inducción de Fos, sugiriendo que la arquitectura del sueño y los fenómenos electrofisiológicos subyacentes dependen de la naturaleza de las experiencias previas experimentadas en la vigilia precedente.

Acoplamiento Temporal de la actividad cerebral

El desarrollo del EEG ha estado muy relacionado con el estudio del acoplamiento temporal de la actividad entre diversas áreas cerebrales. Desde sus inicios, el estudio de la relación funcional intra e interhemisféricas durante la ejecución de diferentes

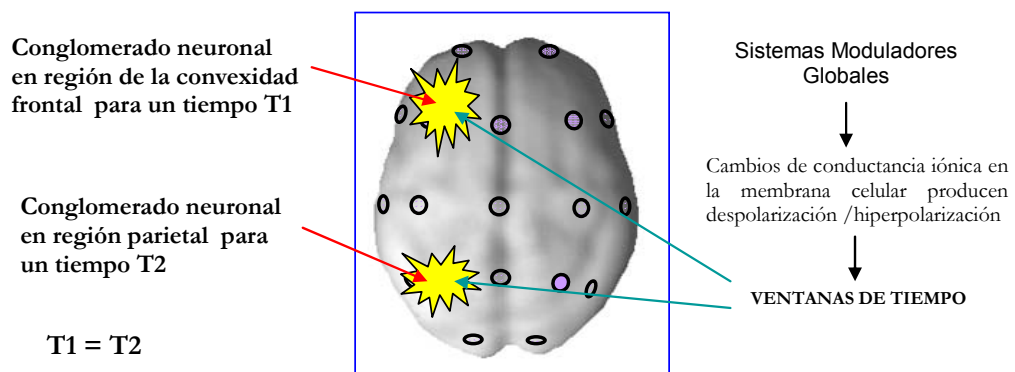
tareas, uso de drogas o patologías cerebrales ha estado basada en que a mayor correlación, más fuerte será la relación funcional entre las regiones cerebrales que se estudien (Shaw, 1981;1984).

La organización funcional del cerebro es el eslabón fundamental para la recepción y procesamiento de las múltiples aferencias que recibe, tanto del medio externo ambiental como del propio organismo. La complejidad de esta tarea se evidencia cuando se analiza paso a paso la integración y procesamiento de la información sensorial aferente desde la periferia o del medio interno corporal hasta la corteza cerebral. Independientemente de que algunos sistemas sensoriales guardan relaciones puntuales en cada una de sus estaciones de relevo para la información que conducen en su camino hacia áreas corticales específicas, la complejidad de su análisis se hace mayor al interactuar con otras modalidades y áreas de asociación o procesos como ocurre en las áreas de asociación cortical posteriores y frontales. Por tanto, en el procesamiento de la información aferente que viaja a través de los diferentes sistemas sensoriales participan múltiples y diversos conglomerados de neuronas que dispersos y distantes entre sí tendrían necesariamente que depender de estructuras o conexiones anatómicas intra e interhemisféricas para lograr concertar una respuesta adecuada al estímulo recibido. Estos sistemas de conglomerados de neuronas o redes neurales dinámicas tienen propiedades muy características que les confiere el hecho de estar sometidos a la influencia de sistemas moduladores globales como podrían ser los de la vigilia y el sueño. Adicionalmente, el funcionamiento sincrónico de estas redes neurales implica una relación temporal entre las neuronas que las componen producido por los cambios de conductancia iónica a nivel de la membrana neuronal como respuesta a los efectos moduladores que reciben, los cuales afectan el potencial de membrana y se manifiestan como eventos de hiperpolarización / despolarización y u otros eventos transientes que posibilitan ventanas críticas de tiempo las cuales, al coincidir temporalmente con otros conglomerados neuronales, se acoplarían y lograrían la sincronización necesaria para dar una respuesta concertada a la estimulación recibida.

El siguiente diagrama muestra de forma esquemática los mecanismos generales involucrados en el acoplamiento temporal entre conglomerados neuronales, puede

observarse que bajo la acción de sistemas moduladores globales como pueden ser los relacionados con el sueño y la vigilia se produce una sincronía temporal ($T1 = T2$) entre conglomerados neuronales diferentes y distantes entre sí.

ACOPLAMIENTO TEMPORAL



También sistemas inespecíficos procedentes del tallo cerebral con sus proyecciones amplias y difusas a grandes poblaciones neuronales en forma simultánea o casi simultánea podrían estar induciendo estados fisiológicos distintos con variaciones características en el espectro de frecuencias de las oscilaciones espontáneas y/o evocadas de la actividad eléctrica cerebral.

Según Corsi-Cabrera, (2008), la temporalidad entre la llegada de la información y el estado de la neurona receptora es crucial, lo cual significa que para que una neurona responda y retransmita la información que recibe, no basta la existencia de una conexión, ni tampoco la llegada de una información, sea excitadora o inhibitoria, si no que se requiere la acción concertada o sincrónica de varias neuronas dentro de cierta ventana de tiempo, lo cual se garantiza por la alta redundancia de la información que recibe el cerebro constantemente. Lo anterior podría resumirse diciendo que la dimensión temporal resulta esencial para el funcionamiento cerebral desde el nivel neural hasta la interacción entre redes neuronales. Por tanto, y según el

mismo autor (Corsi-Cabrera, 2008) , debemos entender el acoplamiento temporal como la sincronía o actividad simultánea o casi simultánea en dos conglomerados neuronales, resultante de la influencia de sistemas moduladores globales, y no del intercambio específico de información entre dos asambleas, o a la llamada conexión o conectividad efectiva (Massimini y cols., 2005).

Existen diferentes métodos matemáticos para estudiar el acoplamiento temporal entre poblaciones neuronales entre los cuales se distinguen la coherencia y la correlación. La coherencia, a pesar de que aporta información acerca de la estabilidad de la relación inter-poblaciones y cómo influye la potencia de cada una de las señales, no informa sobre la relación temporal real entre ellas; mientras que a través de la correlación, independientemente de la señal de la amplitud, podemos conocer la relación temporal y de temporalidad entre las dos señales (Guevara y Corsi-Cabrera, 1996) lo cual la provee de la idoneidad necesaria para analizar el acoplamiento temporal o sincronismo entre dos o más regiones cerebrales.

Resultados obtenidos por diversos autores avalan la importancia de estudiar la actividad sincrónica simultánea entre diferentes regiones durante estados particulares del cerebro como son el sueño y la vigilia (Corsi-Cabrera y cols., 1989; Corsi-Cabrera y cols., 1996; Pérez-Garci y cols., 2001). El sueño difiere de la vigilia no solamente en el predominio de oscilaciones eléctricas específicas, sino también en acoplamiento temporal. El acoplamiento temporal interhemisférico en las bandas delta, theta y sigma (husos de sueño) es mayor durante el sueño NMOR y MOR que en la vigilia (Corsi-Cabrera y cols., 1989; Guevara y Corsi, 1996), en tanto que las regiones de asociación frontales y posteriores muestran un desacoplamiento funcional durante el sueño (Pérez-Garci y cols., 2001; Corsi-Cabrera y cols., 2003).

El sueño normal y la privación de sueño afectan el acoplamiento temporal inter- e intrahemisférico de la vigilia posterior; la mañana siguiente a una noche normal de sueño, el acoplamiento temporal interhemisférico es mayor para todas las derivaciones estudiadas que antes de dormir, mientras que en la mañana después de la privación de sueño el acoplamiento interhemisférico es menor y el intrahemisférico mayor (Corsi- Cabrera y cols., 2003).

Transición Vigilia- Sueño. Inicio del sueño.

Resulta evidente la complejidad de las estructuras y funciones que intervienen en la producción de la vigilia y el sueño. No obstante, a pesar de que cada uno de estos estados es discreto y bien definido, aún se debate si el paso de la vigilia al sueño se realiza de forma abrupta o gradual, en el cual, independientemente de que exista un estado conductual que semeje al sueño o la vigilia, pueden coexistir en el EEG características de vigilia con aquellas que anuncian la iniciación del sueño (Hasan y cols., 1994).

Según De Gennaro y cols. (2000), la transición vigilia- sueño se caracteriza por un proceso de gradual reducción del arousal, disminución de la amplitud de la actividad EMG, variaciones de la actividad eléctrica de la piel, cambios respiratorios, disminución de la temperatura corporal, disminución de la variabilidad de la respuesta cardiaca, variaciones oculomotoras, y disminución de la capacidad de respuesta a estímulos sensoriales externos.

El momento preciso del inicio del sueño como marcador esencial para determinar hasta cuando ha durado el período de transición vigilia- sueño es aún objeto de debate y para ello se han realizado diversos estudios considerando cambios conductuales, subjetivos y fisiológicos (Ogilvie y cols., 1991; Hasan y cols., 1994; Wright y cols., 1991; Morikawa y cols., 2002).

Entre los métodos usados para describir las diferencias entre la vigilia y el sueño, el estudio del EEG es uno de los más comunes. Tradicionalmente, la mayoría de los investigadores han usado el criterio de que los sujetos con husos y/o complejos K (etapa 2 de sueño) están dormidos (Johnson y cols., 1971).

Hauri (1983), halló una correlación positiva en sujetos normales entre sus estimaciones subjetivas de la latencia de sueño con la latencia del primer huso de sueño. Este mismo autor sugiere en sus conclusiones que la medida tradicional de latencia del sueño no es adecuada para el insomnio y recomienda que el primer signo de sueño estable (primera época de 30 segundos de etapa 2 seguida por al menos 15 minutos de de sueño ininterrumpido) sea usado como marcador del inicio del sueño en los insomnes.

Con el objetivo de determinar cual criterio utilizar para estimar el momento preciso de inicio del sueño se realizaron diversos trabajos a finales de los años 70 y década del 80, en los cuales se sugiere la importancia del primer huso (etapa 2) como marcador del paciente con sueño establecido y la etapa 1 como indicadora de cambios sutiles de somnolencia imprescindibles para llegar a la etapa 2 (Carskardon y Dement, 1979; Stahl y cols., 1983).

Ogilvie y cols. (1989), introducen el concepto de período de inicio de sueño centrado en la etapa 1 pero que va desde la vigilia hasta la etapa 2 de sueño. Consideran la participación del Sistema nervioso Central (SNC), en este breve proceso transicional vigilia-sueño, como un modelo electrofisiológico de tres niveles de participación: un proceso inicial aparentemente relacionado con la actividad alfa, un proceso intermedio muy poco estudiado hasta la fecha, paralelo al desarrollo de la actividad theta y las ondas del vértex, y un proceso terminal de la vigilia constituido por actividad sigma relacionada con los husos de sueño. En las conclusiones de este mismo trabajo se sugiere la existencia de diferencias en las características de las bandas alfa y sigma en el EEG durante el período de transición vigilia- sueño y la posibilidad de que los cambios hipnagógicos en el EEG comiencen antes del inicio de la etapa 1 de sueño NMOR y continúen por algunos minutos después del inicio de la etapa 2.

Otros autores (Hori y cols., 1994), introducen nuevos métodos de clasificación de las características del EEG en la transición vigilia-sueño proponiendo 9 etapas que se inician en la vigilia y terminan en la etapa 2 con los husos de sueño con el objetivo de examinar en detalles las variaciones del EEG en la transición vigilia-sueño.

Según Steriade (2003), la mejor forma de comprender los mecanismos responsables del inicio del sueño es estudiar el comportamiento neuronal en las diferentes estructuras del SNC que intervienen en el ciclo vigilia-sueño. Este mismo autor, plantea que la transición de la vigilia al sueño NMOR está asociada con signos típicos de la actividad eléctrica cerebral, los cuales son la causa, más que la consecuencia, del estado de quietud conductual que caracteriza el sueño. Realmente, las oscilaciones del EEG que definen la transición de la vigilia al sueño NMOR, especialmente los husos de sueño, están asociadas con largos períodos de hiperpolarización e

incrementada conductancia en las membranas de las neuronas tálamo-corticales, con la consecuencia de que los mensajes aferentes están bloqueados y la corteza cerebral está privada de señales externas. La presencia de husos de sueño en el EEG de superficie, es el resultado de la acción integrada de diversos grupos neuronales, particularmente de tres tipos fundamentales de células registradas intracelularmente en el animal intacto: neuronas reticulares talámicas, neuronas tálamo-corticales y las neuronas corticales. La estimulación de las células corticales inicia la secuencia pues actúa sobre neuronas reticulares talámicas gabaérgicas a las cuales hiperpolariza a la frecuencia de husos. Rápidamente, la actividad rítmica reticular recluta las neuronas tálamo-corticales para que oscilen a su misma frecuencia lo cual es potenciado por puntas de calcio de bajo umbral. A su vez, la actividad neuronal tálamo-cortical glutamatérgica modifica los potenciales de membrana de las dendritas de las neuronas corticales generando las oscilaciones corticales que observamos en el EEG y conocemos como husos (Steriade, 2005a). Las neuronas colinérgicas del área mesopontina peribraquial inhiben la aparición de los husos de sueño, hiperpolarizando las neuronas del núcleo reticular talámico. De hecho, dichas células colinérgicas reducen su actividad espontánea sólo unos milisegundos antes y durante la aparición de los husos de sueño (Steriade, 2005b).

EEG de Sueño en el paciente insomne

Los estudios polisomnográficos de pacientes con insomnio crónico han demostrado tres tipos diferentes de hallazgos (Reite y cols., 1995):

- Latencias de sueño prolongadas, disminución del tiempo total de sueño y trastornos de la continuidad del sueño indicados por incremento del número y/o duración de los despertares durante el sueño.
- Ausencia de cambios en la arquitectura normal del sueño, aunque unos pocos estudios han demostrado disminución del sueño MOR (Hauri y Fischer, 1986)
- Mayor variabilidad noche a noche

Aunque en muchas ocasiones, el diagnóstico de algún otro trastorno del sueño concomitante con el insomnio puede ser realizado mediante la historia clínica y el examen físico del paciente, a veces es necesario hacer estudios polisomnográficos

nocturnos con el objetivo de realizar el diagnóstico diferencial con pacientes portadores de apnea del sueño o con movimientos periódicos de las piernas.

Los signos objetivos más comunes de los insomnios psicofisiológico y paradójico, que no difieren categóricamente entre sí (Salín- Pascual y cols., 1992) y son derivados de la polisomnografía (PSG) consisten en una eficiencia de sueño reducida (cantidad total de sueño / tiempo en la cama), menor cantidad total de sueño, mayor cantidad de vigilia intra-sueño y mayor número de despertares; sin embargo, la PSG no muestra alteraciones consistentes de la arquitectura del sueño, es decir en la proporción de las etapas del sueño (Merica y Gaillard, 1992; Merica y cols., 1998; Besset y cols.,1998); tampoco se observa una correspondencia clara entre los signos objetivos y la estimación subjetiva de la latencia al sueño, la duración de los despertares y la cantidad de sueño total (Perlis y cols., 2001a; Kristal y cols.,2002; Perlis y cols.,2001c) ni con calidad del sueño que se estima como baja y un sueño poco reparador, especialmente en el insomnio paradójico, que se caracteriza por la sensación de no haber dormido a pesar de los signos objetivos de la PSG que indican lo contrario (Hall y cols., 2000; Perlis y cols., 1997b; Rosa y Bonnet, 2000).

Diversas evidencias publicadas sugieren que los pacientes con diferentes subtipos de insomnio crónico pueden ser distinguibles sobre la base de los hallazgos en la polisomnografía. Hauri y Olmstead (1980; 1983), reportaron diferencias en el sueño entre controles saludables comparados con pacientes diagnosticados con insomnio idiopático, insomnio psicofisiológico e insomnio paradójico o pseudoinsomnio. Los pacientes con insomnio idiopático tuvieron latencias de sueño más prolongadas, durmieron menos y mostraron más evidencias de tener trastornos neurológicos sutiles tales como historias de dislexia o hiperquinesia, trastornos de atención y anomalías difusas en el EEG. Todos los tipos de insomnio sobrestimaron el tiempo de inicio del sueño considerando el tiempo transcurrido desde que “se apagaron las luces” hasta la identificación de la primera época de etapa 2 (aparición del primer huso de sueño o un complejo K seguido por al menos 30 segundos de etapa 2), mientras que al considerar el tiempo transcurrido desde que “se apagaron las luces” hasta los primeros 15 y/o 30 minutos de sueño consolidado en etapa 2, encontraron que entonces los insomnes estimaron correctamente las latencias de inicio del sueño

mientras que los controles sanos subestimaban el tiempo transcurrido, esto podría interpretarse como que en los insomnes el proceso para quedarse dormidos demora más que en los controles, es decir un tiempo después que ya ha aparecido el primer huso de sueño. Generalmente, la mayoría de los estudios PSG realizados en paciente insomnes coinciden en el análisis del registro polisomnográfico de 2 o más noches consecutivas; sin embargo, otros autores han descrito el estudio polisomnográfico de una sola noche de sueño como forma de obtener un modelo de insomnio agudo (Curcio y cols., (1979).

Gillin y cols. (1979), hallaron que un análisis de la función discriminante de variables calculadas a partir del estudio de la arquitectura del sueño (tiempo total de sueño, período total de registro, latencia de sueño, eficiencia de sueño, tiempo de vigilia intrasueño, cantidad y por ciento de sueño MOR) discriminó correctamente el 100% de sujetos normales, 72% de pacientes deprimidos y 77 % de pacientes con insomnio primario. Comparados con los insomnes, los pacientes deprimidos mostraron despertares más tempranos en la mañana, menor latencia y mayor densidad y cantidad de sueño MOR.

