



Universidad Nacional Autónoma de México
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA

**IMPACTO DE LA DURACIÓN DE SUEÑO EN LAS
FUNCIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES
CON DEPRESIÓN MAYOR E INSOMNIO**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRIA EN PSICOLOGÍA**

PRESENTA:

CARLOS OLIVERA LÓPEZ

DIRECTOR:

MTRO. ALEJANDRO JIMENEZ GENCHI
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑÍZ

COMITÉ:

DRA. MATILDE VALENCIA FLORES
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DR. SAMUEL JURADO CARDENAS
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 los miembros del jurado, en especial a la Dra. Valencia, Dra. Judith y Dr. Jiménez por su apoyo, compartir su conocimiento e involucrarse en el desarrollo de esta investigación.

Al personal de la clínica de sueño del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñíz, donde se llevó a cabo este proyecto.

A los integrantes de la clínica del sueño del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, donde realicé mi residencia en trastornos del dormir.

A mi familia, amigos y a Betty por apoyarme incondicionalmente en cada momento.

El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra.

Claude Bernard

IMPACTO DE LA DURACIÓN DE SUEÑO EN LAS FUNCIONES COGNOSCITIVAS EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR E INSOMNIO

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
1. SUEÑO.....	9
1.1 Aspectos históricos.....	9
1.2 Mecanismos de regulación del sueño y la vigilia.....	13
1.2.1 Regulación circadiana.....	13
1.2.2 Sistema promotor de la vigilia.....	15
1.2.3 Sistema promotor de sueño.....	20
1.3 Funciones del sueño.....	24
2. TRASTORNOS DEL DORMIR.....	29
2.1 Clasificación Internacional de Trastornos del Dormir.....	29
2.1.1 Insomnio.....	30
2.1.2 Trastornos respiratorios relacionados al sueño.....	31
2.1.3 Trastornos centrales de hipersomnolencia.....	32
2.1.4 Trastornos del sueño del ritmo circadiano.....	32
2.1.5 Parasomnias.....	33
2.1.6 Trastornos del sueño asociados al movimiento.....	34
2.2 Epidemiología de los trastornos del dormir en México.....	35
3. INSOMNIO.....	37
3.1 Clasificación.....	37
3.2 Diagnóstico	38
3.3 Prevalencia.....	41
3.4 Fisiopatología del insomnio	42
3.4.1 Modelo fisiológico.....	43
3.4.2 Modelo cognitivo-conductual.....	44
3.4.3 Modelo de las tres P.....	47
3.4.4 Insomnio con duración corta de sueño.....	50
4. COMORBILIDADES DEL INSOMNIO.....	54
4.1 Insomnio y depresión.....	56
4.1.1 Modelos fisiopatológicos.....	58
4.2 Alteraciones cognoscitivas.....	60
4.2.1 Privación de sueño y funciones cognoscitivas.....	63
4.2.2 Insomnio crónico y funciones cognoscitivas.....	65
5. Método.....	69
6. Resultados.....	86
7. Discusión.....	95
8. Referencias.....	105

Resumen

Los estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el insomnio está estrechamente relacionado con la depresión mayor. Las alteraciones cognoscitivas en este grupo de pacientes son frecuentes. Sin embargo, no se conoce con certeza el impacto que tiene cada trastorno en el funcionamiento cognoscitivo del paciente. El objetivo de este estudio fue comparar las funciones cognoscitivas entre pacientes diagnosticados con depresión mayor y queja de insomnio con tiempo total de sueño de <6 horas y pacientes con ≥ 6 horas. Los resultados indican que la duración de sueño corta (<6 horas) tiene un impacto negativo en las funciones cognoscitivas independientemente de la depresión. Los pacientes con duración corta de sueño mostraron una menor flexibilidad cognoscitiva, atención alternante, control inhibitorio, velocidad de procesamiento, planeación y solución de problemas comparados con los que durmientes normales (≥ 6 horas). Además, al asociar las funciones cognoscitivas con la gravedad de los dos trastornos, una mayor gravedad del insomnio se asoció a un peor desempeño en las funciones cognoscitivas; no así la gravedad de la depresión, que no se asoció a ninguna alteración. Los resultados indican que la duración de sueño juega un papel importante en las repercusiones cognoscitivas en este grupo de pacientes, por lo que se hace énfasis en el diagnóstico clínico diferencial de estos dos trastornos en un mismo paciente, cuando así lo requiere, y no dejar inadvertido el diagnóstico de insomnio al catalogar al insomnio como un síntoma más dentro del trastorno depresivo. Enfatizar la importancia y alta prevalencia de esta comorbilidad llevaría a tener tratamientos individualizados y especializados para cada trastorno y por ende una mejor calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: insomnio, depresión, funciones cognoscitivas, duración de sueño

Summary

Clinical and epidemiological studies have shown that insomnia is closely related to major depression. Cognitive alterations in this group of patients are frequent; however, the impact of each disorder on the cognitive functioning of the patient is not known with certainty. The aim of this study was to compare the cognitive functions among patients with insomnia who sleep <6 hours and ≥ 6 hours diagnosed with major depression. The results indicate that the short sleep duration (<6 hours) has a negative impact on cognitive functions independently of depression. Patients with short sleep duration showed less cognitive flexibility, alternating attention, inhibitory control, speed of information processing, planning and problem solving compared to those with normal sleepers (≥ 6 hours), independently of depression. In addition, by associating cognitive functions with the severity of the two disorders, a greater severity of insomnia was associated with a worse performance in cognitive functions; not so the severity of the depression, which was not associated with any alteration. The results indicate that the duration of sleep plays an important role in the cognitive repercussions in this group of patients, so emphasis is placed on the clinical diagnosis of these two disorders in the same patient, when required, and not pass the unnoticed sleep as another symptom of depressive disorder. Emphasizing the importance and high prevalence of this comorbidity would lead to individualized and specialized treatments for each disorder and therefore a better quality of life and recovery for patients.

Keywords: insomnia, depression, cognitive functions, sleep duration

INTRODUCCIÓN

El insomnio es la queja de sueño más común en todas las etapas de la adultez y para millones de personas, el problema es crónico. El insomnio puede ser un síntoma de otros trastornos o puede ser un trastorno primario en sí mismo (National Institutes of Health, 2005). Tanto si se trata el trastorno primario o secundario a alguna otra condición, el insomnio crónico se asocia a menudo con una amplia gama de condiciones adversas como trastornos del estado de ánimo (Choliz, 1994), dificultades con la concentración y la memoria (Bastien et al., 2003), trastornos cardiovasculares, pulmonares y gastrointestinales (Fernández-Mendoza et al., 2012). Se le ha reconocido como un problema de salud pública asociado con un alto costo personal y social que incluye: absentismo en el trabajo, mayor costo de atención en salud, disminución de la calidad de vida y un mayor riesgo de desarrollar depresión u otro trastorno psiquiátrico (Léger & Bayon, 2010; Breslau et al., 1996).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que aproximadamente el 40% de la población presenta insomnio en algún momento de su vida. En la población general los datos indican que alrededor un tercio de los adultos (30%-36%) refieren al menos el síntoma de insomnio (Morin & Jarrin, 2013) y que más del 50% de los pacientes de atención primaria se quejan de insomnio al indagar en sus hábitos de sueño (Sarrais & Manglano, 2007; Delgado & Hernández, 2015). En México los datos son similares, siendo el 47.6% de los pacientes que acuden a consulta con su médico general los que presentan síntomas de insomnio crónico (Jiménez-Genchi et al., 2013).

La relación más fuerte del insomnio con alguna comorbilidad es con el trastorno depresivo mayor. Aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con depresión también tienen insomnio crónico (Jiménez-Genchi, 2016). Se ha propuesto al insomnio como un predictor de depresión (Baglioni et al., 2011) y se ha encontrado además como un síntoma residual común que persiste después de la remisión de los síntomas depresivos (Breslau et al., 1996).

Una de las alteraciones que causan mayor discapacidad en los pacientes con depresión mayor e insomnio son las alteraciones cognitivas. Sin embargo, hasta la fecha los resultados en este aspecto no son consistentes y no se incluye el papel que cada trastorno juega en el impacto de las funciones cognitivas. Estudios recientes sugieren que el insomnio crónico asociado con una duración corta de sueño (<6 horas) se asocia con un mayor déficit cognitivo que aquellos que tienen una duración normal de sueño (≥ 6 horas) (Fernández-Mendoza et al., 2010). Siendo el insomnio con duración corta de sueño el fenotipo más grave de este trastorno (Vgontzas et al., 2013) asociado a la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

La alta comorbilidad entre depresión e insomnio resalta la importancia de conocer si la duración del tiempo total de sueño, y no la depresión, tiene un impacto per se en las funciones cognitivas. Por lo tanto, saber si representa un problema real que derivaría en una intervención neuropsicológica y tratamientos individualizados específicos para cada trastorno en este grupo de pacientes. En este sentido, el objetivo de esta investigación es conocer el impacto de la duración de sueño en las funciones cognitivas en pacientes con depresión mayor e insomnio.

CAPÍTULO 1

SUEÑO

Si el sueño no es una función vital del ser humano, entonces es el mayor error en la evolución de la humanidad.

Allan Rechtschaffen

1.1 Aspectos históricos

El interés en el estudio del sueño y sus funciones ha existido desde la antigüedad. Durante siglos diferentes civilizaciones han concebido al sueño desde su perspectiva cultural y se le han atribuido distintas funciones a lo largo de la historia del hombre. En la mitología griega, por ejemplo, se describe que la diosa de la noche, Nyx, era una mujer joven que tuvo muchos hijos, entre ellos los gemelos Hipnos y Tánatos. Hipnos induce el sueño, un proceso que consideraban reversible. Mientras que el sueño eterno que induce Tánatos es definitivo; la concepción en este momento histórico del sueño es como el hermano gemelo de la muerte (Pérez-Padilla et al., 2009).