En 1986, Freedman (Freedman, 1986), utilizando la actividad EEG obtenida en las derivaciones C3-A2 y O1-A2 de una muestra de 12 pacientes insomnes crónicos y 12 controles normales calculó el espectro EEG de frecuencias para todas las bandas clásicas del EEG y encontró que el grupo de insomnes tuvo mayor poder relativo de la actividad beta durante la vigilia, etapa 1 (previa a la etapa 2), y etapa de sueño MOR comparado con el grupo de normales. Esto concuerda con la existencia de aumento de la actividad fisiológica o arousal del SNC en insomnes previa al sueño.

En dos estudios separados, realizados por Merica en la década del 90 (Merica y Gaillard, 1992; Merica y cols., 1998) en muestras similares de pacientes insomnes y considerando una porción limitada del espectro EEG en el primer estudio (actividades beta y delta) y todo el espectro EEG en el segundo, encuentra predominio de la actividad beta en el grupo de pacientes insomnes lo cual permitió diferenciarlos de los grupos controles con los cuales se compararon. El trabajo más reciente de este autor (Merica y cols., 1998), muestra que todas las frecuencias del espectro EEG correspondientes a los estados NMOR en los pacientes insomnes, tuvieron menores

poderes absolutos comparados con los controles, mientras que el poder absoluto beta se incrementó significativamente. En el MOR, los insomnes tienen menores niveles de poder absoluto en las bandas delta y theta, mientras que la potencia en las bandas más rápidas está incrementada significativamente. También Perlis y cols. (2001c), en un diseño experimental comparando entre sí grupos de pacientes con insomnio primario, insomnio secundario y controles, encontraron que el grupo de pacientes con insomnio primario tuvo mayores cantidades de actividades beta 1 (14- 20 Hz), beta 2 (20- 35 Hz) y gamma (35- 45 Hz) en el sueño NMOR al compararlo con el resto de los grupos estudiados. Krystal y cols. (2002), en un estudio diseñado para analizar las características de la frecuencia espectral del EEG del sueño NMOR en pacientes con insomnio primario, encontraron menor potencia delta y mayores potencias alfa, beta y sigma en el sueño NMOR de pacientes con insomnio primario y polisomnografía (PSG) normal comparado con un grupo control.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los estudios epidemiológicos tradicionales sobre el insomnio han probado ser útiles para aumentar nuestro conocimiento sobre este frecuente síntoma con amplias repercusiones en la interacción socio- laboral y la salud física y mental del individuo que lo padece. Un aspecto común a casi todos los estudios epidemiológicos lo constituye el reconocimiento a la importancia que tiene el insomnio debido a su alta prevalencia en cualquier tipo de población estudiada, particularmente aquellas que están sometidas al estrés de las grandes poblaciones (Ancoli-Israel y Roth, 1999; Ohayon, 2002a; Ohayon y Lemoine, 2002b). Cifras tan altas de prevalencia de insomnio crónico, como el 20.1 %, en la población general que presenta un sueño de mala calidad o usa medicamentos para dormir, son referidas por Ohayon en un estudio epidemiológico realizado en 1996 (Ohayon, 1996).

No obstante, la información obtenida por los diferentes métodos para estudiar el insomnio generalmente adolece, de no detectar, de forma precisa y uniforme, la presencia, frecuencia, duración y evolución de los trastornos del sueño. Algunos de los instrumentos utilizados en las encuestas clínico-epidemiológicas ayudan a evaluar la presencia y severidad de los trastornos del sueño, otros están enfocados al

diagnóstico del insomnio, mientras que una gran mayoría de ellos están dirigidos a evaluar las consecuencias del insomnio y sus comorbilidades. Obviamente, todas estas diferencias en los estudios clínico-epidemiológicos realizados introducen, y a la vez reflejan, un complejo cuadro del insomnio que necesita ser estructurado adecuadamente a partir de estudios que logren una mayor objetividad y comprensión de este importante y complejo síntoma. Por otra parte, según el modelo de progresión del insomnio planteado por Roth y cols. (2004), existen individuos con predisposición al desarrollo de insomnio crónico pues tienen la capacidad de evidenciar una exagerada sensibilidad de su sueño a factores fisiológicos como depresión previa, balance hormonal y actividad del sistema nervioso autónomo. También puede existir una gradual acumulación en el tiempo, de factores promoviendo el insomnio tales como: conductas aprendidas de sueño o factores contribuyentes al hiperarousal fisiológico. Además, existen evidencias epidemiológicas de asociaciones entre el insomnio y aspectos conductuales y psicológicos como son: ansiedad, dependencia del alcohol y abuso de drogas. Una presencia mantenida de cada uno de estos elementos mencionados, en asociación con factores neurológicos y hormonales y un estado general de hiperarousal, puede conducir a la existencia de insomnio crónico. Como vemos, muchos de los factores que intervienen en la producción del insomnio son de muy difícil control a pesar del desarrollo actual en métodos diagnósticos y terapia del insomnio. Este razonamiento conduce a la necesidad de profundizar en los mecanismos básicos de producción del insomnio basándose en la mezcla de elementos subjetivos característicos de este trastorno del sueño con métodos objetivos de validez probada como son la PSG y el análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral del paciente insomne en diferentes tipos de vigilia, en el sueño y durante la ejecución de paradigmas cognoscitivos.

La vigilia y el alertamiento se caracterizan por la presencia en el electroencefalograma de oscilaciones rápidas en el rango de beta (13-30 Hz) y gamma (31-80 Hz), que dependen de mecanismos activadores globales (Steriade y cols., 1996b). El inicio del sueño se caracteriza por la reducción de la actividad típica de la vigilia (alfa y beta) y el alertamiento (beta y gamma), y por la presencia de husos de sueño (12-16 Hz), complejos K y la aparición paulatina de ondas lentas en el

rango de delta (1- 3.5 Hz) y theta (4- 6.5 Hz) (Steriade y cols., 2001) que dependen de mecanismos promotores de sueño. La entrada al sueño, por lo tanto, depende de la caída de los mecanismos promotores de la vigilia y de la puesta en marcha de los del sueño.

Estos dos mecanismos compiten a nivel de la red tálamo-cortical donde las influencias excitadoras del tallo cerebral inducen en las neuronas de relevo tálamo-corticales un modo de disparos tónico que favorece la retransmisión de la información sensorial y la recepción cortical de la misma, y que se manifiesta como oscilaciones rápidas en el EEG, en tanto que los signos electroencefalográficos de sueño se deben a la puesta en marcha del modo oscilatorio de esta red dependiente de mecanismos inhibitorios gabaérgicos provenientes de los núcleos reticulares talámicos, que se desencadenan cuando las influencias excitadoras, especialmente mecanismos activadores del tallo cerebral, disminuyen y conducen a la desactivación de las neuronas tálamo- corticales (Steriade y cols., 2001). El inicio del sueño depende por lo tanto, de dos mecanismos, de la disminución de las influencias activadoras o promotoras de la vigilia y de la entrada de mecanismos promotores de sueño. Cada uno de estos procesos tiene un papel temporal específico en la inducción del sueño y el mantenimiento de la vigilia.

El análisis cuantitativo del EEG del periodo inicial del sueño (PIS), desde la vigilia con ojos cerrados, la etapa 1 del sueño y la instalación de la etapa 2 con la presencia de husos de sueño, ha revelado que la entrada al sueño en sujetos normales, se caracteriza por la instalación paulatina de los signos EEG de sueño (De Gennaro y cols., 2001a; De Gennaro y cols., 2001b).

Sin embargo, la disminución de la actividad rápida ocurre desde el inicio de la etapa 1 cuando aún no se observa un incremento significativo de la potencia de frecuencias de delta y theta, indicando que la disminución de los mecanismos promotores de la vigilia ocurre antes que la puesta en marcha de los mecanismos promotores del sueño (Corsi-Cabrera y cols., 2006). El exceso de activación de los mecanismos promotores de la vigilia y/o la debilidad de los promotores del sueño, o un desbalance entre ambos con predominio de los mecanismos activadores puede, por lo tanto, conducir a la dificultad para iniciar el sueño.

La estimación subjetiva de una latencia prolongada al sueño es una de las quejas o síntomas más frecuentes del insomnio primario, es decir aquel en el que no se puede identificar una asociación con otros desórdenes del sueño mismo o con otros padecimientos médicos, neurológicos, psiquiátricos o circadianos, ni con el uso o abuso de sustancias (American Psychiatric Association, 1994). Esta apreciación a veces se acompaña de signos objetivos en la PSG, pero frecuentemente no hay una correspondencia entre la evaluación subjetiva y la latencia al sueño determinada por la aparición de la etapa 1 y aún de la etapa 2 del sueño, (Hall y cols., 2000; Krystal y cols., 2002; Perlis y cols., 1997b; Perlis y cols., 2001a; Perlis y cols., 2001c; Rosa y Bonnet, 2000).

La apreciación subjetiva de un periodo prolongado de latencia al sueño aún en presencia de signos de sueño puede deberse a la coexistencia de los mecanismos promotores de la vigilia y del sueño y la lucha por el predominio de uno de ellos (Corsi-Cabrera y cols., 2006)

La dificultad para conciliar el sueño en los insomnes crónicos, está asociada con la intromisión de pensamientos y estrés subjetivo, mayor procesamiento de información, atención y memoria que interfieren con el proceso del dormir (Hall y cols., 2000; Perlis y cols., 1997b). Las neuronas tálamo-corticales reciben entradas, inclusive más numerosas, no solamente de las vías sensoriales y de los mecanismos activadores del tallo, sino también de la corteza cerebral, de tal forma que la red tálamo-cortical está sujeta también a un control córticofugo o “top-down”. La red de atención ejecutiva, conformada por las áreas de asociación frontales y parietales (Fuster, 2003), juega un papel de particular importancia en el control endógeno de la atención y en la regulación del alertamiento por parte de la corteza. Las frecuencias del EEG en el rango de actividad alfa lenta (7 y 8 Hz) participan en los procesos cognoscitivos activos de la vigilia (Basar y cols., 2001), especialmente en la atención y la memoria y son indicadoras del control córticofugo o top-down de estos procesos (Klimesch y cols., 2005). Sin embargo, el análisis cuantitativo del EEG durante el proceso de conciliación del sueño en los estudios mencionados con anterioridad, se ha centrado fundamentalmente en la actividad delta, theta y beta, y únicamente en las regiones centrales (C3 y C4). Solamente un estudio ha analizado la actividad entre regiones

centrales y frontales pero sin tomar en cuenta la actividad alfa (Merica y cols., 1998) y otros dos, han tomado en cuenta la banda ancha de alfa pero no durante el PIS (Besset y Arand, 1998; Klimesch y cols., 2005). Dado que la activación psicológica, especialmente de procesos como memoria y atención se encuentra incrementada en los insomnes (Hall y cols., 2000; Perlis y cols., 1997b), la importancia de las regiones frontales y parietales en dichos procesos, y la participación específica de algunas frecuencias del EEG en ellos, un análisis de banda estrecha del EEG y su distribución en toda la corteza podrían contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos neurales comprometidos en la dificultad para iniciar el sueño en los insomnes primarios.

La dificultad para conciliar el sueño en los insomnes crónicos no se presenta todas las noches, por lo que se ha postulado, en el caso del insomnio primario crónico, la existencia de una alteración intrínseca como factor predisponente que se activa mediante ciertas circunstancias que funcionan como causas precipitantes de insomnio (Spielman y cols., 1987). Si existe una alteración intrínseca en los insomnes primarios, esta debería ponerse de manifiesto, independientemente de las circunstancias medioambientales. De hecho, el incremento de actividad rápida y la disminución de actividad lenta en los insomnes primarios crónicos se observa aún en ausencia de signos objetivos en la PSG (Krystal y cols., 2002), por lo que la alteración del patrón EEG puede constituir un rasgo permanente distintivo de los insomnes. Se sabe que el dormir por primera vez en situaciones no habituales induce en sujetos normales cambios en la arquitectura del sueño, que son semejantes al insomnio, llamados “efecto de primera noche” (Agnew y cols., 1996), por lo que se le ha propuesto como modelo de insomnio agudo (Curcio y cols., 2004). Si existen patrones permanentes y distintivos en la actividad EEG en los insomnes primarios crónicos, y estos son independientes de las circunstancias medioambientales, el someter a las mismas condiciones a un grupo de insomnes y a un grupo control permitiría aislar las características EEG permanentes y distintivas de los insomnes primarios de las causas circunstanciales. Bajo este supuesto, el EEG de la primera noche de registro polisomnográfico debería ser diferente entre sujetos normales y pacientes con insomnio primario crónico, a pesar del efecto activador que el medio

circundante ejerce sobre el sistema nervioso central y el estado psicológico, y sobre la arquitectura del sueño.

Teniendo en cuenta los planteamientos anteriores resulta válido el que nos formulemos los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

1- Determinar las características polisomnográficas objetivas y las subjetivas de calidad y continuidad del sueño de toda la noche en los insomnes crónicos.

2- Evaluar en los insomnes primarios, en comparación con un grupo control, los patrones distintivos de actividad EEG durante el período inicial de sueño (PIS) que va desde las “buenas noches” hasta la consolidación del sueño definida como los primeros 3 minutos consecutivos de sueño delta durante:

A. Promedio de todas las épocas de vigilia, etapa 1 y etapa 2 del PIS

B. Evolución temporal durante el PIS con ventanas de 2 segundos durante:

- Primera transición entre la vigilia y la etapa 1
- Primera transición entre las etapas 1- 2
- Transición entre última etapa 2 y la primera época de treinta segundos de sueño consolidado

HIPÓTESIS DE TRABAJO

- El poder absoluto (PA) de las frecuencias características de la vigilia previa al sueño será mayor en los insomnes que en los controles.
- Los poderes absolutos y relativos (PR) de la banda delta y de husos de sueño durante el PIS y el acoplamiento temporal (AT) entre regiones corticales en insomnes serán diferentes que en los controles.
- Los grupos de insomnes y controles se diferenciarán en la estimación subjetiva de la continuidad y calidad del sueño, correspondiendo a los insomnes la peor valoración de la calidad y continuidad de su sueño.

- La valoración conjunta en los insomnes crónicos de las variables conductuales, fisiológicas y electroencefalográficas nos permitirá diferenciar a los insomnes de los controles.

Para responder todas las interrogantes y evaluar las hipótesis propuestas realizamos el siguiente experimento.

METODOS

Características de las muestras

Se estudiaron 9 pacientes insomnes crónicos (5 mujeres y 4 hombres) entre 19 y 34 años de edad, con menos de 6 horas diarias de sueño por más de 6 meses y cuya queja principal fue la dificultad para iniciar el sueño. Los pacientes insomnes se seleccionaron según los siguientes criterios para el diagnóstico de insomnio primario establecidos en el DSM IV (American Psychiatric Association, 1994): dificultad para iniciar y/o mantener el sueño o presentar sueño no restaurador de 6 o más meses de evolución a pesar de contar con oportunidades y condiciones adecuadas, y referir afectación diurna marcada de su desempeño socio-laboral, no presentar otros trastornos clínicos, neurológicos, psiquiátricos u otros desórdenes del sueño y sin tratamiento farmacológico.

El grupo control estuvo constituido por 9 sujetos (3 mujeres y 6 hombres) con edades comprendidas entre 19 y 34 años y ausencia de quejas relacionadas con insomnio. Todos los participantes fueron diestros según el Test de Annet (Annet, 1967) y con un número de años de escolaridad semejante para evitar diferencias debidas a la capacidad para contestar los cuestionarios y pruebas.

El rango de edades en ambas muestras se restringió de 19 a 34 años, para evitar cambios introducidos por niveles hormonales y por la evolución propia de los patrones de sueño (Williams y cols., 1974) y de la actividad eléctrica cerebral (Smith J y cols., 1977). Los participantes se reclutaron en la Clínica de Trastornos del Sueño de la Facultad de Medicina de la UNAM y en la comunidad universitaria, mediante convocatorias realizadas con carteles. A todos los sujetos se les instruyó en los objetivos y características generales del estudio con el propósito de obtener su consentimiento de participación voluntaria por escrito y a los pacientes se les ofreció

tratamiento para su insomnio. Previamente este proyecto de trabajo había recibido la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México.

Criterios de Selección

Con el objetivo de eliminar otras fuentes de alteraciones del sueño se utilizaron los siguientes criterios de no inclusión en la selección tanto de los insomnes como de los controles: ingerir más de una copa diaria de alcohol, fumar más de 10 cigarrillos al día, tomar habitualmente más de 1 taza diaria de café, té, cola, chocolate u otras bebidas estimulantes, el uso de drogas que pudieran afectar el sueño o el metabolismo cerebral, y depresión moderada o severa según los puntos de corte de ≥ 13 establecidos para el Inventario de Depresión de Beck en la versión validada en población mexicana (Beck y cols., 1961; Díaz Guerrero, 1998; Jurado y cols., 1998; Ortega-Soto y cols., 1994) y de ≥ 15 en la Escala de Depresión de Hamilton, útil en la detección de formas graves de depresión (Hamilton, 1967). Los candidatos completaron un diario de sueño durante las dos semanas previas al estudio para eliminar aquellos con alteraciones circadianas en los horarios del sueño, ya sean de índole laboral o preferencias personales.