Alcmaeon en el siglo V A.C. consideraba al sueño como resultado de un fenómeno parecido a las mareas; la retirada de la sangre del cerebro que retornaba al día siguiente, cuando despertamos. Si persiste la salida de sangre o nunca regresa el resultado será el triunfo de Tánatos y entonces llegará la muerte. Aristóteles, en su libro *Parva Naturalia*, escribe dos capítulos completos sobre el sueño: *De somno et vigilia* y *De somniis*. La concepción de Aristóteles sobre el dormir es que los sueños significaban predicciones del futuro y que el dormir estaba con relación a los alimentos. La ingesta de alimentos provocaba vapores que a través de los vasos sanguíneos e impulsados por el corazón ascendían al cerebro y producían somnolencia (Vizcarra, 2000).

En América, los aztecas fueron probablemente la cultura prehispánica de la cual se tiene mayor referencia de su concepción del dormir. Entre los muchos dioses que veneraban se encontraba Xoahteuclli dios del sueño y la concepción del dormir que era considerado como cochiztli. Los aztecas describieron en sus códices enfermedades del sueño tales como el insomnio y la somnolencia, además de distintos remedios para tratarlos eficazmente; queda claro que en esos tiempos ya se practicaba la medicina del sueño. Durante siglos se consideró al sueño solo como la ausencia de vigilia, como si el cerebro se mantuviera inactivo y dormido.

En el siglo XIX, en 1846, Edward Binns publica el libro “The Anatomy of Sleep” tratando de explicar por qué es que se duerme y los aspectos relacionados a la profundidad del sueño. A pesar de su poca calidad científica, algunos investigadores voltearon a ver nuevamente el tema del sueño desde una perspectiva fisiológica y luego clínica. En el siglo XX, particularmente en la segunda mitad, la ciencia aplicada en tecnología al servicio de la medicina permitió una expansión asombrosa del conocimiento del sueño de la que devinieron nuevos métodos de investigación. Durante la primera mitad del siglo XX, la electrofisiología, la neurofisiología y los estudios sobre el comportamiento dominaron el panorama.

Legendre y Pieron (1913) postularon que la inhibición y el inicio del dormir eran producidos por “hipnotoxinas” que se acumulaban durante el periodo de vigilia. Sus estudios se basaron en introducir líquido cefalorraquídeo de perros privados de sueño en animales que mantenían un sueño normal, logrando inducir sueño en los últimos. Esto mantenía la idea de la presencia de una hipnotoxina que se acumulaba en grandes cantidades al estar privado de sueño y al ser administrada a otro organismo este se dormía para poder desecharla. Pappenheimer (1976) replicó el trabajo de Pieron pero esta vez en cabras, concluyendo la existencia de un factor “S” inductor de sueño.

Posteriormente el llamado “factor S” fue identificado por el grupo de Krueger et al. (1976) como el péptido muramyl, proveniente de la pared bacteriana, no sintetizada por el humano, que probablemente actúe vía Interleucina-1. Desde entonces se han propuesto varios factores inductores de sueño (tabla 1), siendo el de mayor interés reciente la Adenosina. Hayaishi (1988) descubrió que la prostaglandina D2 del núcleo preóptico del hipotálamo podía inducir sueño en ratas. Describiendo así al núcleo preóptico como uno de los posibles centros iniciadores de sueño y la asociación de este con el sistema inmune.

Tabla 1.

Moléculas asociadas como inductores/moduladores del sueño

Molécula	SOL	sMOR	Molécula	SOL	sMOR
Adenosina	↑	=	VIP	=	↑
Insulina	↑	↑	DSPI	↑	=
Prolactina	=	↑	CLIP	=	↑
Somtostatina	=	↑	IL-1	↑	=
CRF	=	↑	INF-α	↑	=
GHRF	↑	=	TNF	↑	=
P. Muramyl	↑	=	Acetilcolina	=	↑
Oleamida	↑	↑	Anandamida	↑	↑

Nota: Adaptado de “Endogenous and exogenous factors on sleep-wake cycle regulation” por García-García, F. & Drucker-Colín, R. (1999), *Progress in Neurobiology*, 58, 297-314. (=) sin cambio (↑) incremento, CRF: factor liberador de corticotropina, GHRF: factor liberador de hormona del crecimiento, VIP: péptido intestinal vasoactivo, DSPI: péptido inductor de sueño delta, CLIP: péptido intermediario de corticotropina, IL-1: interleucina 1, INF-α: interferón alfa, TNF: factor de necrosis tumoral.

La investigación sobre un área cerebral para el sueño continuó en el siglo XX. Los hallazgos más importantes en este respecto se debieron a Constantino von-Economo, que estudió a una serie de pacientes que habían presentado una encefalitis viral y pudo corroborar las manifestaciones clínicas de estos enfermos al momento de su muerte. Un grupo presentaba un estado de hipersomnia casi constante y la lesión descrita en ellos se ubicó en el hipotálamo posterior. Mientras que los pacientes con lesiones en el hipotálamo anterior mostraban un insomnio grave. Hoy se sabe que el hipotálamo posterior posee neuronas histaminérgicas que contribuyen al mantenimiento tónico de la vigilia. Por otro lado, en el hipotálamo

anterior está localizado el núcleo preóptico ventro lateral que regula, junto con otras estructuras, el inicio del sueño (Pérez-Padilla, et al., 2009).

Moruzzi y Magoun (1949) propusieron el concepto de Formación Reticular Activador Ascendente (SRAA), su rol activante se demostró al estimular eléctricamente esta zona en el tallo cerebral y observar patrones electroencefalográficos de vigilia. El trabajo de Moruzzi y Magoun fue seguido de estudios experimentales que mostraron que la estimulación de la formación reticular despierta a animales en sueño fisiológico (Lucas, 1975) complementando así un sistema cíclico de Sueño-Vigilia.

El aporte más importante para la práctica clínica de la medicina del sueño vino de la electrofisiología y se convirtió, con el desarrollo de la polisomnografía, en el estándar de oro de las pruebas para registrar sueño (Vizcarra, 2000). Berger (1929) fue el primero en registrar actividad eléctrica del cerebro humano por medio del electroencefalograma (EEG), demostrando diferencias entre el sueño y la vigilia. Los estudios de Berger permitieron que en 1937 Loomis, Harvey y Hobart clasificaran el sueño en cinco estadios o etapas de acuerdo con su actividad eléctrica en el EEG.

Aserinsky y Kleitman (1953) en Chicago utilizaron electrodos oculares cerca del canto del ojo en niños e identificaron un tipo de sueño con contenido onírico y movimientos oculares rápidos (MOR). Describieron el sueño MOR con una actividad eléctrica cerebral parecida a la que se presenta durante la vigilia por lo que un principio se conocía como sueño paradójico. Tan reciente es la medicina del sueño que en 1968 Rechtschaffen y Kales (1968) publicaron el primer “Manual de Terminología Estandarizada, Técnicas y Sistemas de Calificación para los Estadios de Sueño en el Humano”, proponiendo así un sistema estándar para la investigación y práctica clínica del sueño. Además en 1979 se generó la primera Clasificación Internacional de Trastornos del dormir, modificada en 1990, con una segunda edición en 2005 y la última y actualmente vigente en 2014.

1.2 Mecanismos de regulación del sueño y la vigilia

En el ser humano y en la mayoría de los mamíferos se pueden distinguir tres estados conductuales: la vigilia, el sueño de ondas lentas SOL y el sueño de movimientos oculares rápidos MOR. Estos estados están regulados por un grupo de neuronas que se encuentran ubicadas en el hipotálamo anterior y que conforman el núcleo supraquiasmático (NSQ). El NSQ es el reloj maestro del sistema nervioso central y coordina todos los ritmos del organismo incluyendo el de sueño-vigilia.

1.2.1 Regulación circadiana

En condiciones naturales, los seres humanos y los animales ajustan su ciclo sueño-vigilia a fenómenos ambientales y sociales con los que se dice está sincronizado. El ciclo geofísico de luz-oscuridad es el marcador más evidente con el que distintas especies ajustan sus periodos de actividad y reposo. La luz juega un papel importante en la organización temporal de las especies. Para el caso de los mamíferos la luz afecta directamente el núcleo supraquiasmático a través de la vía retino-hipotalámica generando los ritmos circadianos (*circa*= alrededor *dies*= día) y que se repite aproximadamente cada 24 horas (Golombek, Cardinali & Aguilar, 1997).

La luz que se percibe a través de la retina y que es procesada por la melanopsina de las células ganglionares viaja a través de la vía retino-hipotalámica y transporta información hasta el NSQ y el paraventricular. De aquí la vía nerviosa desciende hasta la médula espinal a los segmentos cervicales y luego al ganglio cervical superior donde a través de la norepinefrina activa la glándula pineal promoviendo la liberación de melatonina (figura 1).

Figura 1. Vía retino-hipotalámica y secreción de melatonina

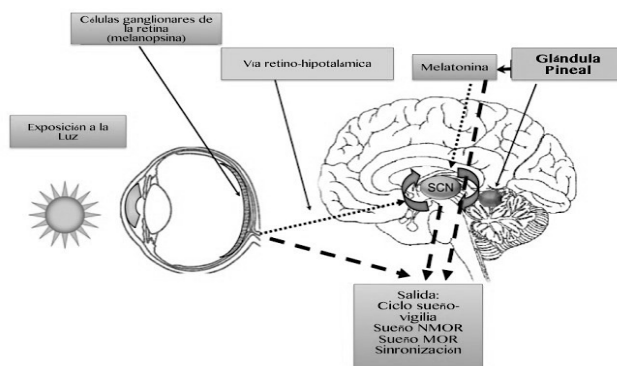


Figura 1. Vía retino-hipotalámica y regulación de melatonina a través de la exposición a la luz en humanos.

La melatonina es una de las moléculas reguladoras más primitivas, representa un sincronizador endógeno universal (Escames & Acuña, 2009). Uno de los aspectos importantes de la regulación fotoperiódica de la melatonina es que la información del fotoperiodo que alcanza la glándula pineal proviene de la vía retino-hipotalámica. La principal consecuencia de esta vía de regulación es que la glándula pineal sintetiza melatonina por la noche, cuando se activa, mientras que durante el día dicha vía se bloquea. De esta forma se establece el ritmo circadiano de melatonina (figura 2). A través de la secreción de melatonina, el supraquiasmático es capaz de regular el ritmo circadiano en la función de los diversos órganos blanco de esta hormona.