La selección se llevó a cabo mediante la confección de una historia clínica detallada y una entrevista individual estructurada realizada por un médico general especializado en medicina del sueño, las cuales resultaron imprescindibles para la exclusión de trastornos del sueño tales como el Síndrome de Piernas Inquietas, alteraciones del ritmo circadiano u otra patología que tuviera evidencias clínicas de trastornos respiratorios durante el sueño. Adicionalmente, la selección de los participantes se corroboró con el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (Buysse y cols., 1989), en el que los insomnes obtuvieron un puntaje mayor de 7 lo cual indica un sueño de mala calidad y los controles por debajo de 7, y con la Escala de Insomnio de Atenas (Nenclares-Portocarrero y Jiménez-Genchi, 2005; Soldatos y cols., 2000), en la que los insomnes obtuvieron puntajes de insomnio moderado (9-16) a severo (17-24) y los controles como nulo o leve (0-8).

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión del estudio fueron: detección de alteraciones en los trazados poligráficos de vigilia y de sueño obtenidos durante la PSG, trastornos respiratorios durante el sueño y/o Movimientos Periódicos de los Miembros, la detección en orina de cocaína, anfetaminas, marihuana, opioides y benzodiazepinas realizada inmediatamente antes de la PSG mediante la prueba Multi Drug 6 Panel Urine Test (COC/AMP/THC/OPI/BZD. MEDIMPEX United Inc. 984 Bristol Pike, Bensalem, PA 19020. USA); o el deseo de abandonar el estudio. Se eliminaron 4 sujetos por presentar artefactos técnicos electrocardiográficos en el registro PSG y 2 pacientes con movimientos periódicos de los miembros, quedando 9 pacientes en el grupo de insomnes y 9 sujetos en el grupo control.

Los participantes acudieron al laboratorio de sueño, primero para la entrevista estructurada y la aplicación de todos los instrumentos de inclusión y no inclusión, y una segunda vez para una noche de PSG.

La PSG en el caso de las mujeres se programó entre el 5^o-10^o día de su ciclo menstrual para evitar sus efectos sobre la actividad eléctrica cerebral (Solís-Ortiz y cols., 1994). El estudio PSG se llevó a cabo durante la primera noche en el laboratorio, sin habituación previa a las condiciones de registro, para aprovechar el efecto de primera noche como una maniobra para activar el insomnio e igualar a los dos grupos en cuanto al efecto activador del medio circundante sobre el sueño (Curcio y cols., 2004). Esta maniobra permite descartar la influencia de factores circunstanciales de forma tal que las diferencias pueden considerarse debidas a factores intrínsecos o persistentes en los insomnes crónicos.

Los sujetos no seleccionados por incumplir los criterios mencionados anteriormente y que refirieron presentar un tipo de insomnio diferente al requerido para integrar la muestra o algún trastorno del sueño recibieron atención médica por parte de un especialista en medicina del sueño.

Variables Dependientes

• Variables polisomnográficas de toda la noche y del PIS

Eficiencia del Sueño, Tiempo Total de Sueño, Tiempo en Cama, Tiempo de Vigilia Intrasueño, Tiempo Total de Movimientos, Latencia a cada una de las etapas de sueño

no MOR (E1, E2, E3 y E4), por ciento de cada una de las etapas no MOR (E1, E2, E3 y E4), latencia del sueño MOR y por ciento de sueño MOR.

- **Variables Electroencefalográficas**

Poder Absoluto y relativo, y acoplamiento temporal de la vigilia y el sueño en el PIS

- **Variables Conductuales**

Calidad del sueño (Escala de Pittsburgh), severidad del insomnio (Escala de Severidad del Insomnio), nivel de hiperarousal (Escala de Hiperarousal), nivel de ansiedad (IDARE), somnolencia diurna (Escala de Epworth), Escala de Continuidad del Sueño y Escala de Calidad del Sueño.

Variables Independientes

- Insomnio primario crónico

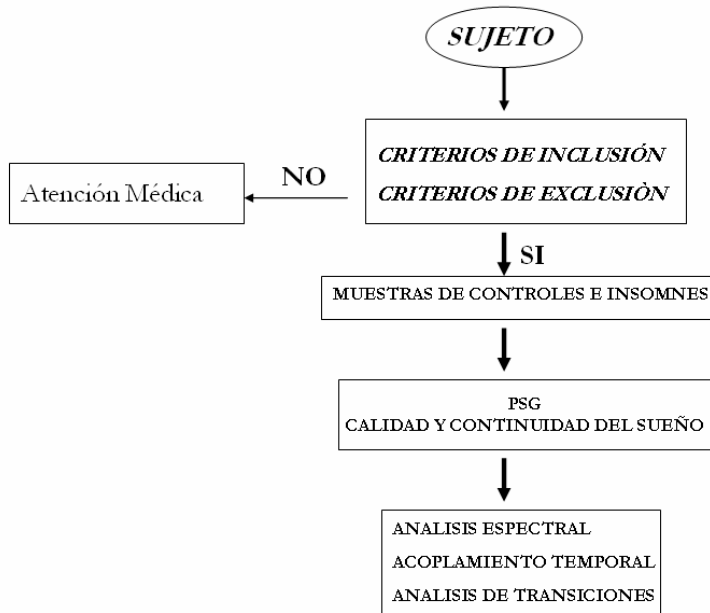
Variables Controladas

- Edad
- Periodo menstrual en las mujeres
- Comorbilidades
- Medicamentos
- Trastornos respiratorios y/o motores durante el sueño
- Anomalías en el registro PSG y EEG
- Ingestión de drogas, alcohol y estimulantes del Sistema Nervioso Central

PROCEDIMIENTO

El siguiente diagrama muestra el algoritmo general de trabajo:

ALGORITMO GENERAL DE TRABAJO



Arquitectura del sueño y definición del período de inicio del sueño (PIS)

Para su obtención se realizó el análisis de la PSG en los sujetos de ambos grupos en estudio. El estudio polisomnográfico se efectuó en una habitación oscura, faradizada, parcialmente sonoamortiguada y con adecuada aclimatación. El sujeto permaneció acostado cómodamente a partir de su horario habitual de dormir y hasta el despertar espontáneo al día siguiente o hasta completar sus horas habituales de sueño determinado por el Diario de Sueño que incluía las características de su sueño los 15 días previos a la ejecución de la PSG.

Los registros de EEG (C3 y C4), electroculograma (EOG) y electromiografía (EMG) del mentón para la PSG y la clasificación de las etapas del sueño se obtuvieron de acuerdo con Rechtschaffen, (1968). Adicionalmente, en cada participante se estudió la frecuencia cardíaca en la región precordial (V5), el flujo de aire naso-bucal y el

EMG de los músculos tibiales anteriores; estos últimos para la detección de alteraciones respiratorias y motoras durante el sueño con fines de exclusión para el estudio.

Las etapas del sueño se clasificaron por un experto sin conocimiento previo del grupo de estudio al cual pertenecía el sujeto y se determinaron las siguientes variables de la arquitectura de sueño de toda la noche: Eficiencia de Sueño, Tiempo Total de Sueño (TTS), Latencia de las etapas, 1, 2, 3 y MOR, porcentaje de las etapas 1, 2, 3, 4, MOR y de vigilia intra-sueño sobre el TTS, y el número de movimientos. Se definió como periodo de inicio de sueño (PIS), el tiempo comprendido entre las “buenas noches” y los primeros 3 minutos consecutivos de sueño delta constituido por 6 épocas de 30 segundos de etapa 3, etapa 4 o mezcla de ambas, considerado como criterio de sueño consolidado. Las variables consideradas para la PSG del PIS fueron: la latencia al criterio de consolidación del sueño y los porcentajes de E1, E2, vigilia intra-sueño y movimientos sobre el tiempo total del PIS.

Registro y Análisis del EEG del PIS.

Para ello se registraron las 19 derivaciones del Sistema Internacional 10-20 referidas ipsilateralmente a A1 y A2. Las señales bioeléctricas obtenidas durante toda la noche se amplificaron en un polígrafo Grass Modelo 8-20 E con filtros de corte entre 0.03 y 70 Hz y se digitalizaron con una frecuencia de muestreo de 1024 Hz en una computadora Pentium IV utilizando un convertidor analógico-digital de 12 bits de resolución con el programa de captura Gamma (versión 4.4).

Para el análisis del EEG del PIS, este se segmentó en épocas consecutivas de 2 seg. La señal electroencefalográfica de todas las derivaciones fue inspeccionada cuidadosamente fuera de línea y se descartaron aquellos segmentos que mostraron artefactos de movimientos oculares o de origen muscular. Se calculó el espectro de banda estrecha (1 Hz) de 1 a 50 Hz de las potencias absolutas (PA) y relativas (PR: PA de cada frecuencia sobre la PA de la banda total) con la Transformada Rápida de Fourier y el acoplamiento temporal con correlación cruzada a tiempo “0” por medio de los coeficientes producto-momento de Pearson para cada época de 2 seg. en cada derivación mediante el programa POTENCOR (Guevara y cols., 2002). Los resultados se promediaron para cada sujeto, etapa y derivación.

Acoplamiento Temporal

Los análisis de los acoplamientos temporales intrahemisféricos se obtuvieron entre todos los pares de derivaciones de un mismo hemisferio: Fp-F, Fp-C, Fp-T, Fp-P, Fp-O, F-C, F-T, F-P, F-O, C-T, C-P, C-O, T-P, T-O y P-O para combinaciones izquierdas y derechas. Los interhemisféricos se obtuvieron entre los pares de derivaciones correspondientes a derivaciones hemisféricas homólogas izquierdas y derechas: Fp1-Fp2, F3- F4, C3-C4, T3-T4, P3-P4 y O1-O2.

Evolución Temporal para las transiciones inter-etapas durante el PIS

Las épocas de 30 segundos se segmentaron en épocas de 2 segundos y se realizaron los mismos análisis de potencia y de correlación descritos anteriormente. Con el objetivo de investigar con mayor precisión la transición de una etapa a otra durante el PIS se realizó un análisis más fino en el tiempo, para ello se seleccionaron las épocas de 30 segundos en las que ocurrió la transición de la vigilia a la primera E1, de la E1 a la primera E2, de la última E2 al sueño consolidado (SC), de la primera E1 a la última E1 y de la primera E2 a la última E2. Estos análisis se llevaron a cabo para las derivaciones C3 y C4 que de acuerdo con el manual estandarizado (Rechtschaffen, 1968) son las más representativas de las etapas del sueño, así como para F3, F4, P3 y P4 por ser las principalmente involucradas en la red cortical de atención (Posner y Raichle, 1994). Los resultados se promediaron para las siguientes bandas de frecuencias: 2-6, 8-10, 12-16, 20-24 y 28-32 Hz, que de acuerdo con investigaciones anteriores resultan del análisis de componentes principales para las etapas del sueño (Corsi-Cabrera y cols., 2000).

Para el análisis estadístico de cada transición se comparó el promedio de las 7 épocas de 2 segundos correspondientes a la primera fase de la transición con el promedio de las 7 épocas de 2 segundos correspondientes a la fase siguiente en la transición. Las comparaciones se realizaron mediante la t de Student para datos correlacionados entre cada una de las transiciones para cada grupo por separado, así como la primera y la última E1, y la primera y la última E2 del PIS mediante ANOVAs mixtos (grupos por etapas).

Escalas de Evaluación utilizadas

- Escala de Ansiedad (IDARE) (Spielberger y Díaz-Guerrero, 1975). Se utilizó para medir el nivel de ansiedad. Está constituida por dos escalas separadas de auto evaluación, una para la Ansiedad-Rasgo que se refiere a características relativamente estables en la propensión a la ansiedad y la otra para la Ansiedad-Estado conceptualizada como una condición o estado transitorio en el momento de la prueba.
- Escala del Hiperarousal (Pavlova y cols., 2001). Mide el nivel de arousal o de vigilancia cortical. Un puntaje mayor de 41 se considera como indicativo de hipervigilancia o “hiperarousal”.
- Índice de Severidad del Insomnio (Bastien y cols., 2001). Se utilizó con el objetivo de contar con un índice cuantitativo de insomnio. Este índice clasifica el insomnio según el puntaje obtenido en: insomnio no significativo (0-7), insomnio discreto (8-14), moderado (15-21) y severo (22-28).
- Cuestionario de Calidad del Sueño de Pittsburgh (Buysse y cols., 1989). Es un cuestionario autoadministrado que consta de 19 componentes mediante los cuales se analizan del sueño su calidad, latencia de inicio, duración, eficiencia, alteraciones, uso de medicación y consecuencias diurnas. Cada componente se puntúa de 0 a 3. La puntuación total oscila de 0 a 21 puntos. A mayor puntuación peor calidad del sueño.

Calidad del Sueño posterior a la PSG

Al despertar por la mañana se evaluó en cada sujeto la estimación subjetiva de la continuidad y la calidad del sueño mediante dos escalas tipo Likert:

- Escala de Continuidad del Sueño (Perlis y cols., 2001c). Permite evaluar y conocer características de la continuidad del sueño y la impresión subjetiva que sobre la cantidad del mismo tiene el paciente mediante 6 componentes relacionados con diferentes aspectos cuantitativos y cualitativos del sueño en la noche previa.
- Escala de Estimación Subjetiva de la Calidad del Sueño utilizada en estudios previos del propio laboratorio (Ioannides y cols., 2004). Consta de 7 componentes que evalúan las características del sueño, la disposición de ánimo al levantarse,

características de la cama y cantidad de tiempo que desearía continuar durmiendo. Cada componente se evalúa en porcentos de peor a mejor (0 % a 100%) para cada uno de los componentes evaluados.

Análisis Estadístico

Los resultados de las variables polisomnográficas, potencia absoluta (PA) y relativa (PR), acoplamiento temporal (AT) dentro del PIS y de las Escalas de Evaluación se compararon entre controles e insomnes mediante la prueba t de Student. Se estableció un nivel de probabilidad de $p < 0.05$. Los valores de PA y de PR se transformaron a logaritmos, y los de la correlación a puntajes Z de Fischer para aproximarlos a una distribución normal antes del análisis estadístico.

En el caso de las evoluciones temporales de la PA para cada una de las transiciones inter-etapas estudiadas, las diferencias entre estados fisiológicos y pares de derivaciones fueron estimadas mediante ANOVAs mixtos con los grupos como la variable independiente, y etapas como variable correlacionada (Vigilia, Etapa 1, Etapa 2, y Sueño Consolidado) para las bandas de frecuencia de 2-6 Hz, 8-10 Hz, 12-16 Hz (husos), 20-24 Hz y 28-32 Hz. Para comparaciones post-hoc, se utilizó la prueba de Tukey.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las variables sociodemográficas de los sujetos participantes en el estudio; como puede verse, las dos muestras cumplieron con los criterios de inclusión y de no inclusión.

Tabla 1. Variables demográficas de los grupos de insomnes y controles. Media y Desviación Estándar (DS) para las variables de cada grupo

Variables	Insomnes	Controles
Sexo	6 M, 3 F	4 M, 5 F
Horario de Sueño	Irregular	10- 11 p.m.
Tiempo de Evolución	7.5 ± 6.83 años	-----
Edad	26.44 ± 4.79 años	25.11 ± 4.88 años
Escolaridad	13.77 ± 1.93 años	14.44 ± 1.25 años
Latencia de Inicio Sueño	54.08 ± 42.62 min	11.34± 3.81 min
Tiempo Total de Sueño	5.17 ± 0.03 horas	7.58 ± 0.01 horas



La tabla 2 muestra el análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante la aplicación de las escalas utilizadas para la inclusión de los participantes en el estudio. Como puede observarse, los dos grupos, en correspondencia con los criterios de inclusión, difieren significativamente en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh y en la Escala de Insomnio de Atenas. En estas escalas los insomnes obtienen altas puntuaciones con lo cual se corrobora el diagnóstico clínico de insomnio realizado en la entrevista para evaluar su posible inclusión en la muestra de pacientes, así como la mala calidad y cantidad de su sueño. Por otra parte, los controles, con las bajas puntuaciones obtenidas en ambas escalas, demuestran tener buena calidad y cantidad de sueño y certifican la validez de su elección como controles al no tener síntomas de insomnio.

Tabla 2. Resultados de las Escalas utilizadas para la inclusión de los participantes en el estudio.

ESCALAS	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Depresión (Hamilton) ¹	8.77	4.52	4.33	1.32	0.019
Depresión (Beck) ²	7.33	2.34	2.22	1.09	0.001
Calidad de Sueño (Pittsburgh) ³	13.55	3.43	4.22	1.71	0.000
Escala de Insomnio (Atenas) ⁴	13.33	3.60	2.77	2.53	0.000

1: Hamilton, 1967; 2: Jurado, 1998; 3: Buysse, 1989; 4: Nenclares Portocarrero, 2005



A pesar de que ambos grupos tienen puntajes por debajo de los puntos de corte considerados como indicadores de depresión clínica y utilizados para incluir o no a los participantes en el estudio (≥ 13 para el Índice de Depresión de Beck y ≥ 15 para la Escala de Hamilton para la Depresión), el análisis estadístico muestra diferencias significativas en ambas escalas, con puntajes mayores en el grupo de insomnes que indican mayores niveles de depresión en comparación con los controles.

Características polisomnográficas objetivas y subjetivas de calidad y continuidad del sueño de toda la noche en los insomnes crónicos

• Variables polisomnográficas

Como se muestra en la tabla 3, no hubo diferencias significativas en las variables polisomnográficas entre los dos grupos en la arquitectura de sueño de toda la noche.

Tabla 3. ARQUITECTURA DEL SUEÑO DE TODA LA NOCHE

TODA LA NOCHE	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Eficiencia del Sueño	86.16	6.38	88.22	4.51	----
Tiempo Total Sueño	363.22	30.63	368.5	23.53	----
Latencia a E1	5.44	3.60	7.61	3.90	----
Latencia a E2	8.11	4.62	9.50	4.20	----
Latencia a E3	18.83	7.62	19.83	8.85	----
Latencia a MOR	102.38	33.24	120.05	76.11	----
% de E1	7.38	2.26	5.98	3.33	----
% de E2	53.64	6.08	54.65	11.78	----
% de E3 + E4	21.54	6.12	20.74	7.02	----
% de MOR	17.48	6.60	18.62	8.73	----
% de Vig. Intrasueño	6.67	3.60	4.85	3.65	----
Número de Movimientos	29.22	16.60	23.33	11.07	----



La tabla 4, muestra que no se observaron diferencias significativas en las variables polisomnográficas entre los grupos de insomnes y controles en la arquitectura de sueño del PIS.

Solamente el porcentaje de vigilia durante el período inicial de sueño hasta el criterio fue significativa, con valores mayores en los sujetos controles.

Tabla 4. ARQUITECTURA DEL SUEÑO DEL PIS

PIS	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Latencia al Criterio (min)	25.33	7	24.22	6.66	----
% de Vigilia	20.64	10.23	33.56	12.77	0.03
% de E1	16.71	11.31	12.09	5.60	----
% de E2	47.07	17.95	48.53	13.51	----
% de Vig. Intrasueño	1.44	1.44	2.33	3.69	----
Número de Movimientos	3.88	2.96	1.55	2.18	----



• Escalas de evaluación de Severidad del Insomnio y la Ansiedad

Como puede verse en la tabla 5, la severidad del insomnio en el grupo de insomnes y su ausencia en el grupo control se confirmó nuevamente con los resultados obtenidos mediante la evaluación de la Escala de Severidad del Insomnio. Los insomnes mostraron un grado mayor de ansiedad estado que los controles pero no hubo diferencias entre los dos grupos en la ansiedad rasgo ni en el nivel de vigilancia o “hiperarousal”.

Tabla 5. Resultados de las Escalas de Ansiedad (IDARE)¹, Hiperarousal² y Severidad del Insomnio³.

ESCALAS	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Ansiedad rasgo	34.77	7.94	33.88	8.78	-----
Ansiedad estado	34.88	6.66	28.11	4.54	0.022
Hiperarousal	39.86	10.57	38.83	11.25	-----
Severidad insomnio	15.44	3.87	2.66	1.93	0.000

1: Spielberger, 1975; 2: Pavlova, 2001; 3: Bastien, 2001



• Calidad y Continuidad del Sueño

Las dos Escalas Subjetivas de Estimación de la Continuidad y Calidad del Sueño mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (Tablas 6 y 7). Los insomnes subestimaron la cantidad de sueño, y refirieron una menor calidad en ambas escalas, un sueño menos reparador o refrescante y más ligero e insuficiente. Esto a pesar de encontrar confortables las condiciones de registro. No difirieron en cambio en la latencia estimada de sueño, en el número y duración de los despertares y en el estado de ánimo al despertar. La latencia a la Etapa 2 derivada de la PSG (media = 8.80 min; DS = 4.34) fue significativamente diferente ($p < 0.007$) de la estimación subjetiva de la latencia al sueño (media = 16.36; DS = 10.26) en ambos grupos, mientras que no hubo diferencias significativas ($p < 0.31$) entre la estimación subjetiva y la latencia a la etapa 3 (media = 19.33; DS: 6.61).

Tabla 6. Resultados de la Escala de Estimación Subjetiva de la Continuidad del Sueño (escalas del 1-10)

CONTINUIDAD DEL SUEÑO	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Calidad de Sueño	5.44	2.50	7.78	0.83	0.02
Latencia de Sueño (min.)	14.11	9.90	18.61	10.68	-----
Número de Despertares	3.22	1.87	2.33	1.41	-----
Duración. de Despertares	31.67	45.58	12.24	9.02	-----
Tiempo Total Sueño	4.88	2.05	6.66	0.86	0.03

Perlis M y cols, 2001



Tabla 7. Resultados de la Escala de Estimación Subjetiva de la Calidad del Sueño (en escalas del 1-10)

CALIDAD DEL SUEÑO	INSOMNES		CONTROLES		p
	MEDIA	DS	MEDIA	DS	
Sueño (Malo- Bueno)	5.18	1.60	7.94	1.39	0.002
Refreshante (No- Si)	4.74	2.33	8.03	2.05	0.009
Sueño (Ligero- Profundo)	4.81	2.29	7.75	1.89	0.013
Animo al Despertar (Terrible- Excelente)	6.97	1.25	8.07	2.34	-----
Tiempo para Despertar (Corto- Largo)	1.87	1.96	2.31	2.86	-----
Cama (Incómoda- Cómoda)	8.20	1.93	7.80	2.39	-----
Horas necesarias de sueño adicionales	3.65	1.49	0.91	0.54	0.002

Ioannides y cols., 2004

La discrepancia entre los signos objetivos de sueño y la apreciación subjetiva de un sueño más breve y de menor calidad es indicativa de un insomnio de tipo paradójico o falsa percepción del sueño; aunque por debajo de los niveles considerados como indicativos de una depresión clínica significativa, los insomnes tuvieron un nivel mayor de depresión y de ansiedad estado que los controles. De acuerdo con estas evidencias y las entrevistas clínicas este grupo de insomnes presenta una condición mixta de insomnio psicofisiológico y paradójico aunado a niveles moderados de ansiedad y depresión.

Patrones distintivos de actividad EEG de los insomnes durante el Período Inicial de Sueño (PIS)

• Promedio de todas las épocas de vigilia, etapa 1 y etapa 2 del PIS

Potencia

La figura 1 muestra el espectro de PR de las bandas beta y gamma (18-50 Hz) para la vigilia durante el PIS. Se observa una marcada tendencia de mayor PR de beta y gamma en los insomnes, que alcanzó el nivel de significación en algunas frecuencias aisladas en el hemisferio izquierdo (F7, C3, P3 y O1) y en Fz. Estas diferencias desaparecen en las etapas 1 y 2 y en las etapas 3 y 4 después de alcanzar el criterio establecido de consolidación del sueño. Como puede verse en la figura 2, la PR de las frecuencias correspondientes a actividad alfa lenta (7 y 8 Hz) fue significativamente mayor en los insomnes que en los controles únicamente en la etapa 2 y en prácticamente todas las regiones frontales y en 9 Hz en F7. La PR de algunas frecuencias lentas, 1 y 2 Hz en T5, 2 Hz en F7 y 6 Hz en O2 fue también mayor en los insomnes. La figura 3 muestra la PR de las frecuencias delta durante la etapa 2. En el sueño delta no se observan diferencias significativas entre los grupos. La potencia absoluta (PA) no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

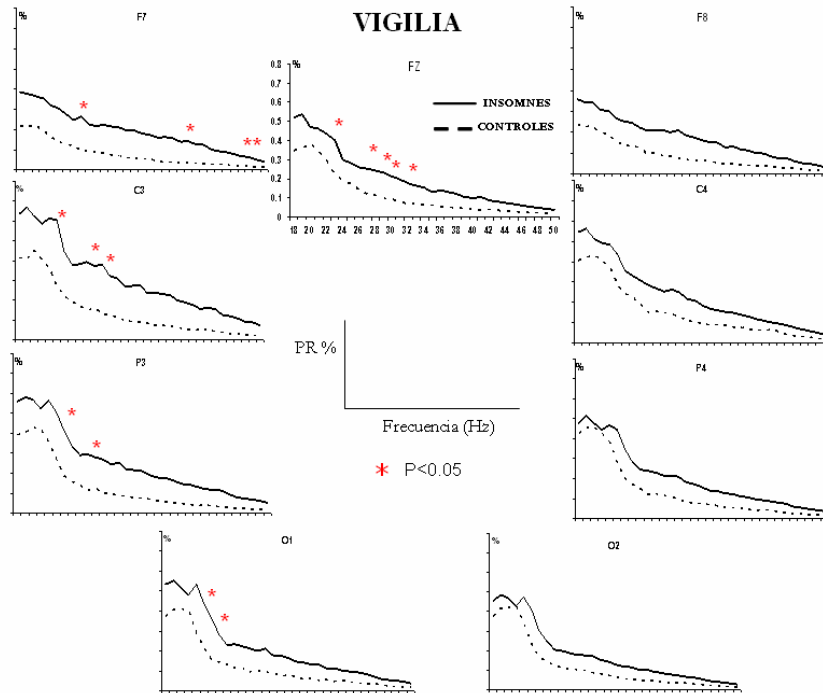


Figura 1. Espectro de Potencia Relativa (PR) para las frecuencias de beta y gamma (18-50 Hz) del grupo de insomnes y controles durante la vigilia del periodo de inicio del sueño (PIS)

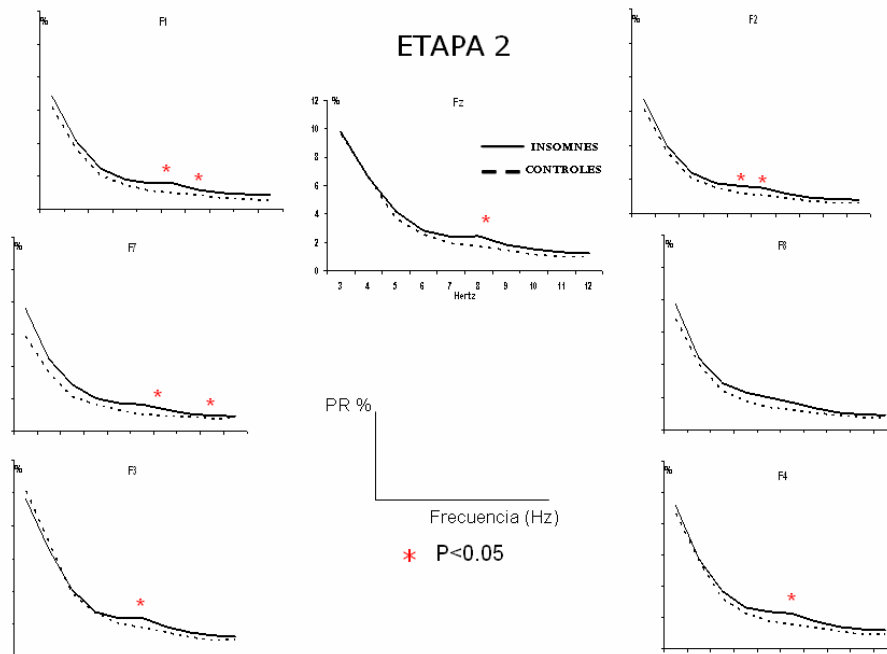


Figura 2. Espectro de Potencia Relativa (PR) de las frecuencias de alfa (7-12 Hz) del grupo de insomnes y controles durante la Etapa 2 del periodo de inicio del sueño (PIS). No se muestran las frecuencias menores de 3 Hz, que en sueño tienen una potencia muy elevada, y que por lo tanto, debido a efecto de escala, oscurecen las frecuencias de interés

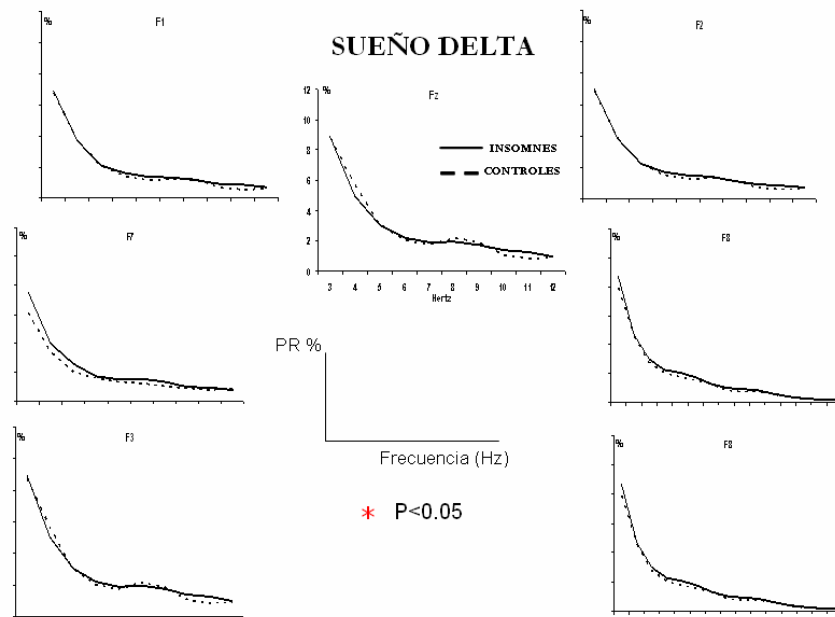


Figura 3. Espectro de Potencia Relativa (PR) de las frecuencias delta del grupo de insomnes y controles durante la Etapa 2 del periodo de inicio del sueño (PIS). En el sueño delta no se observan diferencias significativas entre los grupos. No se muestran las frecuencias menores de 3 Hz, que en el sueño tienen una potencia muy elevada, y que por lo tanto, debido a efecto de escala, oscurecen las frecuencias de interés



Acoplamiento temporal

Los resultados de las comparaciones estadísticas con la prueba t de Student entre los dos grupos y para cada frecuencia, muestran diferencias significativas que indican que de manera general, los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal que los controles en algunas derivaciones, frecuencias y etapas, especialmente en la banda de frecuencias gamma, donde las frecuencias que no alcanzan la significación muestran la misma tendencia. A continuación se describen solamente las diferencias significativas que ocurren en al menos la mitad de las frecuencias contiguas pertenecientes a una banda de oscilación.

- **Vigilia**

Los insomnes difieren de los controles en frecuencias de la banda theta y en frecuencias rápidas beta y gamma (ver figura 4).

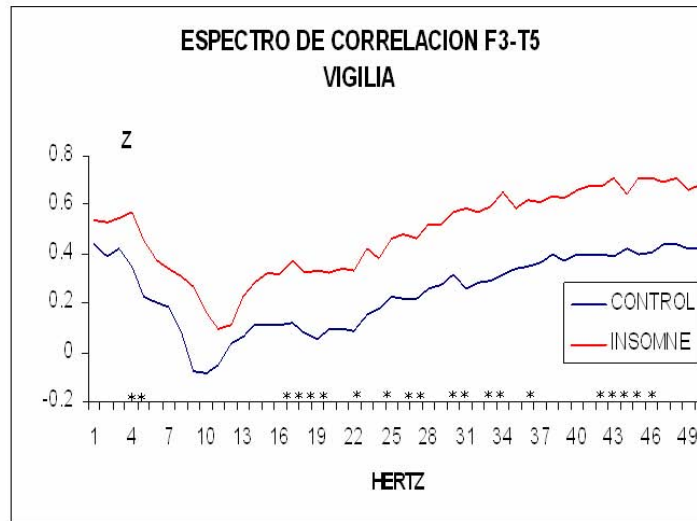
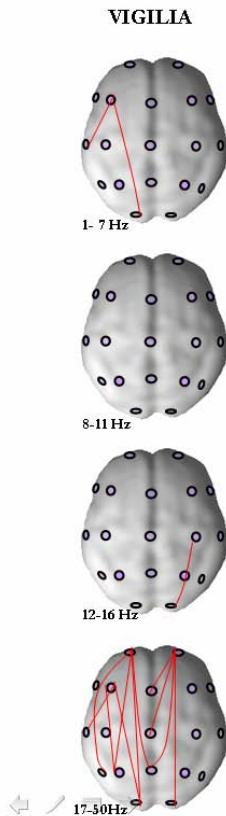


Figura 4. Media del espectro de correlación entre las derivaciones F3-T5, transformado a puntajes Z de Fisher, del grupo de insomnes y del grupo control para la vigilia. Las frecuencias significativas se muestran con asteriscos. En la parte izquierda se muestran los aumentos significativos del acoplamiento temporal durante la Vigilia para el grupo de insomnes en las diferentes bandas de frecuencias. Nivel de significación $p < 0.05$.

En el rango de theta, en 4 y 5 Hz entre derivaciones antero-posteriores del hemisferio izquierdo entre F3-T5 y F3-O1; en la banda de husos entre parietal derecho (P4) con central (C4) y occipital (O2).

En las frecuencias rápidas de beta y gamma los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal en prácticamente todas las frecuencias de la banda y se aprecia una asimetría entre el hemisferio izquierdo y el derecho. En el hemisferio izquierdo las diferencias se encuentran entre regiones antero-posteriores: de prefrontal (Fp1) con P3, Pz, T5 y O1, y de frontal dorsal (F3) con P3, T5 y O1 en gamma, y entre F3-T5 también en beta. En el hemisferio derecho, en cambio, las diferencias se observan entre prefrontal (Fp2) y la línea media (Fz, Cz y Pz) en gamma, y además entre Fp2 y O2 en beta.

• Etapa 1

Como se muestra en la figura 5, los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal que los controles en frecuencias lentas de 1- 2Hz entre regiones frontales izquierdas (Fp1- F3); mientras que es menor en la banda de alfa en 9-10 Hz solamente en el

hemisferio izquierdo entre prefrontal (Fp1) y frontal dorsal (F3) con O1 y T5. En la banda de husos, difieren en frecuencias lentas (11, 12 y 14 Hz) en el hemisferio izquierdo entre frontal lateral (F7) con prefrontal (Fp1), frontal dorsal (F3) y línea media central (Cz).