Figura 2. Ritmo circadiano de melatonina

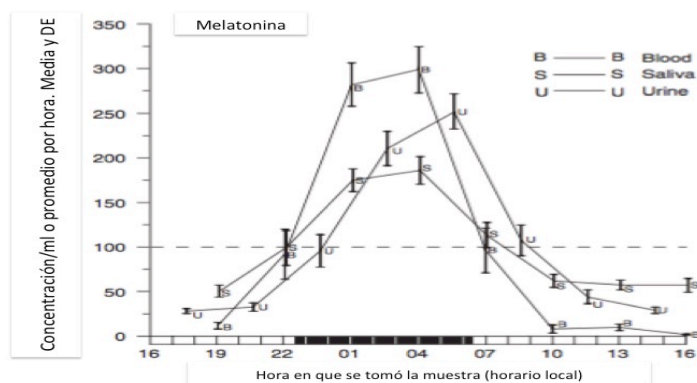


Figura 2. Ritmo de secreción de melatonina a lo largo del fotoperiodo (24 hrs) en diferentes fluidos corporales (B:sangre, S:saliva y U:orina), en 9 hombres sanos de entre 46-65 años. Adaptado de: Marker rhythmometry: comparison of simultaneous circadian variations for cortisol & melatonin in 3 biological fluids of adult men por Sotherm, et al., 1994, Biological Rhythms and Medications, XII(4).

El aumento de los niveles de melatonina al inicio de la noche marca la actividad del supraquiasmático de promover el sueño. El aumento de melatonina en estas etapas se correlaciona también con un descenso de la temperatura corporal y niveles más bajos de cortisol. El momento en que se alcanzan los valores máximos y/o mínimos de los diversos ritmos circadianos refleja la organización temporal del organismo que permite la coordinación de procesos fisiológicos relacionados entre sí pero regulados de forma independiente (Aguilar et al., 2009).

1.2.2 Sistema promotor de la vigilia

Formación reticular

La formación reticular es una región heterogénea que atraviesa el tronco encefálico desde la médula oblongada hasta el mesencéfalo y hacia el hipotálamo posterior. Poco después de que Moruzzi y Magoun demostraran que la formación reticular puede activar la corteza, las lesiones experimentales en animales y las observaciones clínicas en pacientes con accidentes cerebrovasculares o tumores confirmaron que la formación reticular es necesaria para generar la vigilia, ya que estas lesiones suelen producir hipersomnias o coma (Lindsley, Bowden & Magoun, 1949). Recientemente se ha reconocido a la formación reticular para comprender la forma anatómica y atribuyendo sus funciones a la actividad de sistemas específicos que promueven la vigilia utilizando diferentes neurotransmisores como: acetilcolina, glutamato o monoaminas (norepinefrina, histamina, serotonina y dopamina).

Acetilcolina (ACh)

El prosencéfalo basal (PB) y el tronco encefálico contienen grandes grupos de neuronas colinérgicas que promueven la vigilia y neuronas colinérgicas que promueven el sueño MOR, que también participan en el aprendizaje, la memoria y la cognición. La mayoría de las neuronas colinérgicas están activas durante la vigilia y

durante sueño MOR promoviendo directamente los ritmos rápidos del EEG a través de proyecciones a la corteza y al hipocampo. Un segundo grupo importante de neuronas colinérgicas se encuentran en la protuberancia o bulbo raquídeo dentro de los núcleos tegmentales laterodorsales y pedunculopontinos (LDT / PPT). Al igual que la mayoría de las neuronas del PB, las neuronas colinérgicas en el LDT / PPT se encuentran principalmente activas durante la vigilia y el sueño MOR y promueven la activación cortical liberando ACh en el tálamo (Figura 3).

Norepinefrina (NE)

La NE es producida por varios núcleos del tronco encefálico y puede ayudar a generar un estado de alerta durante condiciones que requieren alta atención o activación del sistema nervioso simpático. La principal fuente de NE para el prosencéfalo es el locus coeruleus (LC), un núcleo alargado justo por debajo de la base del cuarto ventrículo. Las neuronas del LC disparan más rápidamente durante vigilia, son mucho menos activas durante sueño No MOR y son casi silenciosas durante el sueño MOR. Los niveles extracelulares de NE están linealmente relacionados con la actividad neuronal del LC (España & Scammell, 2011).

Histamina (HA)

La HA desempeña un papel esencial en la promoción de la vigilia aunque se sabe poco sobre qué aspectos de la vigilia gobierna. El núcleo tuberomamilar (TMN) es un pequeño grupo de células adyacentes al cuerpo mamilar en la base del hipotálamo posterior. Aunque son poco numerosas, estas células inervan gran parte del cerebro anterior y del tronco encefálico y son la única fuente de HA en el cerebro (figura 3). Similar al patrón visto en el LC y otros núcleos monoaminérgicos, las tasas de disparo de TMN y la liberación de HA son más altas durante la vigilia, más bajo durante sueño No MOR y casi inactivas durante sueño MOR.

Figura 3. Sistemas neuroquímicos que promueven la vigilia

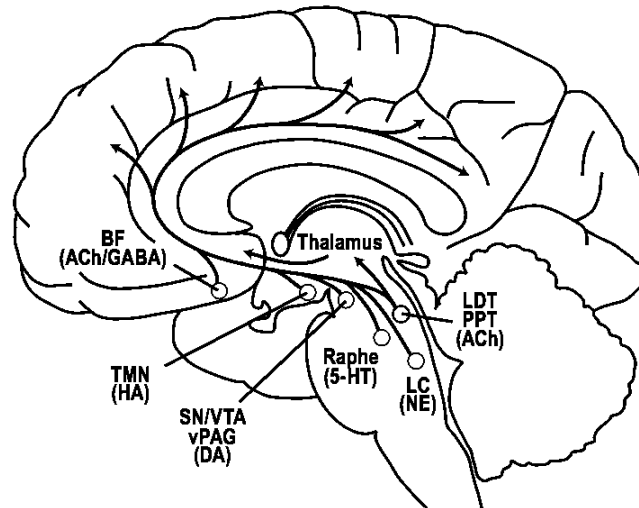


Figura 3. Regiones corticales y subcorticales que son activadas por neurotransmisores monoaminérgicos para promover el estado de vigilia, estos incluyen: norepinefrina (NE) del locus coeruleus (LC), serotonina (5-HT) de los núcleos dorsal y mediano del rafe, histamina (HA) del núcleo tuberomamilar (TMN) y dopamina (DA) de la sustancia nigra, área tegmental ventral y sustancia gris periacueductal ventral (SN/VTA/vPAG). Las neuronas del prosencéfalo basal (BF) promueven la activación cortical con acetilcolina (ACh) y ácido γ -aminobutírico (GABA). Las neuronas en los núcleos tegmentales laterodorsales y pedunculopontinos (LDT/PPT) liberan ACh para excitar neuronas en el tálamo, el hipotálamo y el tronco encefálico.

Serotonina (5-HT)

No se sabe con exactitud cómo actúa la serotonina para promover la vigilia ya que existen muchas fuentes que la sintetizan y esta se une al menos a 15 receptores diferentes con efectos variados. Se ha demostrado que la 5HT influye en muchos otros aspectos del comportamiento, incluyendo el estado de ánimo, la ansiedad, la agresión y el apetito. Principalmente es producida por neuronas en el núcleo del rafe dorsal (RD) y otros núcleos del rafe dispersos a lo largo de la línea media del tronco encefálico y en conjunto estas neuronas inervan muchas regiones cerebrales que pueden influir en la conducta de sueño/vigilia, incluyendo el área preóptica, cerebro basal, tálamo e hipotálamo (figura 3).

Actualmente se sabe que la serotonina promueve la vigilia y suprime el sueño MOR (España & Scammell, 2011). Los niveles extracelulares de serotonina son más altos durante vigilia, menores durante sueño NMOR y más bajos aún durante sueño

MOR; un patrón muy similar a los sistemas histaminérgicos y noradrenérgicos. En este sentido, resalta el papel promotor de los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂ o 5-HT₃ que aumentan la vigilia. De relevancia clínica los efectos similares que producen algunos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) como la fluoxetina y citalopram, que aumentan la vigilia y reducen el sueño MOR tanto en personas como en modelos animales.

Dopamina (DA)

La dopamina ha sido implicada en la regulación de una variedad de procesos conductuales y fisiológicos incluyendo la función motora, la motivación recompensa y el aprendizaje. Adicionalmente la DA es un potente promotor de la vigilia que tiene efectos muy claros de relevancia clínica. Por ejemplo, los antagonistas de dopamina generan somnolencia; misma que se presenta en pacientes con enfermedad de Parkinson, que han perdido una gran cantidad de neuronas dopaminérgicas. Sin embargo aún no queda claro qué neuronas de DA promueven la vigilia. Las neuronas que producen DA son más abundantes en la sustancia negra (SN) y en el área ventral tegmental (VTA); sin embargo, estas regiones están relacionadas con el movimiento o la recompensa. En general, no se ha encontrado que se modifiquen sus concentraciones durante el sueño o la vigilia.

Sistema de Orexinas/Hipocretinas

Los neuropéptidos orexinas (también conocidos como hipocretinas) A y B son sintetizados por neuronas en el hipotálamo lateral y posterior y desempeñan un papel esencial en la regulación de la vigilia y el sueño. Los núcleos orexinérgicos proyectan ampliamente y en gran medida hacia todas las regiones que promueven la vigilia descritas anteriormente, con una inervación particular del LC y el núcleo TMN (figura 4). Activan a las neuronas diana a través de los receptores OX1 y OX2. Al igual que la mayoría de las neuronas que promueven la vigilia, las orexinas se

encuentran activas principalmente durante la vigilia, especialmente durante la exploración activa, y se encuentran silenciadas durante sueño NMOR y MOR.

Los niveles de orexinas son más altos durante la vigilia y cuando se inyectan dentro del cerebro promueven una mayor activación cortical y actividad locomotora, a su vez, suprimen sueño MOR y NMOR. La evidencia más convincente de que las orexinas son necesarias para la regulación de la vigilia y el sueño fue el descubrimiento de que la narcolepsia con cataplejía está asociada con una pérdida de la señalización orexinérgica (Chemelli et al., 1999).

Figura 4. Principales proyecciones de orexinas/hipocretinas

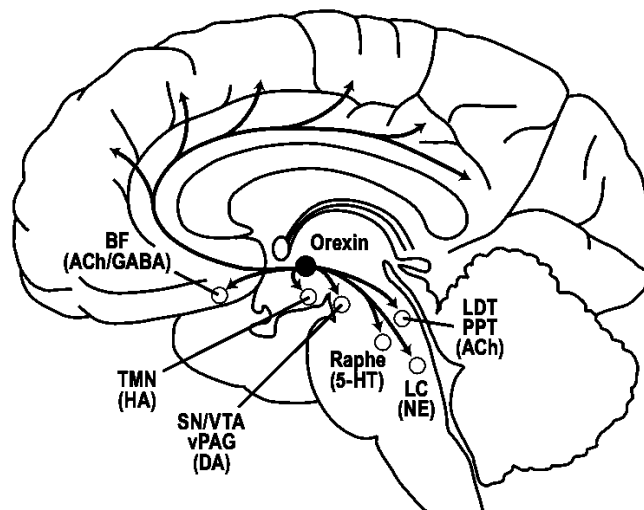


Figura 4. Las orexinas/hipocretinas se producen en las neuronas del hipotálamo lateral y posterior intervando todo el sistema activador que promueve la vigilia, además de la corteza cerebral.

Cada uno de los sistemas presentados anteriormente es capaz de promover la vigilia de manera independiente. Sin embargo, estos sistemas trabajan de manera organizada y en conjunto para generar una activación conductual a través de diferentes interconexiones que existen entre ellas. Por ejemplo, todos los sistemas de activación excitan a neuronas talámicas y corticales. Estas interconexiones pueden explicar el por qué la lesión a cualquiera de los sistemas de activación a menudo produce poco efecto duradero en la vigilia. Funcionalmente esto es adaptativo, ya que ayuda a asegurar que la vigilia persista después de una lesión a cualquiera de los mecanismos de activación. Por otro lado estos mecanismos se ven

afectados por otras áreas del cerebro durante la hora del periodo de sueño. A continuación se describe el mecanismo por el cual estos sistemas reducen su actividad y dan lugar a la activación de las áreas específicas que promueven la aparición del sueño.

1.2.3 Sistema promotor del sueño

A principios del siglo XX la mayoría de los investigadores pensaban que el sueño era una consecuencia pasiva de la inactividad en los sistemas de activación, pero muchos experimentos han demostrado que existen neuronas específicas que promueven activamente el sueño. Como se mencionó con anterioridad, gracias a las observaciones del Barón von Economo se identificó el área preóptica del hipotálamo anterior como la región promotora de sueño. Las investigaciones más recientes identificaron las neuronas que activan el sueño en el área preóptica ventrolateral (VLPO por sus siglas en inglés) y el área preóptica medial (MPO por sus siglas en inglés).

Muchas neuronas en los núcleos VLPO y MPO se encuentran mayormente activas durante sueño NMOR y en menor grado durante sueño MOR, pero virtualmente silenciosas durante la vigilia. Se sabe que el grupo de neuronas que conforman el área MPO ayudan a iniciar el sueño mientras que el área VLPO es necesaria para mantener el sueño. Las neuronas de estos núcleos contienen neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina e inervan todas las regiones promotoras de la vigilia incluyendo: PPT/LDT, LC, DR, TMN y las neuronas orexinérgicas (figura 5). En este sentido, las áreas VLPO y MPO promueven el sueño por la inhibición coordinada de las regiones activadoras durante el sueño NMOR y MOR (España & Scammell, 2011).

Figura 5. Vías promotoras de sueño

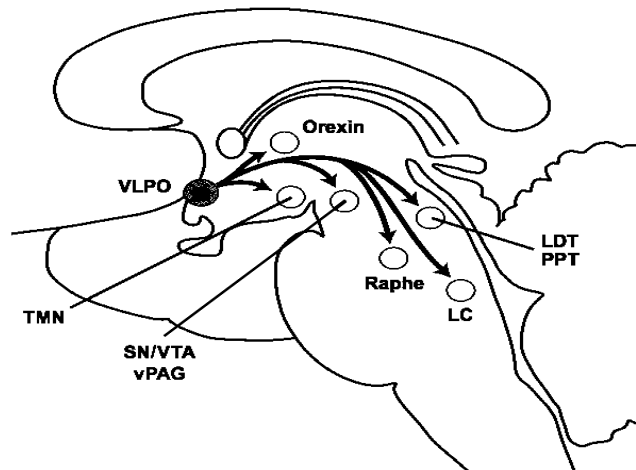


Figura 5. Las áreas preópticas ventrolateral (VLPO) y medial (MPO) se encuentran activas durante sueño NMOR y reducen la actividad en los sistemas de activación ascendente a través de GABA y galanina. Un subconjunto de neuronas VLPO también se encuentra activas durante sueño MOR.

Las lesiones en el área preóptica y específicamente en VLPO reducen notablemente el sueño y el sueño que ocurre es ligero y fragmentado. Muchos de los medicamentos utilizados para tratar el insomnio lo hacen promoviendo la señalización GABAérgica uniéndose a los receptores GABA-A para aumentar los efectos inhibitorios sobre los sistemas de activación. Los mecanismos descritos anteriormente están asociados en gran medida con la aparición de sueño NMOR, con pocos efectos durante sueño MOR. Después del descubrimiento del sueño MOR en la década de los 50's se describió la importancia del papel que desempeña el puente encefálico en la generación de esta etapa sueño y de los sistemas de apagado y encendido del sueño MOR, los cuales se describen a continuación aquí.

Sueño MOR

Las investigaciones indican que el sueño MOR es regulado por neuronas colinérgicas localizadas en los núcleos pontinos PPT/LDT. Estos son los mismos núcleos que contienen células promotoras de la vigilia; sin embargo, una subpoblación de estas neuronas colinérgicas se encuentran activas tanto en vigilia como en sueño MOR. Cuando una sustancia que mejora las señales colinérgicas es

inyectada en el tegmento pontino lateral LPT (una región heterogénea que se extiende rostralmente desde el PPT que es lateral a la sustancia gris periacueductal), como un antagonista de carbacol o un bloqueador de la acetilcolinesterasa, provocan un sueño MOR más intenso y duradero. Por el contrario los antagonistas colinérgicos reducen la duración del sueño MOR (Siegel, 2011); además, las lesiones grandes que incluyen los núcleos PPT/LDT producen reducciones significativas de sueño MOR.

Las neuronas localizadas en los núcleos pontinos PPT/LDT ayudan en la generación de activación cortical y la atonía característica del sueño MOR. Estos núcleos son la fuente principal de acetilcolina (ACh) para el tálamo y esta despolariza las neuronas talámicas para promover la transmisión de información a través del tálamo hasta llegar a la activación cortical, que es probablemente necesaria para los sueño complejos durante fase MOR. Las neuronas PPT/LDT también actúan promoviendo la atonía en las neuronas de la médula oblongada ventromedial. Estas células medulares liberan GABA y glicina en las neuronas motoras del tronco encefálico y la médula espinal durante sueño MOR, produciendo hiperpolarización e inhibición. Durante el sueño MOR las neuronas monoaminérgicas incluyendo al LC, rafé dorsal y núcleos tubero mamilares se silencian, lo que desinhibe las neuronas de PPT/LDT y disminuye la excitación de las neuronas motoras por norepinefrina y serotonina (figura 6 A).

Figura 6. Vías de control del sueño MOR

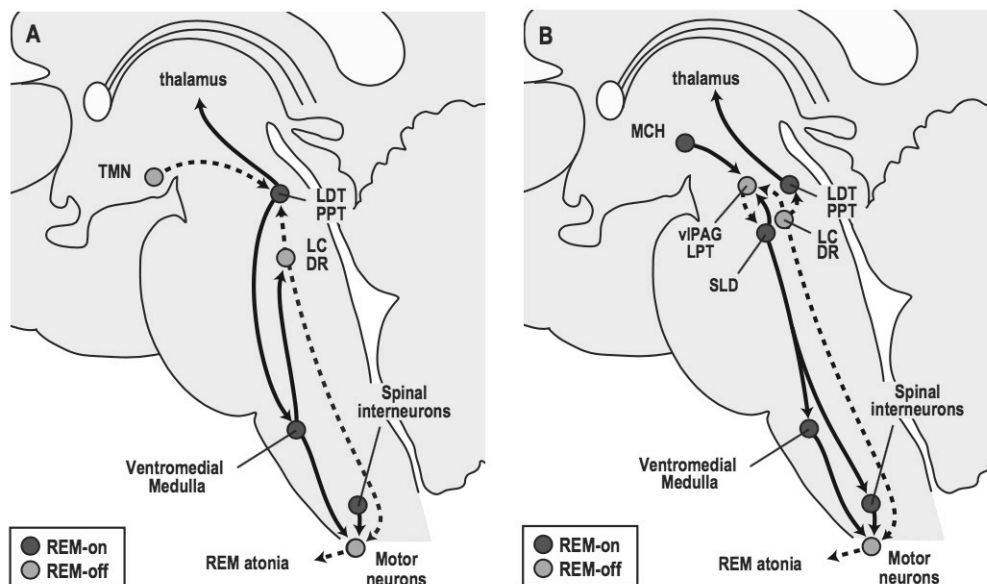


Figura 6. Vías de control del sueño MOR. (A) Perspectiva clásica sobre el control de sueño MOR que implica interacciones de los sistemas aminérgico y colinérgico. Las neuronas colinérgicas activan el sueño MOR en los núcleos PPT/LDT activando la señalización tálamo-cortical y conducen a la atonía activando las neuronas ventromediales de la médula oblongada que inhiben las neuronas motoras. (B) Observaciones recientes. En este modelo la inhibición mutua entre las neuronas REM on (SLD) y las neuronas REM off (vIPAG/LPT) regulan las transiciones de apagado y encendido del sueño MOR. Durante sueño MOR, vIPAG/LPT pueden ser inhibidos por neuronas que producen melatonina (MCH). Las líneas sólidas representan las vías activas durante sueño MOR, mientras que las líneas punteadas son vías inactivas durante sueño MOR. Adaptado de: Sleep neurobiology from a clinical perspective, por España, R. & Scammell, T. 2011. SLEEP, 34(7), 845-858.