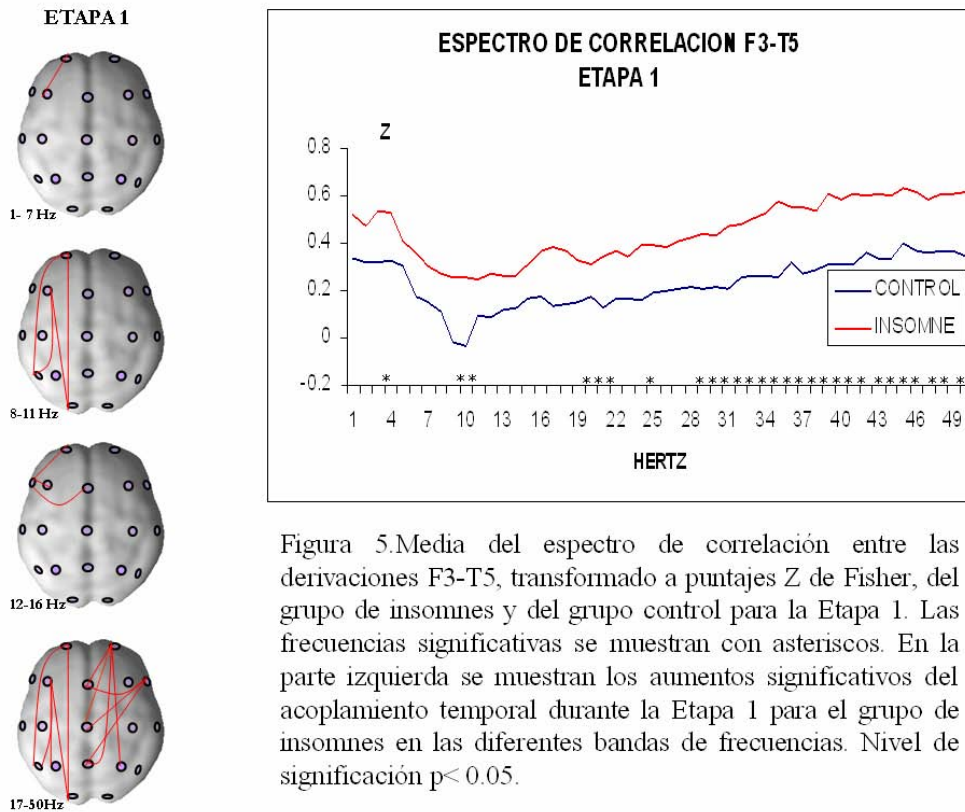


Figura 5. Media del espectro de correlación entre las derivaciones F3-T5, transformado a puntajes Z de Fisher, del grupo de insomnes y del grupo control para la Etapa 1. Las frecuencias significativas se muestran con asteriscos. En la parte izquierda se muestran los aumentos significativos del acoplamiento temporal durante la Etapa 1 para el grupo de insomnes en las diferentes bandas de frecuencias. Nivel de significación $p < 0.05$.

En las frecuencias de beta y gamma los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal en el hemisferio izquierdo entre la región prefrontal (Fp1) con O1 y T5, y entre fronto dorsal (F3) con T5 en beta y gamma (ver figura 5) y con O1 y P3 sólo en gamma. En el hemisferio derecho las diferencias se dan de prefrontal (Fp2) y de frontal lateral (F8) a toda la línea media (Fz, Cz y Pz) en frecuencias gamma y con Fz también en las frecuencias beta; y entre prefrontal (Fp2) y parietal (P4) en gamma.

• **Etapa 2**

En la etapa 2 (ver figura 6), los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal que los controles entre T5-Pz en delta (2 Hz) y entre T5-Pz y P3-Pz en theta (3,4, y 5 Hz), y en el lado derecho entre C4 y Cz. En las frecuencias de alfa en el hemisferio

izquierdo entre la línea media posterior (Pz) con O1, P3 y T5, y entre F3-T5. En el hemisferio derecho entre la línea media central Cz con C4 y F8.

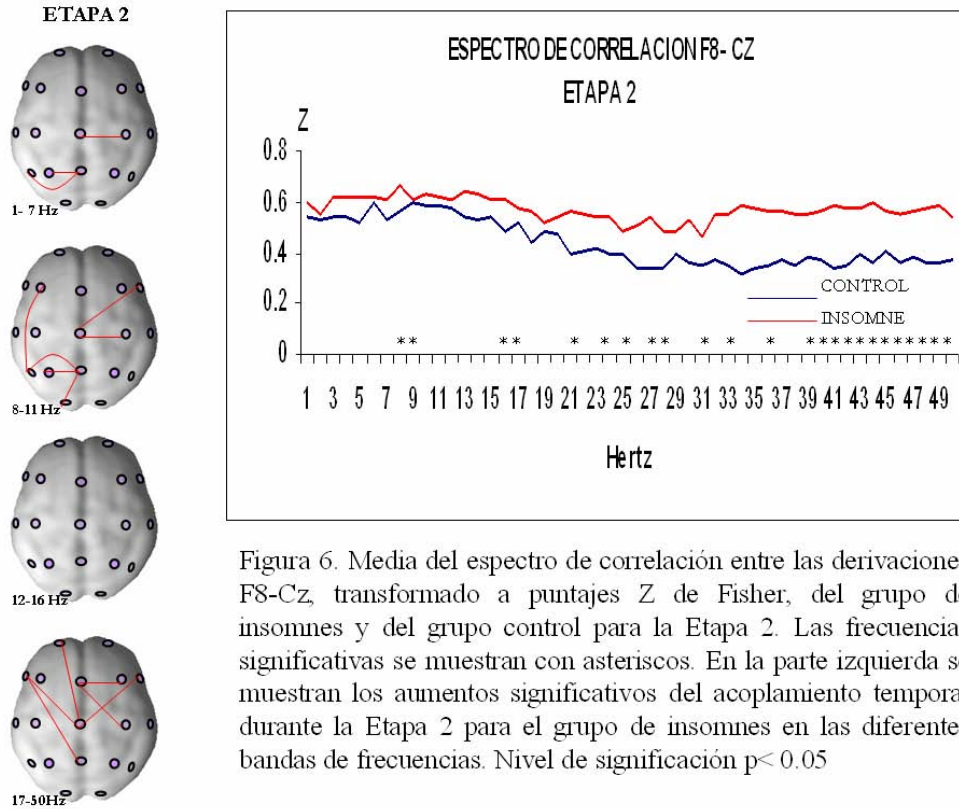


Figura 6. Media del espectro de correlación entre las derivaciones F8-Cz, transformado a puntajes Z de Fisher, del grupo de insomnes y del grupo control para la Etapa 2. Las frecuencias significativas se muestran con asteriscos. En la parte izquierda se muestran los aumentos significativos del acoplamiento temporal durante la Etapa 2 para el grupo de insomnes en las diferentes bandas de frecuencias. Nivel de significación $p < 0.05$

En la banda gamma en el hemisferio izquierdo hay diferencias entre los grupos entre prefrontal (Fp1) y la línea media central (Cz), y entre frontal lateral (F7) con la línea media central (Cz) y parietal (Pz) en frecuencias gamma, y con la línea media parietal (Pz) también en frecuencias beta. En el derecho los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal entre frontal lateral (F8) con la línea media central (Cz), entre la línea media frontal y central (Fz-C4) en beta y gamma, y entre la línea media central (Cz) y frontal dorsal (F4) en gamma. Desaparecen las diferencias que había en la vigilia y en la E1 entre prefrontales y dorsofrontales con las regiones posteriores.

• **Sueño consolidado**

En el sueño consolidado hay diferencias entre los dos grupos en las frecuencias de todas las bandas. Las diferencias en frecuencias de delta y theta se observan entre regiones posteriores izquierdas entre P3-T5, P3-O1, T5-Pz y O1- Pz. La figura 7 ilustra el acoplamiento temporal entre P3 y O1.

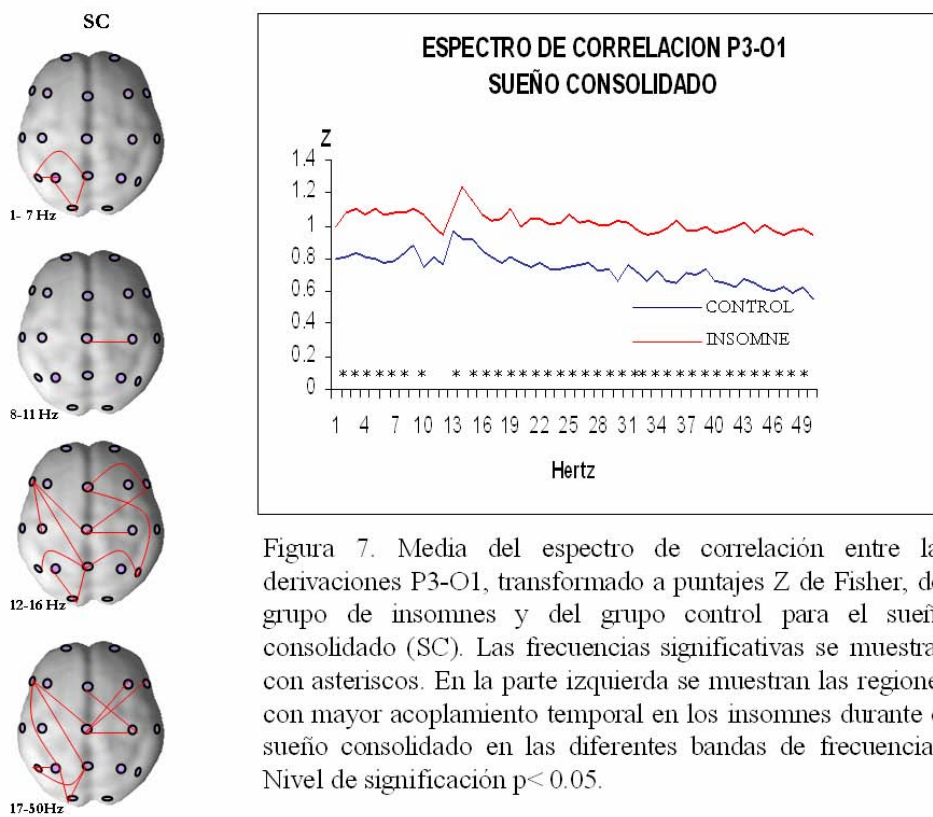
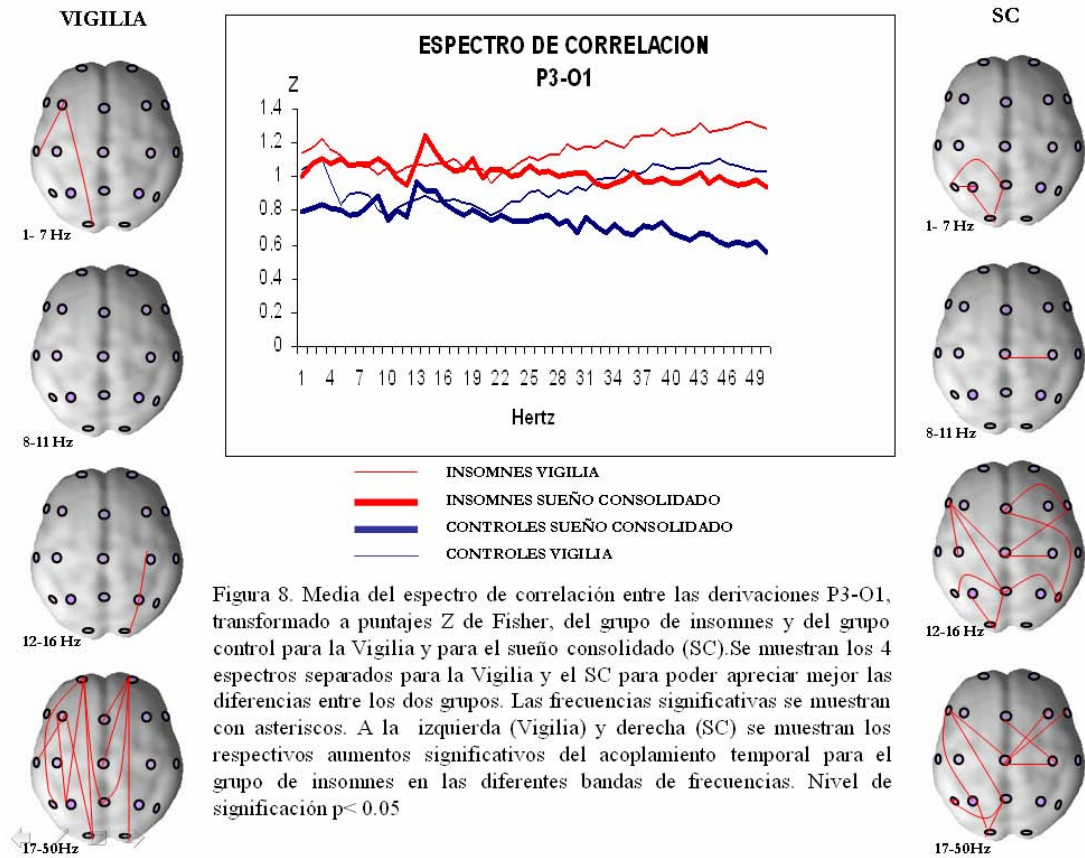


Figura 7. Media del espectro de correlación entre las derivaciones P3-O1, transformado a puntajes Z de Fisher, del grupo de insomnes y del grupo control para el sueño consolidado (SC). Las frecuencias significativas se muestran con asteriscos. En la parte izquierda se muestran las regiones con mayor acoplamiento temporal en los insomnes durante el sueño consolidado en las diferentes bandas de frecuencias. Nivel de significación $p < 0.05$.

En la comparación de Vigilia con Sueño Consolidado (SC) también para P3- O1 (figura 8), las diferencias significativas se observan solamente en SC.



En alfa rápido (10 Hz) los grupos de insomnes y controles difieren en el hemisferio derecho entre central (C4) y línea media central (Cz). En las frecuencias de husos los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal entre frontal lateral izquierdo (F7) con la línea media central (Cz) y posterior (Pz) y con central (C3) en frecuencias lentas y rápidas (15 y 16 Hz), así como entre frontal derecho (F8) con la línea media frontal (Fz) y central (Cz) en casi todas las frecuencias. También tienen mayor acoplamiento temporal entre regiones posteriores izquierdas entre P3-O1, T5-Pz y O1-Pz en frecuencias rápidas de 14 y 15 Hz. En el hemisferio derecho el mayor acoplamiento en los insomnes se observa entre la línea media central (Cz) con central (C4) en todas

las frecuencias de 11 a 16 Hz, y entre temporal posterior (T6) y las líneas media frontal (Fz) y posterior (Pz) en frecuencias más rápidas (14, 15 y 16 Hz).

En las frecuencias de gamma los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal en el hemisferio izquierdo entre la región frontal lateral (F7) con la línea media posterior (Pz) en beta y gamma, con la línea media central (Cz) solamente en beta, y con parietal izquierdo (P3) solamente en gamma. Como puede observarse en la figura 9, la diferencia que había en F3- T5 en la Vigilia y la Etapa 1 desaparece en el sueño consolidado.

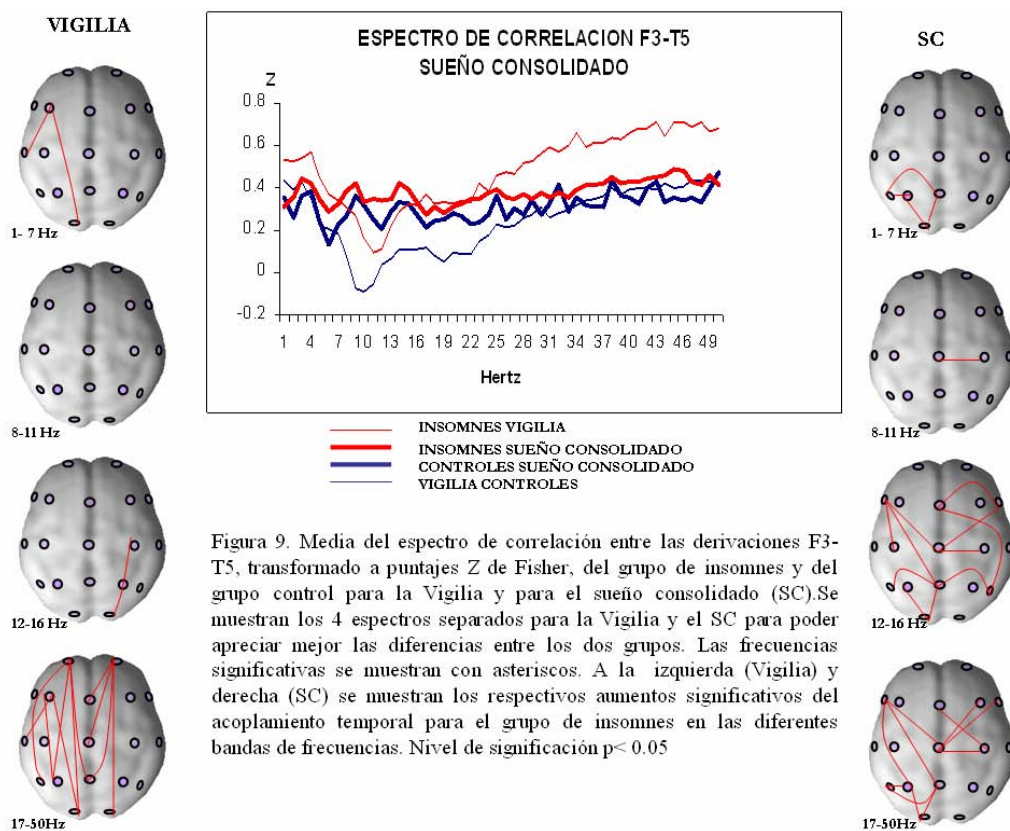


Figura 9. Media del espectro de correlación entre las derivaciones F3-T5, transformado a puntajes Z de Fisher, del grupo de insomnes y del grupo control para la Vigilia y para el sueño consolidado (SC). Se muestran los 4 espectros separados para la Vigilia y el SC para poder apreciar mejor las diferencias entre los dos grupos. Las frecuencias significativas se muestran con asteriscos. A la izquierda (Vigilia) y derecha (SC) se muestran los respectivos aumentos significativos del acoplamiento temporal para el grupo de insomnes en las diferentes bandas de frecuencias. Nivel de significación $p < 0.05$

También este aumento del acoplamiento temporal hemisférico izquierdo aparece entre regiones posteriores (O1-Pz, O1-P3, P3-T5 y T5-Pz) en las frecuencias beta y gamma, como se muestra en la figura 7 para P3-O1. En hemisferio derecho solamente hay diferencias entre la línea media central (Cz) con central (C4), frontal lateral (F8)

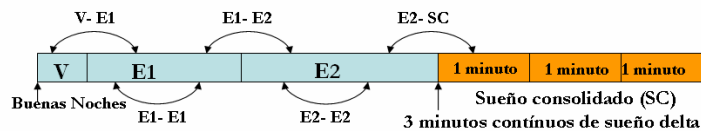
y frontal dorsal (F4) en las frecuencias beta y gamma, y entre la línea media frontal (Fz) y central (C4) en la frecuencia beta.

Evolución temporal durante el PIS

Los análisis de varianza mixtos de las transiciones para las bandas de frecuencias: 2-6, 8-10, 12-16, 20-24 y 28-32 Hz de la PA en las derivaciones C3, C4, F3, F4, P3, P4 y el acoplamiento temporal intrahemisférico en las derivaciones: F3-P3 y F4-P4, mostraron diferencias significativas en el efecto principal de grupos y en el efecto principal de etapas, pero como no se encontró ninguna interacción significativa de grupos por etapas, se realizaron análisis de varianza de un solo factor de medidas repetidas de las transiciones para cada grupo por separado. Estos resultados se describen a continuación.

El siguiente diagrama mediante un esquema las transiciones intra e inter-etapas estudiadas:

EVOLUCION TEMPORAL DURANTE EL PIS. TRANSICIONES



V: Vigilia E1: Etapa 1 E2: Etapa 2



Los resultados de los análisis de las transiciones considerando cada banda de frecuencias analizada se presentan de la vigilia a la primera E1, de la última E1 a la primera E2 y de la última E2 al sueño consolidado al final de la sección de resultados. En la figura 10, se ilustra la banda de 2-6 Hz, en la figura 11 la banda de 8-10 Hz, en

la figura 12 la banda de 12- 16 Hz, en la figura 13 la banda de 20-24 Hz y en la figura 14 la banda de 28-32 Hz en las derivaciones tradicionales C3 y C4 para la PA, y para F4-P4 para el acoplamiento temporal.

Primera transición entre la vigilia y la etapa 1

• Banda de 2-6 Hz.

En la banda de 2-6 Hz no hubo ninguna derivación significativamente diferente en el grupo de controles en el análisis de la evolución temporal de la PA y del acoplamiento temporal intrahemisférico. El grupo de insomnes sí presentó disminución del acoplamiento temporal entre las regiones intrahemisféricas derechas F4-P4.

• Banda de 8-10 Hz

Durante el análisis de la evolución temporal de la PA se encontró en el grupo de controles disminución de la PA en C3, C4, F3, P3 y P4, mientras que no hubo diferencias significativas en el acoplamiento temporal intrahemisférico. El grupo de insomnes presentó disminución significativa de la PA en las derivaciones C3, F3, P3 y P4. No hubo diferencias significativas en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

• Banda de 12-16 Hz

En el grupo de controles se encontró disminución significativa de la PA en las derivaciones C3, F4, P3 y P4, mientras que no las hubo en el acoplamiento temporal intrahemisférico. El grupo de insomne presentó disminución significativa de la PA en las derivaciones C3, P3 y P4. No hubo diferencias significativas en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

• Banda de 20-24 Hz

En el grupo de controles sólo hubo disminución significativa de la PA en las derivaciones P3 y P4, y no hubo diferencias en el acoplamiento temporal intrahemisférico. Los insomnes no presentaron cambios de la PA en las derivaciones estudiadas pero tuvieron disminución significativa del acoplamiento temporal en las regiones frontoparietales de los hemisferios izquierdo y derecho: F3-P3 y F4- P4.

• Banda de 28-32 Hz

Los controles presentaron disminución significativa del PA en las derivaciones C3, C4, F3 y P4, mientras que no las hubo en el acoplamiento temporal intrahemisférico. A diferencia de los controles, el grupo de insomnes no tuvo cambios significativos en la evolución temporal del PA, mientras que tuvo disminución del acoplamiento temporal en F3- P3 y P4- F4.

Primera transición entre las etapas 1- 2

• Banda de 2-6 Hz

Los controles presentaron un significativo aumento del PA en las derivaciones C3, C4, F3, F4 y P3. No hubo diferencias significativas en el acoplamiento temporal intrahemisférico. El grupo de insomnes también tuvo un aumento significativo de la PA en las derivaciones C3, C4, F3, F4, P3, P4, mientras que no hubo diferencias significativas en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

• Banda de 8-10 Hz

En esta banda, el grupo de controles sólo tuvo disminución significativa de la PA en P3, mientras que el acoplamiento temporal disminuyó en F3- P3 y F4- P4. El grupo de insomnes no presentó ningún cambio significativo.

• Banda de 12-16 Hz

No hubo ningún cambio significativo en el grupo de controles ni en el grupo de insomnes.

• Banda de 20-24 Hz

El grupo de controles presentó disminución significativa de la PA en la derivación F4. No hubo cambios significativos en el acoplamiento temporal intrahemisférico. Los insomnes no presentaron cambios significativos en la evolución temporal de la PA, mientras que sí hubo disminución del acoplamiento temporal intrahemisférico en F3- P3.

• Banda de 28-32 Hz

No hubo ningún cambio significativo en el grupo de controles ni en el grupo de insomnes.

Transición entre última etapa 2 y la primera época de treinta segundos de sueño consolidado

• Banda de 2-6 Hz

Se observó aumento significativo de la PA en las derivaciones C3, C4, F3, F4, P3 y P4 en los controles; no hubo cambios significativos en el acoplamiento temporal intrahemisférico. En el grupo de insomnes hubo aumento significativo de la PA sin cambios en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

• Banda de 8-10 Hz

El grupo control presentó aumento significativo de la PA en las derivaciones C3, C4, F3 y F4 sin cambios significativos en el acoplamiento temporal intrahemisférico. No hubo ningún cambio significativo en el grupo de insomnes.

• Banda de 12-16 Hz

No hubo ningún cambio significativo en el grupo de controles, en el grupo de insomnes sólo se observó aumento significativo de la PA en C3 y C4. No hubo ningún cambio significativo en el acoplamiento temporal.

• Banda de 20-24 Hz

El grupo control no tuvo ningún cambio significativo en la evolución temporal de la PA ni en el acoplamiento temporal intrahemisférico. Los insomnes sólo tuvieron disminución significativa de la PA en F3, F4 y P4 sin variaciones en el acoplamiento temporal.

• Banda de 28- 32 Hz

No hubo ningún cambio significativo en el grupo de controles ni en el grupo de insomnes.

Comparación de la primera etapa1 del PIS (post-vigilia) y la última etapa1 (previa a la primera etapa 2)

• Banda de 2- 6 Hz

En el grupo de controles se observó aumento del PA en F3, F4 y P4, sin variaciones en el acoplamiento temporal intrahemisférico. No hubo ningún cambio significativo en el acoplamiento temporal. El grupo de insomnes no tuvo ninguna variación en la PA ni en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

- **Banda de 8-10 Hz**

No hubo cambios significativos en el PA en el grupo de controles, sólo se observó en este grupo disminución del acoplamiento temporal en las regiones F4- P4. No hubo ningún cambio significativo en el grupo de insomnes.

- **Banda de 12-16 Hz**

En los controles sólo se observó disminución de la PA en el análisis de su evolución temporal en la derivación F4. No hubo ningún cambio significativo en el acoplamiento temporal intrahemisférico. No hubo ningún cambio significativo en el grupo de insomnes.

- **Bandas de 20-24 Hz y de 28-32 Hz**

No se observó ningún cambio significativo ni la PA ni en el acoplamiento temporal de los grupos control e insomnes en ninguna derivación.

Comparación de la primera etapa 2 del PIS (post- etapa 1) y la última etapa 2 (previa al sueño consolidado)

- **Banda 2-6Hz**

Aumento significativo en el grupo control de la PA en las derivaciones F3, P3 así como disminución del acoplamiento temporal intrahemisférico en F3-P3 y F4-P4. En insomnes hubo aumento significativo de la PA en las derivaciones F3, F4, P3 y P4. No hubo variaciones en el acoplamiento temporal intrahemisférico.

- **Banda 8-10 Hz**

Sólo en el grupo control hubo aumento significativo de la PA en las derivaciones: C4, F3, F4 y P4. No hubo variaciones en el acoplamiento temporal intrahemisférico para ninguno de los dos grupos.

- **Banda de 12-16 Hz**

Tanto el grupo control como el de insomnes mostraron un aumento significativo del PA en todas las derivaciones. No hubo cambios en el acoplamiento temporal en ninguno de los dos grupos.

• **Banda 20-24 Hz**

Solamente se observa un aumento significativo del acoplamiento temporal entre F3-P3 en los controles y una disminución en los insomnes también en F3-P3.

• **Banda 28-32 Hz**

Esta banda no muestra ningún cambio significativo ni para la PA ni para el acoplamiento temporal entre la primera y la última etapa 2.

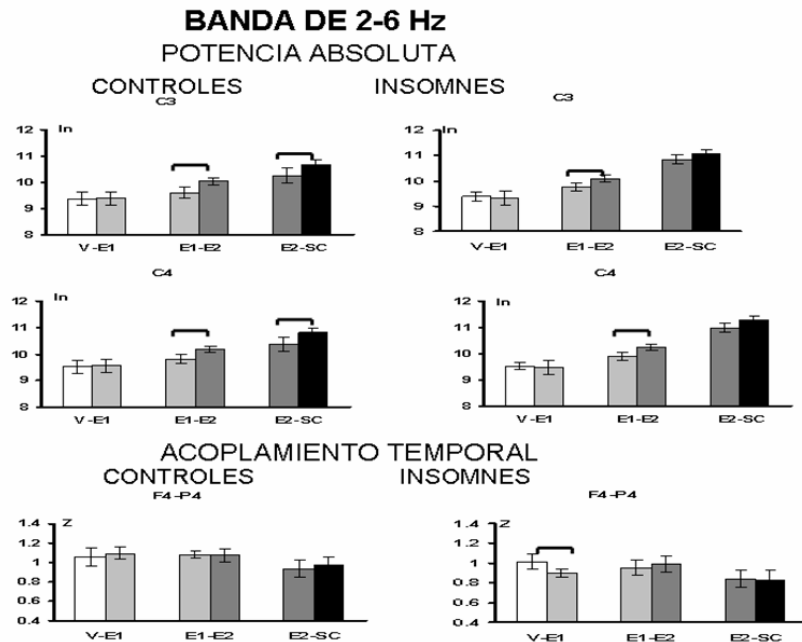


Figura 10. Media y error estándar de la potencia absoluta y el acoplamiento temporal de la banda 2- 6 Hz. para las transiciones entre la Vigilia (V) y la primer Etapa 1 (E1), la última Etapa 1 y la primer Etapa 2 (E2) y la última Etapa 2 y el sueño consolidado (SC). Las líneas horizontales entre las barras indican diferencias significativas en las comparaciones post-hoc.($p > 0.05$)

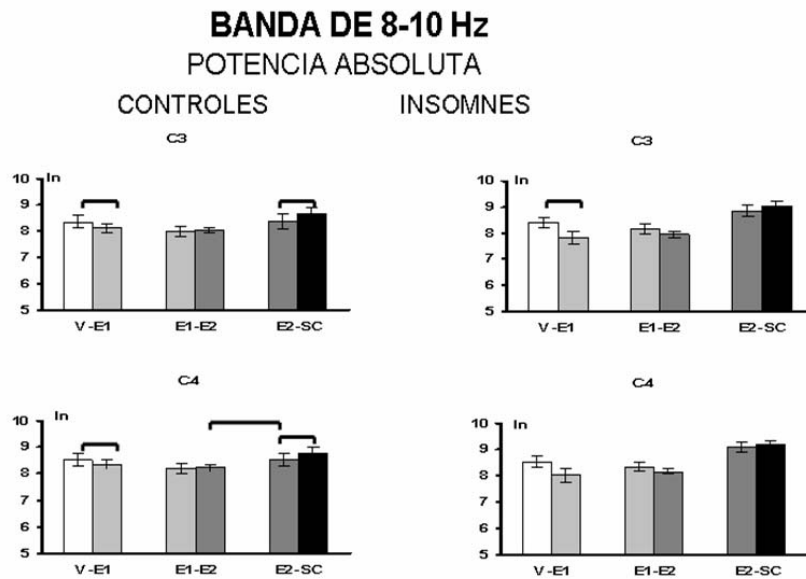


Figura 11. Media y error estándar de la potencia absoluta de la banda 8-10 Hz para el grupo control en el lado izquierdo y el grupo de insomnes en el derecho para las transiciones entre la Vigilia (V) y la primer Etapa 1 (E1), la última Etapa 1 y la primer Etapa 2 (E2) y la última Etapa 2 y el sueño consolidado (SC). Las líneas horizontales entre las barras indican diferencias significativas en las comparaciones post-hoc ($p > 0.05$)

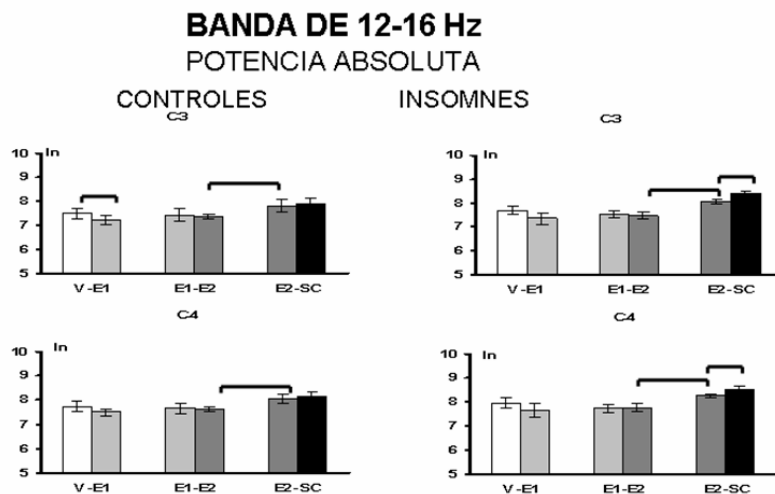


Figura 12. Media y error estándar de la potencia absoluta de la banda 12-16 Hz, para el grupo control en el lado izquierdo y el grupo de insomnes en el derecho para las transiciones entre la Vigilia (V) y la primer Etapa 1 (E1), la última Etapa 1 y la primer Etapa 2 (E2) y la última Etapa 2 y el sueño consolidado (SC). Las líneas horizontales entre las barras indican diferencias significativas en las comparaciones post-hoc ($p > 0.05$)



BANDA DE 20-24 Hz

ACOPLAMIENTO TEMPORAL

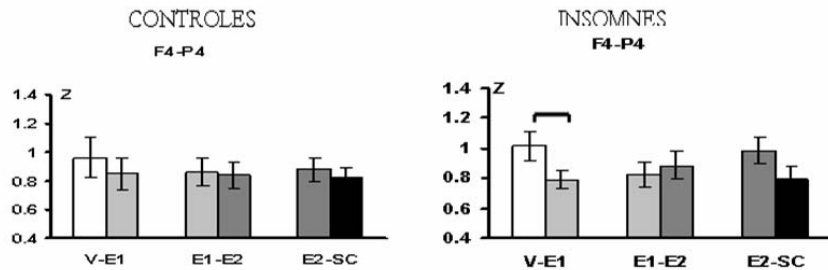


Figura 13. Media y error estándar del acoplamiento temporal de la banda 20- 24 Hz entre F4- P4, con los valores de la correlación transformados a puntajes Z de Fisher, para el grupo control en el lado izquierdo y el grupo de insomnes en el derecho para las transiciones entre la Vigilia (V) y la primer Etapa 1 (E1), la última Etapa 1 y la primer Etapa 2 (E2) y la última Etapa 2 y el sueño consolidado (SC). Las líneas horizontales entre las barras indican diferencias significativas en las comparaciones post-hoc ($p > 0.05$)