Observaciones recientes han expandido la visión clásica del control del sueño MOR (Xi, Morales & Chase, 2004). En este modelo la inhibición mutua entre las neuronas *REM on* (por sus siglas en inglés) del núcleo sublaterodorsal (SLD) y las neuronas *REM off* de la sustancia gris periacueductal ventrolateral y el tegmento pontino lateral (vIPAG/LPT) se cree que regulan las transiciones de apagado y encendido del sueño MOR. Durante el sueño MOR las neuronas del núcleo SLD activan neuronas gabaérgicas y glicinérgicas en la parte ventromedial de la médula oblongada y la médula espinal que inhiben a las neuronas motoras. En la mayoría de los casos vIPAG/LPT inhibe SLD, pero durante sueño MOR, vIPAG/LPT pueden ser inhibidos por neuronas que producen melatonina y otros neurotransmisores (figura 6 B).

Las investigaciones sobre el control del sueño MOR se convierten en una regresión aparentemente infinita; con células *REM on* inhibidas por las células *REM off*, que a su vez pueden ser inhibidas por otras células *REM on*. Es difícil identificar la secuencia en la que estos grupos de células se activan normalmente debido a que la condición axonal y los retrasos sinápticos no podrían ser más de unos pocos milisegundos entre estos dos grupos de células (Siegel, 2011). El entendimiento de los mecanismos que subyacen al sueño hace posible obtener conocimientos fundamentales sobre la generación, el mecanismo y sus trastornos.

Como se ha mencionado anteriormente, se han descrito ya los principales núcleos involucrados en la promoción de la vigilia y el sueño, así como las vías principales de apagado y encendido del sueño MOR, neurotransmisores y neuronas clave involucrados. Sin embargo, se necesita aún más investigación para comprender la cuestión funcional última. En este sentido, las funciones del sueño se han tratado de comprender a lo largo de la historia, desde una perspectiva y valor evolutivo, así como su función adaptativa. Se han realizado diversas investigaciones que sugieren diferentes funciones; sin embargo, solo algunas de ellas se han comprobado empíricamente y los mecanismos fisiológicos involucrados.

1.3 Funciones del sueño

Aunque el conocimiento sobre los mecanismos del sueño ha crecido en los últimos años, su función sigue siendo un enigma científico. Mientras se duerme no se come, bebe ni se reproduce y se es vulnerable a la depredación debido a la reducción de la capacidad de respuesta a los estímulos ambientales (Krueger et al., 2016). En este sentido, el sueño debe proporcionar una ventaja evolutiva por encima y más allá de las presiones selectivas, aparentemente negativas, para el sueño. Las funciones asociadas al sueño debido a la evidencia sustancial que existe respecto a ellas se pueden agrupar en: regulación neuroendocrina, ahorro de calorías, reforzamiento inmune, sinaptogénesis, función restauradora, consolidación y reforzamiento de la memoria, remoción de productos neurotóxicos y termorregulación.

Reforzamiento inmune

Históricamente se ha sugerido al sueño como una ayuda para la recuperación de los estados de enfermedad. Después del descubrimiento de que los productos bacterianos (por ejemplo, péptido muramil) y los modificadores de la respuesta inmune endógena (por ejemplo, IL1) aumentan el sueño, se propuso formalmente que el sueño sirve a las defensas del huésped (Krueger et al., 1985). Hay pruebas que sustentan que el sueño o la pérdida de este afecta a los parámetros del sistema inmune. Por ejemplo, la pérdida de sueño se asocia con una reducción en los títulos de anticuerpos inducidos por inmunización (Lange et al., 2011).

Se han descrito también los cambios en el sueño durante el curso de las enfermedades infecciosas (Opp & Krueger, 2015). Se ha demostrado la asociación entre las respuestas del sueño frente a un proceso infeccioso y la reducción de la morbilidad y la mortalidad (Toth et al., 1993). Estas relaciones sugieren que el sueño realmente ayuda con la función corporal de la recuperación de enfermedades infecciosas. Ofrece además un valor evolutivo: conservación de calorías durante periodos de alta demanda energética como la fiebre (Krueger et al., 2016).

Reducción de uso calórico

La tasa metabólica de todo el organismo durante el sueño es menor que la tasa metabólica basal de reposo. La hipótesis de que el sueño sirve para reducir el uso calórico está relacionada con la idea de que las reservas de energía agotadas durante la vigilia se restauran durante el sueño. El organismo no puede continuar consumiendo la misma cantidad de energía durante el sueño como durante la vigilia o no podría alcanzar su suministro. La reducción del uso de energía durante el sueño es probable que tenga un valor adaptativo. Los ciclos de actividad y reposo, incluso en las bacterias, sirven como una estrategia de ahorro de energía y prevención de depredadores (Krueger et al., 2016).

Regulación neuroendocrina

La dinámica en la arquitectura del sueño son y los patrones temporales de la actividad endócrina abarcan casi todos los sistemas hormonales. Básicamente el sueño puede estar asociado con tres tipos de patrones hormonales: una liberación uniforme durante toda la noche, un cambio diferencial entre el inicio y el final del sueño y una asociación estricta entre los ciclos de sueño ya sea NMOR y MOR. Un ejemplo claro es la liberación de melatonina que va aumentando conforme el sueño nocturno, mientras que la liberación de epinefrina y norepinefrina se reduce (Dodt et al., 1997). El sueño de ondas lentas en la primera parte de la noche está asociado con la liberación de hormona del crecimiento. Por otro lado la liberación de cortisol comienza en la última parte del periodo de sueño nocturno dos horas antes del despertar, preparando al organismo para despertar.

Básicamente la arquitectura neuroendocrina del sueño evoluciona a partir de una interacción entre los osciladores circadianos y los sistemas que regulan el sueño. La fuerza de la influencia difiere para los dos factores dependiendo del tipo de hormona (Born & Wagner, 2007). En algunos casos el cambio nocturno en la liberación hormonal refleja principalmente un ritmo circadiano en ausencia de cualquier influencia directa del sueño. Las concentraciones de melatonina, por ejemplo, alcanzan su pico alrededor de la media noche ya sea que el sueño ocurra durante la noche o durante el día; por lo que la melatonina no se considera una hormona del sueño (Guardiola-Lemaître & Quera-Salva, 2015). Por otro lado la hormona del crecimiento está estrechamente ligada con el sueño, por lo que se suprime su secreción si se priva al sujeto de sueño.

Consolidación de memoria

La evidencia sugiere que el sueño mejora la retención de memoria declarativa, emocional y procedimental en comparación con la vigilia (Guardiola-Lemaître & Quera-Salva, 2015). Los diseños experimentales que se han utilizado

restringen las horas de sueño de los sujetos después de haber aprendido una tarea visual, ubicaciones espaciales o habilidades motoras. De esta forma, los hallazgos indican que existe una mejor recuperación de acuerdo al periodo de sueño en el que fueron restringidos. La memoria declarativa, dependiente del hipocampo, parece estar más asociada al sueño de ondas lentas. Por otro lado, la memoria que no depende del hipocampo, emocional y procedimental, mejora particularmente, aunque no exclusivamente, durante sueño MOR (Plihal & Born, 1997; Drosopoulos et al., 2005).

Función restauradora

Se ha demostrado que el sueño es un proceso fundamental para la restauración de la energía. Las pruebas moleculares indican que los niveles de ATP celular muestran un aumento en las horas iniciales de sueño, sobre todo con la aparición del sueño de ondas lentas (Dworak et al., 2010). Por otro lado el sueño restaura el rendimiento cognitivo provocado por la vigilia. La pérdida de sueño conduce a una disfunción cognitiva y a un mal funcionamiento diurno. El grado de deterioro depende del tiempo de privación y de la función cognitiva que se evalúe; se ha sugerido que las repercusiones sobre vigilancia psicomotora son las más afectadas. Después de una privación de sueño el rendimiento cognitivo es restaurado por el propio sueño. De esta manera, el tener un funcionamiento óptimo, depende de que el sueño cumpla esta función restauradora; lo que implica una ventaja evolutiva de gran importancia para el ser humano (Rosa et al., 1983).

A lo largo de la historia se le han otorgado distintitas funciones al sueño que van desde lo místico hasta lo evolutivo y adaptativo. Probablemente ha evolucionado para satisfacer una función vital del ser humano y satisfacer sus necesidades. Sin embargo, debido al avance de la ciencia, se conocen los mecanismos por los que el sueño actúa para realizar sus distintas funciones que ayudan al organismo a adaptarse y sobrevivir en su entorno. Esto se ha logrado a la evolución de los métodos empleados para su estudio en animales y a los casos clínicos en seres

humanos. Como ya se mencionó, al ser el sueño de importancia vital para las funciones del organismo, el tener un sueño insuficiente genera consecuencias que se pueden manifestar de distintas maneras.

La privación de sueño es extremadamente común en la sociedad moderna. La pérdida de sueño se acompaña de alteraciones significativas y cada vez más aparentes en el estado de ánimo, el estado de alerta y el rendimiento en general. Cuando la privación de sueño se vuelve crónica impacta de manera importante los diferentes sistemas del organismo: endócrino, metabólico, inmunológico, cardiovascular, etc. Las causas de esta privación crónica de sueño incluyen aspectos económicos, demandas ocupacionales, condiciones médicas, responsabilidades sociales y domésticas y los trastornos del sueño (Banks & Dinges, 2015).

Debido a la alta prevalencia y al impacto que genera la privación crónica de sueño y sus trastornos, en 1979 se crea la primera Clasificación Internacional de Trastornos del Dormir. De esta manera se incluyen una serie de trastornos que han sido revisados y actualizados en la última versión de esta clasificación en 2014 y que ha servido de guía internacional para el diagnóstico de los trastornos del sueño. Como consecuencia, a la fecha se ha difundido más la preocupación por los trastornos del sueño y su tratamiento, se conocen estadísticas de prevalencias poblacionales, se han creado instituciones que proporcionan servicios de salud enfocados al diagnóstico y tratamiento de estos trastornos reconociéndolos como un problema de salud pública varias partes del mundo.