BANDA DE 28-32 Hz

POTENCIA ABSOLUTA

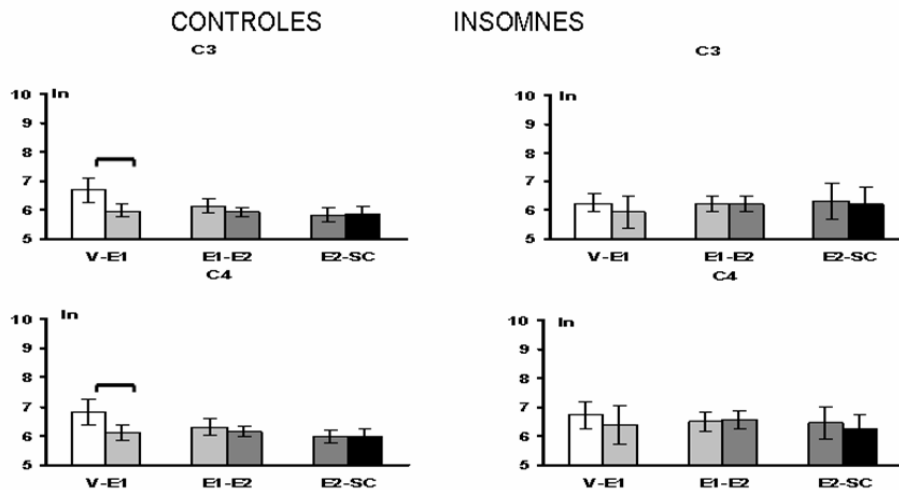


Figura 14. Media y error estándar de la potencia absoluta de la banda 28- 32 Hz, para el grupo control en el lado izquierdo y para el grupo de insomnes en el derecho para las transiciones entre la Vigilia (V) y la primer Etapa 1 (E1), la última Etapa 1 y la primer Etapa 2 (E2) y la última Etapa 2 y el sueño consolidado (SC). Las líneas horizontales entre las barras indican diferencias significativas en las comparaciones post-hoc ($p > 0.05$)

DISCUSIÓN

El grupo de insomnes primarios crónicos estudiados en esta investigación mostró actividad electroencefalográfica y patrones de acoplamiento temporal durante el PIS diferentes al grupo control; los insomnes tuvieron mayor potencia relativa de 7 y 8 Hz, correspondientes con actividad alfa lenta en las regiones frontales en la etapa 2 y mayor PR de algunas frecuencias rápidas de beta y gamma en el hemisferio izquierdo en la vigilia. En términos generales, los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal que los controles, especialmente en el hemisferio izquierdo y en las frecuencias rápidas. El grupo de insomnes subestimó la cantidad y calidad del sueño. Estas diferencias entre insomnes y controles se manifestaron a pesar de que el efecto de primera noche fue semejante en los dos grupos, por lo que no pueden atribuirse a las circunstancias medioambientales y sugieren una característica intrínseca y distintiva de la dificultad para conciliar el sueño en insomnes crónicos.

La dificultad para iniciar el sueño en los insomnes primarios se ha atribuido a una activación fisiológica incrementada que persiste durante el sueño (Adam y cols., 1986; Bonnet y Arand, 1997a; Bonnet y Arand, 1997b; Borbély y cols., 1984; Cantero y cols., 1999b; Gaillard, 1978; Perlis y cols., 1997b) y que tiene como consecuencia un incremento en el procesamiento sensorial de la información, así como en el mantenimiento en la memoria de los eventos que rodean el inicio del sueño (Perlis y cols., 1997a). La actividad beta incrementada en la vigilia en el grupo de los insomnes está de acuerdo con resultados previos obtenidos en esta patología (Besset y cols., 1998; Perlis y cols., 2001a; Perlis y cols., 2001c) y que se ha interpretado como un signo de alertamiento o “hiperarousal” (Bonnet y Arand, 1997a), aunque la ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos en la Escala de Hiperarousal, no indicó, en este grupo de insomnes, un aumento evidente en el nivel de vigilancia como sería de esperarse de acuerdo con la hipótesis de hipervigilancia o “hiperarousal” en los insomnes (Bonnet y Arand, 1997a).

La actividad alfa lenta en el rango de frecuencias de 7 a 8 Hz se incrementa en la vigilia durante tareas que demandan atención y memoria (Klimesch y cols., 2005) y su presencia durante el sueño se ha interpretado como un signo de arousal o vigilancia (Benca y cols., 1991; Hauri y Hawkins, 1973; Moldofsky y cols., 1975;

Perlis y cols., 1997a; Pivik y Harman, 1995; Wittig y cols., 1982). Los insomnes estudiados en esta investigación mostraron en comparación con sujetos sanos, mayor PR de alfa lento en las regiones frontales y no en las posteriores durante la etapa 2, diferencia que desaparece al alcanzar un sueño consolidado coincidiendo con la estimación subjetiva del sueño. Las regiones frontales junto con las áreas posteriores de asociación conforman una red esencial para la atención dirigida endógenamente a voluntad (Posner, 1994). La presencia de actividad alfa durante la etapa 2 del PIS, específicamente en las regiones frontales en los insomnes y la ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos en las áreas posteriores, sugiere la persistencia de un cierto nivel de activación en las regiones frontales y de los mecanismos ejecutivos de la atención, no dependiente de la entrada sensorial, que dificulta que se “desenganche” la atención endógena.

Ambos grupos tuvieron una composición espectral semejante en las frecuencias de delta, theta y sigma, coincidiendo con otros estudios que han encontrado que la respuesta a la privación de sueño en los insomnes es normal y que por lo tanto la función homeostática del sueño está preservada (Besset y cols., 1998).

Los patrones de acoplamiento temporal o sincronía de la actividad EEG entre regiones corticales en los insomnes muestran un incremento o hiper-acoplamiento entre ciertas regiones corticales dependiendo de cada etapa del sueño. El acoplamiento temporal en las frecuencias correspondientes con las bandas de oscilación características de la vigilia, como son la actividad alfa, beta y gama, muestran mayor acoplamiento temporal en el hemisferio izquierdo de los insomnes en gama durante la vigilia y en alfa, beta y gama durante la E1 entre el polo prefrontal y la región prefrontal dorsolateral con las áreas de asociación posteriores. Estas regiones conforman una importante red involucrada en la atención intencional. Durante la E1, los insomnes tienen mayor acoplamiento temporal en el hemisferio derecho con un nodo en la región frontal lateral con la parte anterior, central y posterior del cíngulo, patrón que persiste en la E2. En el caso del hemisferio derecho, el hiper-acoplamiento se observa en una red que implica regiones paralímbicas derechas, involucradas con la atención y la evaluación de la valencia de estímulos.

La existencia de actividad eléctrica característica de la vigilia, como lo es alfa, así como de patrones de acoplamiento temporal en redes involucradas en la atención intencional, el pensamiento abstracto y la evaluación de estímulos, simultáneamente con actividad eléctrica del sueño, delta, theta y sigma, en los insomnes está de acuerdo con la existencia de un desequilibrio entre los dos mecanismos que deben entrar en acción coordinadamente al inicio del sueño, la desactivación de los mecanismos promotores de la vigilia y la puesta en marcha de los mecanismos promotores del sueño (Corsi-Cabrera y cols., 2006). El incremento de alfa lenta durante la etapa 2 del PIS y la ausencia de alteraciones en la actividad eléctrica que caracteriza al sueño indican la puesta en marcha del mecanismo promotor de sueño, pero el incremento en la actividad y de acoplamiento en beta y gama en la vigilia señalan la desactivación incompleta de los mecanismos activadores de la vigilia. Esto sugiere en el caso de los insomnes primarios crónicos la existencia de un desequilibrio o desbalance entre ambos mecanismos que pudiera subyacer a la dificultad que manifiestan para iniciar el sueño.

El acoplamiento temporal en frecuencias correspondientes a las bandas características del sueño como son delta, theta y husos de sueño también mostraron un acoplamiento mayor en los insomnes en algunas regiones corticales y una asimetría entre el hemisferio derecho y el izquierdo. Estas frecuencias de oscilación dependen fundamentalmente del funcionamiento del modo oscilatorio de la red tálamo-cortical. La frecuencia de oscilación depende del nivel de hiperpolarización de las neuronas tálamo-corticales. Los insomnes presentan una isla de acoplamiento incrementado en las frecuencias de delta y theta con un nodo en la línea media posterior con regiones posteriores en la E2 y el sueño consolidado y otro nodo de mayor acoplamiento en frontal lateral izquierdo con regiones centrales y la línea media posterior en el sueño consolidado. El sueño consolidado está constituido fundamentalmente por actividad delta. Estos resultados señalan la persistencia de sincronía en la frecuencia de husos y sugiere un trastorno de la sincronía tálamo-cortical, que amerita una investigación más profunda en el futuro.

De acuerdo con lo esperado, la PSG, tanto el grupo de insomnes como de controles, mostró los signos típicos del “efecto de primera noche” (Curcio y cols., 2004).

Ambos grupos tuvieron menor cantidad total y eficiencia de sueño, mayor porcentaje de vigilia y de etapa 1 y menor de sueño MOR, en comparación con los valores normales para la década 20-30 años de vida (Williams y cols., 1974). La ausencia de diferencias significativas en la PSG entre los dos grupos indica que la activación frontal, así como el hiper-acoplamiento temporal, durante el PIS de este grupo de insomnes crónicos no se puede atribuir al efecto activador de un medio circundante novedoso y que las diferencias encontradas en la actividad cerebral no son circunstanciales sugiriendo por lo tanto más bien un factor intrínseco.

La Clasificación Internacional de los Desórdenes del Sueño (American Academy of Sleep Medicine, 2005) diferencia como insomnios primarios al insomnio psicofisiológico y al insomnio paradójico, llamado también pseudoinsomnio o falsa percepción del sueño. En la selección de la muestra de pacientes para este estudio se puso especial atención en que manifestaran una dificultad para iniciar el sueño y una latencia prolongada y no se estableció como criterio de inclusión o exclusión la presencia de alguno de estos dos tipos de insomnio, así como tampoco la presencia de dificultad para mantener el sueño porque el interés de este estudio se centró en el análisis del periodo inicial del sueño, en la búsqueda de patrones eléctricos alterados que pudieran explicar la dificultad para iniciar el sueño, y ambos tipos de insomnio manifiestan la dificultad para conciliarlo (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Harvey, 2002; Perlis y cols., 2001a; Salin- Pascual y cols., 1992). A pesar de las quejas manifiestas en la historia clínica del grupo de insomnes de una latencia prolongada al sueño, no ocurrió así en el laboratorio. De acuerdo con esto, el grupo de insomnes estudiados debería ser clasificado como insomnio de tipo psicofisiológico, sin embargo, la PSG, la evaluación subjetiva de la calidad y cantidad de sueño, así como la estimación subjetiva de la latencia al sueño, los clasificaría como insomnio paradójico. Estos resultados señalan la complejidad de la etiología del insomnio y apoyan la existencia de un factor predisponente en el mismo, que ante factores circunstanciales lo precipita y ante ciertas circunstancias puede perpetuarse (Spielman y cols., 1987).

El rango de edad, 19-34 años, de la muestra de este estudio difiere de otras investigaciones en insomnes (Freedman, 1986; Hauri, 1997; Merica y cols., 1992;

Merica y cols., 1998; Perlis y cols., 1997b; Perlis y cols., 2001a). Además de la cuidadosa selección para incluir hasta donde fuera posible un grupo depurado de insomnes primarios crónicos con dificultades para iniciar y conciliar el sueño, se cuidó especialmente la edad para evitar que el deterioro de los patrones típicos de sueño y de la actividad cerebral, confundieran los resultados. El número reducido de pacientes incluidos en el estudio se debe precisamente a estos criterios de selección estrictos, por lo que será necesario confirmar estos hallazgos en un grupo más numeroso y de otras edades. Así mismo, será necesario extender los análisis al EEG de toda la noche para comprobar si las diferencias encontradas en la cantidad de alfa se limitan al periodo de inicio del sueño o se extienden a toda la noche.

En conclusión, el someter ambos grupos a las mismas circunstancias medioambientales de dormir por primera vez en un ambiente desconocido permitió evidenciar un patrón distintivo de actividad cerebral en los insomnes estudiados que sugiere que las causas del insomnio de este grupo no se encuentran en estímulos externos medioambientales ni en condiciones circunstanciales y sugiere la existencia de una alteración más permanente. El análisis de banda estrecha del EEG y su distribución topográfica constituye una herramienta útil para la investigación de los mecanismos cerebrales que subyacen al insomnio.

La presencia de mayor actividad alfa lenta en las regiones frontales durante la etapa 2, así como el hiper-acoplamiento entre regiones frontales y posteriores de asociación del hemisferio izquierdo en el periodo de inicio del sueño en los insomnes estudiados indica una desactivación incompleta de la región frontal que mantiene un cierto nivel de atención endógena en ellos y sugiere una alteración de la red frontal de la atención.

BIBLIOGRAFÍA

- Adam K, Tomeny M and Oswald, I (1986). Physiological and psychological differences between good and bad sleepers. *J. Psychiatry Res*, 20: 301-316.
- Agnew HW, Webb WB and Williams RL (1966). The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiol*. 2: 263-266.
- Alvarado, R, Espinosa J, Morales M, Ruiz D y Kassab J (1995). Estudio preliminar de la frecuencia del insomnio en la población general. *Archivo Instituto Nacional Neurología y Neurocirugía*. 10:130.
- Alvarado R (1997). Frecuencia del insomnio en México. *Arch. Neurocién (Mex.)*. 2:114- 121.
- Alvarez A, Valdés P and Pascual R (1987). EEG developmental equations confirmed for Cuban schoolchildren. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 67(4):330-2.
- American Academy of Sleep Medicine (2005). *ICSD-2-International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual*. American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. IV ed*. American Psychiatric Association, Washington DC, 886 p.
- Ancoli- Israel S (2000). Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. *Sleep*, 23 (Suppl 1): S23- S30.
- Ancoli- Israel S and Roth T (1999). Characteristics of insomnia in the United States: results of the 1991 national sleep foundation survey. *Sleep*, 22 (Suppl 2): S347- S353.
- Annet M (1967). The binomial distribution of right, mixed and left-handedness. *Q.J. Experimental Psychol*, 61, 303-321.
- Baker H (2000). Insomnio. *Trastornos del Dormir*. Valencia M, Salín R y Pérez R (eds). Cap 8 pags 100- 108
- Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S. and Schürmann M (2001). Gamma, alpha, delta and theta oscillations governs cognitive processes. *Int J Psychophysiol*, 39: 241-248.

- Bastien CH, Vallieres A and Morin CM (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*, 4:297-307.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J and Erbaugh J (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4: 561- 571.
- Benca RM, Obermeyer WH, Larson CL, Yun B, Dolki I, Kleist KD, Weber SM, and Davidson RJ (1991). EEG alpha power and alpha power asymmetry in sleep and wakefulness. *Psychophysiology*, 36: 430-436.
- Besset A, Villemin E, Tafti M and Billiard M (1998). Homeostatic process and sleep spindles in patients with sleep-maintenance insomnia: effects of partial (21h) sleep deprivation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 107: 122-132.
- Bonnet MH, and Arand DL (1997a). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Rev.*, 1: 97-108.
- Bonnet MH and Arand DL (1997b) Physiological activation in patients with sleep state misperception. *Psychosomatic Med.*, 59: 533-540.
- Bonnet MH and Arand DL (2000). Activity, arousal and the MSLT in patients with insomnia. *Sleep*, 15; 23(2):205-212.
- Borbely AA, Tobler I, Loepfe M, Kupfer DJ, Ulrich RF, Grochocinski V, Doman J and Mathews G (1984). All- night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psychiatry Res*, 12:27-33.
- Brunner DP, Dijk DJ, Tobler I and Borbély AA (1990). Effect of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for NonREM and REM sleep homeostasis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75:492-9.
- Buchsbaum MS, Mendelson WB, Duncan WC, Coppola R, Kelsoe J and Gillin JC (1982). Topographic cortical mapping of EEG sleep stages during daytime naps in normal subjects. *Sleep*, 5:248-55.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Hauri P, Stepanski EJ, Thorpy MJ, Bixler EO, Kales A, Manfredi RL, Vgontzas AN, Stapf DM, Houck PR and Kupfer DJ (1994). Interrater agreement for sleep disorders using proposed DSM-IV and ICD-10 diagnoses: a report from the APA/NIMH/DSM-IV field trial. *Am. J. Psychiatry*, 151:1351- 1360.

- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28:193- 213, 1989.
- Cameron DH (2005). Neurophysiology of Sleep and Wakefulness. *Respir. Care Clinic 11*: 567-586.
- Campbell K, Bell A and Bastien C (1992). Evoked Potential measures of information processing during natural sleep. In: *RJ Broughton & RD Ogilvie (Eds). Sleep, arousal and performance. Pp 88-116. Boston, MA: Birkhauser.*
- Cantero JL, Atienza M, Gomez CM y Salas RM (1999a). Spectral structure and Brain Mapping of Human Alpha Activities in Different Arousal States. *Neuropsychobiology*, 39:110-116.
- Cantero JL, Atienza M y Salas RM (2000). State- modulation of cortico- cortical connections underlying normal EEG alpha variants. *Physiology & Behavior*, 71:107-115.
- Cantero JL, Atienza M, Salas RM y Gómez CM (1999b). Brain Spatial Microstates of Human Spontaneous Alpha Activity in Relaxed Wakefulness, Drowsiness, Period and REM Sleep. *Brain Topography*, 11:257- 263.
- Carnwath T and Miller D (1994). Psicoterapia conductual en la asistencia primaria: Manual práctico. Martínez- Roca. Cap. 6 y 9.
- Carskadon MA and Dement WC (1979). Effect of total sleep loss on sleep tendency. *Perceptual and Motor Skills*, 48:495- 506.
- Corsi-Cabrera María (2008) (en prensa). El otro cerebro, el EEG del Sueño. En: *Aspectos Básicos del Sueño. Mecanismos neurofisiológicos, bioquímicos, moleculares y consideraciones técnicas. Eric Murillo. Universidad Autónoma de Campeche.*
- Corsi-Cabrera M, Guevara MA, del Río Portilla Y, Arce C y Villanueva- Hernández Y (2000). EEG bands Turing wakefulness, slow wave and paradoxical sleep as a result of principal components analysis in man. *Sleep*, 15; 23(6):738-44.
- Corsi-Cabrera M, Muñoz-Torres Z, Del Río Portilla Y and Guevara M A (2006). Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. *Int. J. Psychophysiology*, 60 (1): 59-66.

- Corsi-Cabrera M, Miró E, del Río- Portilla Y, Pérez- Garcí E, Villanueva Y y Guevara MA (2003). Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain and Cognition*, 51:337-345.
- Corsi-Cabrera M, Ramos J, Arce C and Guevara MA (1996). Inter and intrahemispheric EEG correlation as a function of sleeps cycles. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 20:387-405.
- Corsi- Cabrera M, Ramos J and Meneses S (1989). Effect of normal sleep and sleep deprivation on interhemispheric correlation Turing subsequent wakefulness in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72:305-311.
- Curcio G., Ferrara M., Piergianni A., Fratello F., and De Gennaro L (2004). Paradoxes of the first night effect: a quantitative analysis of antero-posterior *EEG topography*. *Clin. Neurophysiol*, 115: 1178-1188
- Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC and Kronauer RE (1980). Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science*, 210: 1264- 7.
- De Gennaro L, Ferrara M, Curcio G and Cristiani R (2001a). Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clin Neurophysiology*, 112:1902-1911.
- De Gennaro L, Ferrara M and Bertini M (2001b). The boundary between wakefulness and sleep: quantitative electroencephalographic changes during the sleep onset period. *Neuroscience*, 107(1):1-11)
- De Gennaro L, Ferrara M, Ferlazzo F and Bertini M (2000). Slow eye movements and EEG power spectra during wake-sleep transition. *Clinical Neurophysiology*, 111:2107-2115.
- De Lecea L and Sutcliffe JG (2005). The hypocretins and sleep. *FEBS Journal*, 272:5675- 5688.
- Díaz Guerrero A (1998). Guía práctica: manejo del espectro depresión- ansiedad. México. Editorial Trillas.
- Díaz de León AE, Harmony T, Marosi E, Becker J and Alvarez A (1988). EEG of different pattern on EEG Spectral parameters. *Int J Neurosci*, 43 (1-2):123- 31.

- Drake CH L, Roehrs T and Roth T (2003). Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depression and Anxiety*, 18:163- 176.
- Ehlers CL, Kupfer DJ, Buysse DJ, Cluss PA, Miewald JM, Bisson EF and Grochocinski VJ (1998). The Pittsburgh study of normal sleep in young adults: focus on the relationship between waking and sleeping EEG spectral patterns. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106: 199- 205.
- Figueredo- Rodríguez P, González- Hernández JA y Rosales Mesa Y (2003). Insomnio Primario y Redes Neurales Atencionales. Comunicación Libre. Congreso Latinoamericano de Sueño. Marzo. México.
- Ford DE and Kamerow DB (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention? *JAMA*, 262(11): 1479.
- Freedman RR: EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 63: 408-413, 1986.
- Fuster J (2003). Cortex and Mind: Unifying Cognition. *Oxford University Press. New York.*
- Gaillard JM (1978). Chronic primary insomnia: possible physiopathological involvement of slow wave deficiency. *Sleep*, 1:133-147.
- García- García F, Beltrán- Parrazal L, Jiménez- Anguiano A, Vega- González A and Drucker- Colin R (1998). Manipulations during forced wakefulness have differential impact on sleep architecture, EEG power spectrum, and FOS induction. *Brain Res Bull*, 47: 317- 24.
- Gillin JC, Duncan WC, Pettigrew KD, Frankel BL and Snyder F (1979). Successful separation of depressed, normal and insomniacs' subjects by EEG sleep data. *Arch Gen Psychiatry*, 36: 85-90.
- Guevara MA and Corsi-Cabrera M (1996). EEG coherence or EEG correlation. *Int J Psychophysiol*, 23(3):145-53.
- Guevara MA, Ramos J, Hernández-González M, Zarabozo D and Corsi-Cabrera, M (2002). POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 72(3): 241-250.
- Hajak G, Rodenbeck A and Staedt J (1995). Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *J Pineal Res*, 19: 116- 122.

- Hall M, Buysse DJ, Nowell PD, Nofzinger EA, Houck P, Reynolds Ch F and Kupfer D J (2000). Symptoms of stress and depression as correlates of sleep primary insomnia. *Psychosomatic Med.*, 62: 227-230.
- Hamilton M (1967). Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol Dic*, 6(4): 278-96.
- Harvey AG (2002). A cognitive model of insomnia. *Behavior Research and Therapy*, 40:869-893.
- Hasan J and Broughton R (1994). Quantitative topographic EEG mapping during drowsiness and sleep onset. In: *Ogilvie RR, Harsh J, eds. Sleep onset: normal and abnormal processes. Washington, DC: American Psychological Association. Pp 219-235.*
- Hauri P J (1997). Cognitive deficits in insomnia patients. *Acta neurol. Belg.* 97:113-117.
- Hauri PJ and Fischer J (1986). Persistent Psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep*, 9(1): 38-53.
- Hauri P. and Hawkins DR (1973). Alpha-delta sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 34: 233-237.
- Hauri PJ and Olmstead E (1980). Childhood- onset insomnia. *Sleep*, 3:59- 65.
- Hauri P and Olmstead E (1983). What is the moment of sleep onset in insomniacs? *Sleep*, 6, 10- 15.
- Healey ES, Kales A. Monroe LJ, Bixler EO, Chamberlin K and Yodatos CR (1981). Onset of insomnia: Role of life- stress events. *Psychosomatic Medicine*.43.439- 451.
- Hori T, Hayashi M and Morikawa T (1994). Topographical EEG changes and the hypnagogic experience. In: *Ogilvie RD, Harsh JR, eds. Sleep onset: normal and abnormal processes. Washington, DC: American Psychological Association, pp 237-53.*
- Ioannides AA, Corsi-Cabrera M, Fenwick P, Del Río Portilla Y, Laskaris N, Khurshudyan A, Theofilou D, Shibata T, Uchida S, Nakabayashi T and Kostopoulos G (2004). MEG tomography of human cortex and brainstem activity in waking and REM sleep saccades. *Cerebral Cortex*. 14: 56-72.

- Janson Ch, Gislason T, De Backer W, Plaschke P, Bjornsson E and Hetta J (1995). Prevalence of sleep disturbances among young adults in three European countries. *Sleep*, 18(7): 589- 597.
- Johnson L., Naitoh P, Nute C, Lubin A, Martín B, and Viglione S (1971). EEG spectral and coherence analysis during awake and sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 31: 293.
- Jones B E (2003). Arousal Systems. *Front Biosci*, 1; 8: S438- 451.
- Jurado S, Villegas ME, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V y Varela R (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, Junio, 21: 3. .
- Kales A, Caldwell AB, Preston TA, Healey S and Kales JD (1976). Personality patterns in insomnia: Theoretical implications. *Archives of General Psychiatry*, 33; 1128- 1134.
- Klimesch W, Schack B and Sauseng P (2005). The functional significance of theta and upper alpha oscillations. *Exp Psychol*, 52(2):99-108.
- Krystal AD, Edinger JD, Wohlgemuth WK and Marsh GR (2002). NREM sleep EEG frequency correlates of sleep complaints in primary insomnia subtypes. *Sleep*, 25: 630-640.
- Lamarche CH and Ogilvie RD (1997). Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs and normal sleepers. *Sleep*, 20: 724-733.
- Lavie P, Pillar G and Malhotra A (2002). Sleep Disorders: Diagnosis, Management and Treatment. *A Handbook for clinicians. Martin Dunitz Ltd (eds)*.
- Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C and Paillard M (2000). Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *J Sleep Res*, Mar; 91 (1): 35-42.
- Marks G, Farber J, and Roffwarg H. (1981). Phasic influences during REM sleep upon dorsal lateral geniculate nucleus unit activity in the rat. *Brain Res*. Oct 19; 222(2):388-94.

- Maquet P, Peters J, Aerta J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A and Franck G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid- eye movement sleep and dreaming. *Nature* 383: 163- 166.
- Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, Esser SK, Singh H and Tononi G (2005). Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science, sept 30; 309 (5744):2228-32.*
- Mellinger GD, Balter MB and Uhlenhuth Eh (1985) Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch. Gen. Psychiatr., 42:225- 232.*
- Merica H, Blois R and Gaillard JM (1998). Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur. J. Neurosci., 10: 1826-1834.*
- Merica H and Gaillard JM (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. *Physiol. Behav., 52: 199-204.*
- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R and Smythe H (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosomatic med., 37: 341-351.*
- Morikawa T, Hayashi M and Hori T (2002). Spatiotemporal variations of alpha and sigma band EEG in the waking- sleeping transition period. *Perceptual and Motor Skills, 95: 131- 154.*
- Nenclares Portocarrero A y Jiménez- Genchi A (2005). Estudio de la Validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Mental, Octubre; 28: 5.*
- Nofzinger EA (2004b). What can neuroimaging findings tell us about sleep disorders? *Sleep Medicine, 5 Suppl. 1. S16- S22.*
- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al (2004a). Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *Am J Psychiatry, 161:11.2126-2129.*
- Nofzinger EA, Mintun MA, Wiseman MB, Kupfer DJ and Moore RY (1997). Forebrain activation of REM sleep: an FDG PET study. *Brain Research, 770: 192- 201.*
- Ogilvie RD, Simons IA, Kuderian RH, Mac Donald T and Rustenburg J (1991). Behavioral, event- related potential, and EEG/FFT changes at sleep onset. *Psychophysiology, 28: 54- 64.*

- Ogilvie RD, Wilkinson RT and Allison S. The detection of sleep onset: behavioural, physiological, and subjective convergence. *Sleep*, 12: 458- 474.
- Ohayon M (1996). Epidemiological study of insomnia in the general population. *Sleep*, April 19 (3 Suppl) S7-S15.
- Ohayon M (2002a). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev*, Apr; 6(2): 97- 111.
- Ohayon MM and Lemoine P (2002). A connection between insomnia and psychiatric disorders in the French general population. *Encephale*; 5: 420- 428.
- Ortega- Soto HA, Gracia PS, IMAZ B, Pacheco PJ, y cols.(1994). Validez y reproducibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental*, 17- 7-14.
- Pavlova M, Berg O, Gleason R, Walker F., Roberts S and Regestein Q (2001). Self-reported hyperarousal traits among insomnia patients. *J Psychosom Res.*, 51(2):435-41.
- Pérez- Garcí E, del Río-Portilla Y, Guevara MA, Arce C and Corsi- Cabrera M (2001). Paradoxical Sleep is characterized by Uncoupled Gamma Activity between Frontal and Perceptual Cortical Regions. *Sleep*, 24; 1: 118- 126.
- Perlis ML, Bootzin RR, Fleming G, Drummond SP, Rose M, Dikman ZV and Giles DE (1997a). Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain and arousability in fibromyalgia. *Int. J. Neurosci.*, 89: 265-280.
- Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR and Wyatt JK (1997b). Psychophysiological insomnia: the behavioral model and a neurocognitive perspective. *J. Sleep Res.*, 6: 179-188,
- Perlis ML, Kehr EL, Smith MT, Andrews PJ, Orff H and Giles DE (2001a). Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary insomnia and in good sleeper controls. *J. Sleep Res.*, 10: 93-104.
- Perlis ML, Merica H, Smith MT and Giles DE (2001b). Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev*, Oct; 5(5):363-374.
- Perlis M L, Smith MT, Andrews PJ, Orff H and Giles DE (2001c). Beta/ Gamma EEG activity in patients with Primary and Secondary Insomnia and Good Sleeper Controls. *Sleep*, 24: 1, pp 110-117.

- Pivik RT, Harman K (1995). A reconceptualization of EEG alpha activity as an index of arousal during sleep: all alpha activity is not equal. *J. Sleep Res.*, 4: 131-137.
- Posner MI and Raichle ME (1994). *Images of Mind*. New York.
- Rechtschaffen A and Kales A (1968). (Eds) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*, Brain Information Service, Brain Research Institute, University of California, Los Angeles.
- Regestein QR (1993). Daytime alertness in Patients With Primary Insomnia. *Am J Psychiatry*, October, 150:10.
- Reite M, Buysse D, Reynolds Ch, and Mendelson W (1995). The use of Polisomnography in the Evaluation of Insomnia. An American Sleep Disorders Association Review. *Sleep*, 18(1): 58-70.
- Rosa RR, Bonnet MH (2000). Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. *Psychosomatic Med.*, 62: 474-482
- Rosadini G, Nobili L, Schiavi G, Stubinski BM, Frau A and Ferrillo F (1995). Slow Wave Activity (SWA) distribution in insomnia patients. *Sleep Res.* 24 A, 359.
- Roth T and Drake C (2004). Evolution of insomnia: current status and future direction. *Sleep Medicine*, 5 Suppl. 1. S23- S30.
- Salín-Pascual RJ, Roehrs TA, Merlotti LA, Zorick F and Roth F (1992). Long-term study of the sleep of insomnia patients with sleep state misperception and other insomnia patients. *Am. J. Psychiatry*, 149: 904-908.
- Savard J, Laroche L, Simard S, et al. (2003). Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosomatic Med*, 65: 211- 221.
- Shaw JC (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signals. *J.Med.Eng. Technol*, 5:279- 288.
- Shaw JC (1984). Correlation and coherence analysis of other EEG: a selective tutorial review. *Int. J. Psychophysiol*, 1: 255- 266.
- Siegel J (2002). The Neural Pathways That Produce Arousal. In: *The neural control of sleep & Waking.. Chap. 5. pp 47- 52. Springer- Verlag (eds)*.
- Siegel JH (2002). Cellular Mechanisms and Neural Circuits That Produce Sleep. In: *The Neural Control of Sleep & Waking. Eds Springer- Verlag. New York. Chap. 8. pp 79- 84.*

- Siegel J (2004). Brain Mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften*, 91: 355- 365.
- Smith J, Karakan I and Yang M (1977). Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 43: 229-237.
- Soldatos CR, Dikeos DG and Paparrigopoulos T (2000). Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosomatic Res*, 48: 555.
- Solís-Ortiz S, Corsi-Cabrera M, Ramos J, Arce C and Guevara MA (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *Int J Neurosc*, 76: 279-292.
- Spielberger CD and Díaz-Guerrero R (1975). *IDARE: inventario de ansiedad, rasgo-estado. México: El Manual Moderno.*
- Spielman AJ, Caruso LS and Glovinsky PB (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 10: 541- 553.
- Stahl M L, Orr W C and Bollinger C (1983). Postpandrial sleepiness: Objective documentation via polysomnography. *Sleep*, 6, 29- 35.
- Stepanski E, Koshorek G, Zorick F et al. (1989). Characteristics of individuals who do or do not seek treatment for chronic insomnia. *Psychosomatics*, 30: 421- 427.
- Stepansky E, Zorick F, Roehrs T, and Roth T (2000). Effect of sleep deprivation on daytime sleepiness in primary insomnia. *Sleep*, 23: 215- 219.
- Steriade M. The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience* 8, d878-899, May 1, 2003.
- Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005. Jun, 28: 317- 24.
- Steriade M and Amzica F (1996a). Intracortical and corticothalamic coherency of fast spontaneous oscillations. *Proc. National. Acad. Sci. USA.* 93: 2533- 2538.
- Steriade M, Amzica F, and Contreras D (1996b). Synchronization of fast (30- 40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 16: 392-417.
- Steriade M, Contreras D, Amzica F, and Timofeev I (1996c). Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J. Neurosci* 16: 2788- 2808.
- Steriade M and Mc Carley RW (2005). *Brain control of wakefulness and sleep.* New York: Kluwer Academic/Plenum, New York.

- Steriade M, Timofeev I and Grenier F (2001). Natural Waking and Sleep States; A View From Inside Neocortical Neurons. *J Neurophysiol.*, 85: 1969- 1985.
- Szelenberg W and Niemcewicz S (2001). Event- related current density in primary insomnia. *Acta Neurobiol. Exp.*, 61:299-308.
- Tanaka H, Hayashi M and Hori T (1997). Topographical characteristics and principal component structure of the hypnagogic EEG. *Sleep*; 20: 523- 534.
- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A and Chrousos GP (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 86: 3787-3794
- Werth E, Dijk DJ, Achermann P and Borbély AA (1996). Dynamics of the EEG after an early nap: experimental data and simulations. *Am J Physiol*; 271: R 501-10.
- Williams RL, Karakan I and Hirsch CJ (1974). *EEG of Human Sleep: Clinical Applications*. New York, Wiley.
- Wittig RM, Zorick FJ, Blumer D, Heilbronn M and Roth T (1982). Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. *J Nerv Ment Dis.*, 170(7): 429-31.
- Wright KP, Badia P and Wauquier A (1991). Topographical and Temporal Patterns of Brain Activity during the Transition from Wakefulness to Sleep. *Sleep*, 18 (10): 880- 889.