CAPÍTULO 2

TRASTORNOS DEL DORMIR

La noche es el momento más duro para estar vivo

Poppy Z. Brite

El ser humano pasa aproximadamente la tercera parte de su vida durmiendo, lo que sugiere que el sueño juega un papel importante en mantener la salud física y mental. Los trastornos del sueño constituyen un grupo numeroso y heterogéneo de procesos, que la mayoría de las veces son mal diagnosticados y tratados (Santillana-Hernández et al., 2010). Las consecuencias de los trastornos del sueño en la salud pública y mortalidad representan una carga de salud pública no reconocida. La presencia de estos trastornos se ha relacionado con distintos factores, dependiendo del trastorno, así como con enfermedades médicas o psiquiátricas.

El insomnio es el más frecuente de los trastornos del sueño, seguido del síndrome de apnea obstructiva de sueño. Los síntomas de insomnio son la segunda queja más frecuente por parte de los pacientes de atención primaria, después del dolor (Santillana-Hernández et al., 2010). En la tercera Clasificación Internacional de Trastornos del Dormir (*ICSD-3*, por sus siglas en inglés), se realiza una agrupación de estos trastornos para crear un diagnóstico estandarizado basado en evidencia clínica y que permita una mejor identificación de estos trastornos por parte del especialista en sueño.

2.1 Clasificación Internacional de Trastornos del Dormir

La *ICSD-3* divide a los trastornos del sueño en 6 categorías generales: trastornos por insomnio, trastornos respiratorios relacionados al sueño, trastornos centrales por hipersomnolencia, trastornos del sueño del ritmo circadiano, parasomnias y trastornos del movimiento asociados con el sueño. Además incluye un apéndice

donde agrupa a los trastornos del sueño asociados con enfermedad médica, neurológica y otros trastornos del sueño (AASM, 2014). Cada categoría de trastornos incluye criterios diagnósticos, características esenciales del trastorno, características asociadas, subtipos clínicos y fisiopatológicos, aspectos demográficos, factores predisponentes y precipitantes, patrones familiares, inicio, curso y complicaciones, problemas del desarrollo, patología y fisiopatología, hallazgos objetivos, diagnóstico diferencial, problemas no resueltos y direcciones futuras y síntomas aislados y variantes normales.

Existen otras nosologías que clasifican los trastornos del sueño, una de ellas es el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V, por sus siglas en inglés) que incluye un apartado en donde clasifica los trastornos del sueño, sin profundizar necesariamente en ellos. Otra más es la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10, que también hace una pequeña revisión de los trastornos del sueño, clasificándolos y describiéndolos de manera general. Actualmente la *ICSD-3* es la clasificación estándar para el diagnóstico de los trastornos del sueño. Debido principalmente a que existe una diferencia sustancial en la cantidad de detalles respecto al desarrollo de la enfermedad, sintomatología y aspectos clínicos a tomar en cuenta. En la siguiente sección se dará una breve descripción de las 6 categorías de los trastornos del sueño para posteriormente hacer énfasis en el insomnio, por su relevancia y objetivos de esta investigación.

2.1.1 Insomnio

En esta sección se describen los trastornos caracterizados claramente por el paciente como una queja de insomnio. Estas quejas incluyen una dificultad persistente en el inicio o mantenimiento del sueño. En ocasiones estas dificultades están asociadas con despertares prematuros, despertarse antes de querer hacerlo voluntariamente, y no poder volver a conciliar el sueño. Estas dificultades ocurren a pesar de tener las oportunidades necesarias para poder dormir. Un aspecto

importante es que los síntomas de insomnio están asociados con repercusiones diurnas como fatiga, irritabilidad o cambios en el estado de ánimo, repercusiones cognitivas y malestar en general. De manera crónica, el insomnio afecta la calidad de vida y la funcionalidad de quien la padece. Además, aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades como: depresión mayor, diabetes mellitus o hipertensión arterial.

2.1.2 Trastornos respiratorios relacionados al sueño

Son una serie de padecimientos heterogéneos con fisiopatología diversa, cuadros clínicos diversos e importantes daños a la salud. Se caracterizan por eventos respiratorios y/o alteraciones del intercambio gaseoso que se presentan y/o se agravan durante el sueño (Carrillo-Alduenda & Torres-Fraga, 2016). Generalmente, en este tipo de pacientes, la respiración durante el estado de vigilia es normal. Se encuentran divididos en: apnea obstructiva de sueño, apnea central de sueño, trastornos de hipoventilación durante el sueño y trastornos del sueño asociados con hipoxemia. Algunos pacientes pueden cumplir los criterios para uno o más de estos trastornos.

Los trastornos respiratorios del dormir son muy frecuentes. Tienen la segunda prevalencia más alta de todos los trastornos del sueño, solo después del insomnio; sin embargo, podrían tener las comorbilidades y complicaciones más importantes de todas; siendo el Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS) es el más prevalente. El SAOS tiene como característica principal un cese en la respiración que dura al menos 10 segundos y que generalmente se asocia a microdespertares o desaturaciones de oxígeno arterial. El SAOS se asocia con eventos cardiovasculares, hipertensión arterial sistémica, eventos vasculares cerebrales, diabetes mellitus, resistencia a la insulina y diabetes mellitus (Carrillo-Alduenda & Torres-Fraga, 2016).

2.1.3 Trastornos centrales por hipersomnolencia

La somnolencia hace referencia a la pesadez y torpeza de los sentidos motivados por el sueño, ganas de dormir, pereza o falta de actividad. El síntoma cardinal de los trastornos llamados hipersomnias de origen central es la hipersomnolencia. En términos clínicos se puede definir a la hipersomnolencia como la incapacidad o dificultad para permanecer despierto. En México se ha reportado una prevalencia de somnolencia en hombres de 16.6% y 18.6% en mujeres (Reyes-Zúñiga & Cámara-Fernández, 2016). La *ICSD-3* clasifica a los trastornos de hipersomnias en: narcolepsia tipo 1 y 2, hipersomnias idiopáticas, síndrome de Klein Levin, hipersomnias debidas a enfermedad médica, debidas a medicación o sustancias, asociadas con un trastorno psiquiátrico y síndrome de sueño insuficiente. La somnolencia puede tener variaciones diurnas en condiciones normales; sin embargo se vuelve un problema cuando se vuelve una necesidad irresistible que perjudica las actividades y pone en riesgo la vida de quien la padece.

2.1.4 Trastornos del sueño del ritmo circadiano

Los ritmos circadianos tienen un periodo cercano a un día (24 horas). Estos ritmos caracterizan la función biológica en todos los organismos vivos y regulan diversas funciones vitales: actividad-reposo, temperatura, digestión, secreción hormonal, etc. Los ritmos circadianos ponen en sincronía a los organismos con su medio ambiente, la principal fuente de sincronización es el ciclo luz-oscuridad que regula el ciclo sueño-vigilia. La luz pone en sincronía al sistema circadiano a través de la activación del núcleo supraquiasmático localizado en el hipotálamo anterior a través del tracto retino-hipotalámico que inicia en las células ganglionares de la retina.

Para tener un sueño óptimo, el ritmo circadiano del sueño y la propensión a la vigilia deberán estar sincronizados. Por lo tanto, las alteraciones recurrentes en el sueño y vigilia pueden ocasionar un desajuste entre el patrón de sueño y el horario socialmente aceptado para dormir (Jiménez-Genchi, 2016). Como resultado de esto

los pacientes pueden presentar insomnio, somnolencia excesiva diurna o ambos, además de empeoramiento en el funcionamiento mental, físico, ocupacional y educacional. La *ICSD-3* agrupa estos trastornos como: Síndrome de fase retrasada de sueño, síndrome de fase adelantada de sueño, trastorno por ritmo de sueño-vigilia irregular, trastorno del ritmo de sueño-vigilia diferente a 24 horas, síndrome de cambio rápido de zona horaria o *jet lag*, trastorno por cambio de turno laboral y trastorno de ritmo circadiano no especificado.

2.1.5 Parasomnias

Son un grupo de trastornos del sueño que comprenden un amplio espectro de conductas y/o comportamientos que se manifiestan durante el dormir. Las manifestaciones son muy variadas y van desde conductas motoras o verbales simples, hasta comportamientos altamente complejos que requieren de una importante elaboración. Frecuentemente se acompañan de fenómenos sensoriales, emociones y actividad neurovegetativa; quienes presencian estas conductas no saben ciertamente si el sujeto está despierto o dormido (Jiménez-Genchi, 2016).

La *ICSD-3* divide a estos trastornos en dos categorías principales, trastornos relacionados con el sueño no MOR o también llamados trastornos de alertamiento, que comprende: despertares confusionales, sonambulismo, terrores nocturnos y trastorno de alimentación relacionado con el sueño. Por otro lado están las parasomnias relacionadas al sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) que incluyen: trastorno conductual del sueño MOR (RBD, por sus siglas en inglés), parálisis aislada recurrente del sueño y trastorno por pesadillas. Existe un tercer grupo “otras parasomnias” que pueden aparecer en los dos estadios de sueño principales, este apartado incluye: síndrome de explosión cefálica, alucinaciones relacionadas con sueño, enuresis nocturna, parasomnias debido a condición médica, abuso de sustancias o medicamentos.

2.1.6 Trastornos del movimiento asociados con el sueño

Este grupo de trastornos incluye entidades clínicas caracterizadas por movimientos simples, generalmente estereotipados, que alteran el inicio y/o continuidad del sueño y ocasionan consecuencias diurnas como fatiga y somnolencia diurna excesiva (Lazo & Martínez-Fernández, 2016). La *ICSD-3* clasifica a los trastornos del movimiento en los siguientes: síndrome de piernas inquietas, trastorno por movimiento periódico de extremidades, calambres relacionados con el sueño, bruxismo, trastorno del movimiento rítmico relacionado con el sueño, mioclonía benigna de la infancia, mioclonía propio espinal al inicio del sueño y trastornos del movimiento relacionados con sueño debido a enfermedad médica, uso de medicamentos o sustancias.

Las alteraciones en el sueño y las consecuencias diurnas son indispensables para establecer el diagnóstico de algún trastorno del movimiento relacionado con sueño. Además de estas repercusiones inmediatas se han relacionado algunos trastornos del movimiento con mayor riesgo de trastornos psiquiátricos, principalmente trastornos de ansiedad, depresión, déficit de atención e hiperactividad y se han asociado a enfermedades médicas como: hipertensión arterial sistémica, anemia, enfermedad renal y disfunciones dopaminérgicas.

El esbozo a grandes rasgos de los diferentes trastornos del sueño permite tener una visión clara de la multiplicidad de los síntomas y aspectos que pueden alterar el sueño. Algunos trastornos son bien identificados y existen tratamientos estándares que son llevados a cabo de acuerdo con las guías clínicas y manuales de intervención; sin embargo, existen muchos trastornos de los cuales se necesita mayor información de la cual obtener conclusiones y establecer una nosología y tratamiento específico. La prevalencia de los trastornos del sueño varía de acuerdo con el origen étnico, raza o edad. Para algunos trastornos esta prevalencia es bien conocida en diferentes grupos poblacionales y para otros es tan baja que solo se describen principalmente en estudios de casos clínicos. En la siguiente sección se

describirán las prevalencias conocidas de estos trastornos en población mexicana y la relevancia que tiene el estudio de las mismas.

2.2 Epidemiología de los trastornos del dormir

Sin duda el insomnio es el trastorno de mayor prevalencia en población general como clínica, reconocido como un problema de salud pública tanto en México como en el mundo. Se estima que afecta entre 35%-36% de la población en México (Téllez-López et al., 1995 & Torre-Bouscoulet et al., 2008). Cifras que coinciden con lo que reporta la Organización Mundial de la Salud de 40% y 30%-36% para otras poblaciones (Morin & Jarrin, 2013). El insomnio genera grandes costos laborales, ausentismo, trastornos del estado de ánimo y mala calidad de vida en general (Jiménez-Genchi, 2016).

El segundo trastorno con mayor prevalencia es el Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS). En México, el SAOS tiene una prevalencia de 4.4% en hombres y 2.2% en mujeres (Torre-Bouscoulet et al., 2008). Es un problema de salud pública en la sociedad mexicana debido a su fuerte asociación con obesidad. Otros factores de riesgo para SAOS son: el género, edad, hipotiroidismo y características craneofaciales. El SAOS tiene un alto impacto en la salud y está asociado con eventos cardiovasculares, hipertensión arterial sistémica, eventos vasculares cerebrales, diabetes mellitus y resistencia a la insulina (Carrillo-Alduenda & Torres-Fraga, 2016).

En México también se ha reportado una prevalencia de somnolencia en hombres de 16.6% y 18.6% en mujeres, definida como la dificultad para mantenerse despierto durante el día. Por otro lado, la ocurrencia de siestas, medida indirectamente de la somnolencia, se ha reportado en 24.3% en hombres y 19.1% en mujeres (Castellanos & Escobar, 2016). No hay prevalencias establecidas para población mexicana respecto a trastornos por hipersomnolencia por ser de poca incidencia en la población mundial. Las cifras más altas de narcolepsia son para

Japón con 160 de cada 100 mil habitantes y la más baja de Israel con 0.23/100 mil habitantes (Reyes-Zúñiga & Cámara-Fernández, 2016).

Algunos estudios epidemiológicos han evaluado la prevalencia de síndrome de piernas inquietas en la población en general, observando una gran variabilidad, oscilando entre 0.1% y 15% (Merlino et al., 2007). No hay reportes de prevalencias descritas en población mexicana de parasomnias. Se calcula, por ejemplo que 17.3% de los niños entre 3 a 13 años presentan despertares confusionales, 10%-20% sonambulismo, 1%-6.5% terrores nocturnos y 0.38%-0.5% trastorno conductual de sueño MOR (ICSD-3).

Respecto a los trastornos del sueño del ritmo circadiano se desconocen las prevalencias exactas ya que suelen confundirse principalmente con insomnio. Para los trastornos por retraso de fase de sueño se calculan entre 7% a 16% (Sack et al., 2007). Para el libre corrimiento o *free running* se estima en 50% de la población con ceguera total. Los informes para el trastorno por cambio de turnos rotatorios de trabajo sugieren una prevalencia del 1% al 5% en la población en general y del 30% en los trabajadores por turnos (Sack et al., 2007). Hay pocos estudios en México que describan la prevalencia de los distintos trastornos de sueño; sin embargo, las estadísticas coinciden con lo que se reporta en la población mundial. El insomnio sigue siendo el trastorno de mayor prevalencia en la población mexicana como en la mundial. Su relevancia en la dedicación de estudios es de vital importancia debido a la multiplicidad de síntomas y comorbilidades con que se presenta el insomnio. La implementación de distintas metodologías y estudios científicos permitirá un mayor entendimiento de este trastorno y desarrollar tratamientos alternativos eficaces y comprender la fisiopatología. En el siguiente capítulo se describirá con mayor detalle el insomnio, subtipos, fisiopatología y consecuencias en la salud pública. Posteriormente, se describirá la relación que guarda con el trastorno depresivo mayor por ser de gran prevalencia y en el que el objetivo de esta investigación está centrado.

CAPÍTULO 3

INSOMNIO

*El insomnio es un alimentador bruto.
Se alimentará de cualquier tipo de pensamiento,
incluso pensar en no pensar*

Clifton Fadiman

El insomnio se define como una dificultad persistente en el inicio, duración, o calidad del sueño que ocurre a pesar de tener las oportunidades y circunstancias adecuadas para dormir (ICSD-3, 2014). Se puede presentar también en forma de despertares prematuros, antes de la hora deseada de despertar, y no poder volver conciliar el sueño. Estos síntomas se asocian con fatiga, malestar en general, depresión, ansiedad, irritabilidad y deterioro cognitivo. Ha sido reconocido como un problema de salud pública asociado con un alto costo personal y social que incluye: ausentismo laboral, mayores costos de atención en salud, disminución de la calidad de vida y un mayor riesgo de desarrollar depresión u otro trastorno psiquiátrico (Léger & Bayon, 2010; Breslau et al., 1996).

3.1 Clasificación del insomnio

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño en su tercera edición *ICSD-3* (2014) el insomnio se puede clasificar en tres grupos principales: crónico, de corto plazo y otros trastornos por insomnio. Así como dos variantes normales que no cumplen los criterios diagnósticos y que no refieren repercusiones diurnas significativas para el paciente (figura 1). Los síntomas de insomnio crónico deben estar presentes al menos por tres meses, tres días a la semana; mientras el de corto plazo debe estar presente en el paciente menos de tres meses. El insomnio que se ha reportado con mayor asociación con repercusiones significativas es el insomnio crónico; por tal motivo y para fines del presente estudio, en lo siguiente se hará solo referencia al insomnio crónico.

Figura 7. Clasificación de los trastornos por insomnio de acuerdo con la ICSD-3

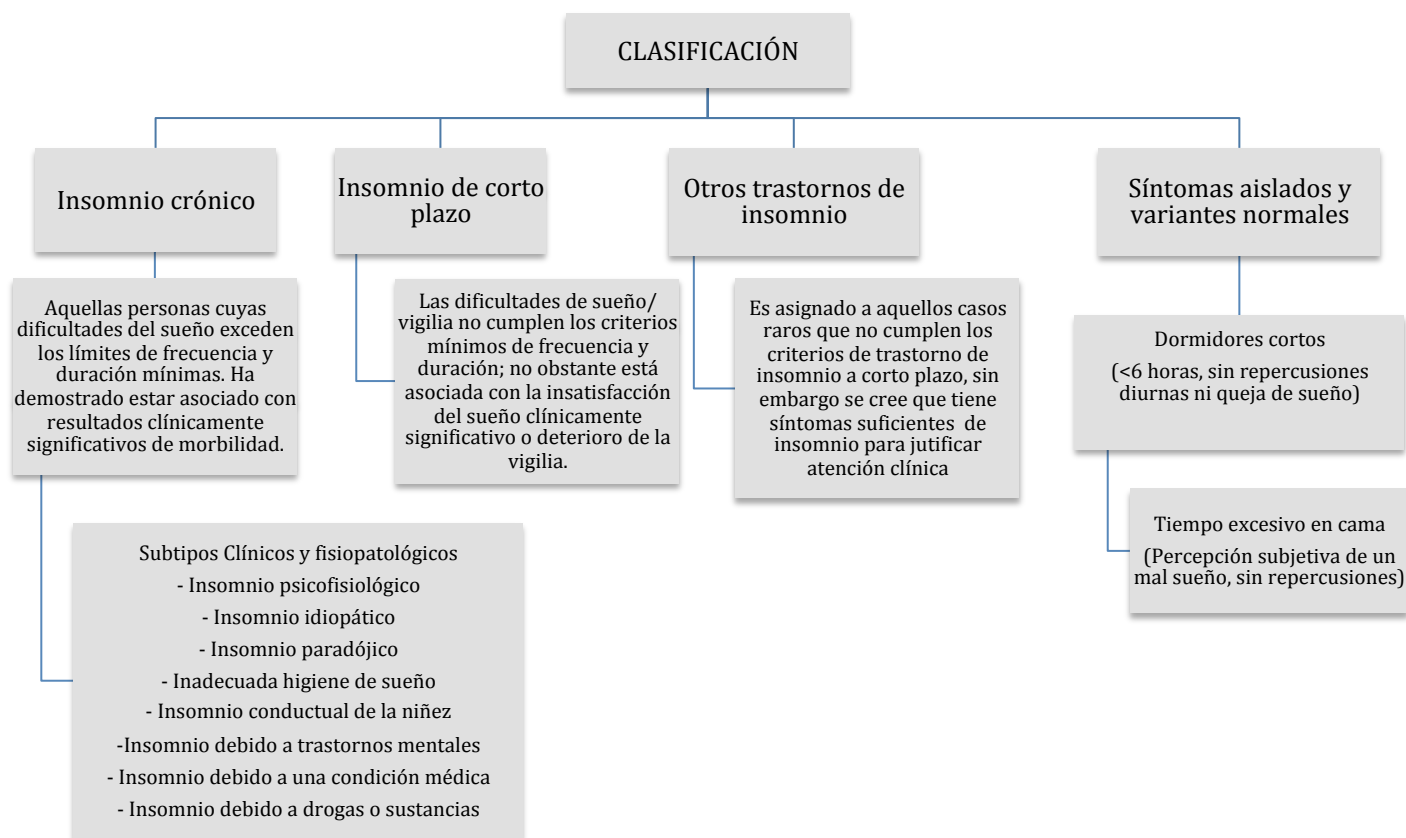


Figura 7. Clasificación de los tipos de insomnio de acuerdo a la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño ICSD (2014), publicado por la Academia Americana de Medicina del Sueño AASM (por sus siglas en inglés).

3.2 Diagnóstico del insomnio

De acuerdo a la guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento del insomnio crónico de la Secretaría de Salud en México (Castorena-Maldonado et al., 2012) el diagnóstico de insomnio es principalmente clínico. Se realiza a través de una historia clínica detallada de los hábitos de dormir, historia psiquiátrica y uso de medicamentos y sustancias. La información de la persona que duerme con el paciente es importante cuando el insomnio se asocia a trastornos respiratorios del dormir o a movimientos periódicos de las extremidades. Una entrevista semiestructurada puede ser de ayuda. Existen criterios diagnósticos que guían la

entrevista clínica como los establecidos por la Academia Americana de Medicina del Sueño AASM (tabla 2).

Tabla 2 . Criterios diagnósticos del insomnio crónico de acuerdo a la ICSD-3

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE INSOMNIO CRÓNICO
A-F DEBEN DE CUMPLIRSE
<p>A. El paciente reporta, o padres del paciente, o cuidadores, uno o más de los siguientes</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dificultad para iniciar el sueño2. Dificultar para mantener el sueño3. Despertar antes de lo deseado4. Resistencia para ir a la cama en un horario apropiado5. Dificultad para dormir sin la intervención de los padres o cuidadores
<p>B. El paciente reporta, o padres del paciente, o cuidadores, uno o más de los siguientes relacionado con la dificultad en el sueño nocturno.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fatiga/Malestar2. Deterioro en la atención, concentración o memoria3. Alteración social, familiar, ocupacional o rendimiento académico4. Trastorno del estado de ánimo/Irritabilidad5. Somnolencia Diurna6. Problemas conductuales (hiperactividad, impulsividad, agresión)7. Reducción en la motivación/energía/iniciativa8. Propensión a errores/accidentes9. Preocupaciones sobre o insatisfacción con el sueño
<p>C. Las quejas de vigilia/sueño que se reportan no pueden explicarse únicamente por una oportunidad inadecuada (p. ej., tiempo suficiente para que se adjudique el sueño) o circunstancias inadecuados (p. ej., el entorno es seguro, oscuro, silencioso y cómodo) para el sueño.</p>
<p>D. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados ocurren al menos tres veces por semana.</p>
<p>E. La alteración del sueño y los síntomas diurnos asociados han estado presentes por al menos tres meses.</p>
<p>F. La dificultad vigilia/sueño no está mejor explicada por otro trastorno del dormir.</p>

Mientras que una historia clínica es el eje para la evaluación del diagnóstico del insomnio y guía para el tratamiento, se puede obtener información complementaria mediante el uso de diarios de sueño, cuestionarios para la calidad del sueño, calidad de vida y somnolencia (Castorena-Maldonado et al., 2012). Los diarios de sueño son muy útiles para identificar los patrones de sueño del paciente y

las condiciones que afectan el sueño; también son útiles para evaluar la mejoría del padecimiento. Los instrumentos ayudan en la evaluación y en el diagnóstico diferencial. No obstante, nunca deben sustituir a la entrevista clínica; son útiles para guiar la entrevista y respaldar el juicio clínico. (Schutte-Rodin, 2008).

Características clínicas

En la actualidad el insomnio se considera un trastorno, más que una enfermedad, ya que presenta las características de un síndrome clínico que produce sufrimiento, malestar o alteraciones funcionales (Fernández-Mendoza, 2010). Debe ser identificado por sus características clínicas nocturnas y diurnas. Las nocturnas, como se mencionó anteriormente, se presentan como una dificultad para dormir o para iniciar el sueño. Puede presentarse además como un problema o dificultad para mantener el sueño una vez que la persona se ha quedado dormida con relativa facilidad. En algunas ocasiones la persona refiere despertares prematuros, es decir, despertar antes de la hora deseada y no poder volver a conciliar el sueño. Estas quejas de sueño deben presentarse a pesar de existir una oportunidad temporal adecuada para dormir (ICSD-3).

Las dificultades diurnas incluyen fatiga, estado de ánimo negativo (tristeza, nerviosismo o negatividad), la percepción de un rendimiento cognitivo alterado (problemas de atención, memoria o concentración), dificultades interpersonales y laborales y una preocupación excesiva acerca del sueño y la capacidad para dormir. En la mayoría de los casos el inicio del insomnio suele ser abrupto y asociado con acontecimientos estresantes. Típicamente se inicia cuando la persona es un adulto joven, siendo de menor prevalencia de inicio en la niñez o pubertad.

El curso del insomnio suele ser variable, puede limitarse a un periodo de varios meses, por ejemplo cuando se asocia con algún factor estresante y desaparece cuando este se resuelve. Sin embargo, aproximadamente el 50-75% de las personas con queja de insomnio presentan síntomas crónicos que persisten

durante más de un año (ICSD-3).

Insomnio y Polisomnografía

Para realizar el diagnóstico de insomnio no está recomendado el uso de la polisomnografía a menos que haya sospecha de otro trastorno de sueño, sobre todo respiratorio. Los estudios controlados con muestras de mayor tamaño realizados hasta la fecha no han encontrado diferencias en el porcentaje de las distintas fases de sueño entre pacientes con insomnio y controles sanos (Vgontzas et al., 1994). Aunque algunos estudios parecen indicar un mayor porcentaje de fase 1 de sueño nocturno en pacientes insomnes (Terzano et al., 2003).

Respecto a la micro estructura de sueño, no se han reportado diferencias significativas en la cantidad de husos de sueño y complejos K entre pacientes con insomnio y controles sanos (Bastien et al., 2009). En general los estudios con PSG han mostrado que los parámetros objetivos de continuidad del sueño están alterados y revelan una menor eficiencia del sueño en los sujetos que se quejan de insomnio crónico. En este sentido, varios estudios han reportado una gran variabilidad de noche a noche en el sueño de los sujetos con insomnio crónico (Fernandez-Mendoza, 2010). Algunos pacientes con insomnio crónico duermen mejor si se modifica el ambiente en el que acostumbran dormir, algunos duermen incluso mejor la primera noche de registro PSG.

3.3 PREVALENCIA

El insomnio es la queja de sueño más común en todas las etapas de la adultez, y para millones, el problema es crónico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que aproximadamente el 40% de la población presenta insomnio en algún momento de su vida. En población en general los datos indican que alrededor un tercio de los adultos (30-36%) refieren al menos un síntoma de insomnio (Morin & Jarrin, 2013) y que más del 50% de los pacientes de atención primaria se queja de

insomnio al indagar en sus hábitos de sueño (Sarraís & Manglano, 2007; Delgado & Hernández, 2015).

En población mexicana, se han reportado cifras de prevalencia de 36.1% y 35% para habitantes de Monterrey y la ciudad de México respectivamente (Téllez-López et al., 1995; Torre-Bouscoulet et al., 2008). En un estudio realizado por Genchi et al. (2013) encontraron que el 47.6% de los pacientes que acudieron a consulta con su médico general presentaron insomnio crónico, 35.6% insomnio subagudo y 16.8% insomnio transitorio. El insomnio debido a trastorno mental fue el diagnóstico más frecuente con 32.3% seguido del insomnio psicofisiológico con 12.2%. Se ha encontrado que por lo menos una comorbilidad está presente en aproximadamente 40-60% de los casos de insomnio (Delgado & Hernández, 2015).

Los estudios epidemiológicos también han documentado algunas características sociodemográficas asociadas al insomnio. De manera consistente las mujeres muestran prevalencias más elevadas que los hombres en una proporción de 1.4:1, la cual se incrementa a 1.7:1 después de los 45 años (Ohayon, 2002). El progreso de la edad *per se* es una característica asociada con aumento en la presencia de síntomas de insomnio. Sin embargo se ha documentado que esta asociación puede reducirse cuando se toma en cuenta la satisfacción con el sueño (Jiménez-Genchi, 2017). Esto significaría que en el adulto mayor pueden presentarse cambios en la continuidad del dormir que no tienen repercusiones diurnas o no modifican la satisfacción con el sueño; tratándose por lo tanto de cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento.

3.4 Fisiopatología

Existen diferentes modelos teóricos que explican la fisiopatología del insomnio. La perspectiva con mayor relevancia es la que considera al insomnio como consecuencia de un estado de hiperalertamiento. Esta condición puede entenderse como una propensión del individuo a permanecer en un estado de activación

constante; tanto mentalmente o de manera cognoscitiva como fisiológicamente. Este estado de hiperactivación es el que está más asociado con comorbilidades cardiovasculares, problemas cognoscitivos, riesgo de diabetes, obesidad y morbilidad de los pacientes con insomnio.

3.4.1 Modelo fisiológico

Este modelo plantea que los sujetos con insomnio muestran indicadores fisiológicos de un estado de hiperalertamiento (Perlis et al., 2005). Al comparar sujetos que duermen bien con pacientes con insomnio se ha encontrado que estos últimos presentan una tasa metabólica corporal (consumo de oxígeno) más elevado a lo largo de las 24 horas del día (Jiménez-Genchi, 2016). Con respecto a la frecuencia cardíaca se ha registrado que los pacientes con insomnio muestran una mayor actividad simpática y una menor actividad parasimpática durante todas las etapas de sueño. Otro indicador de hiperalertamiento en los pacientes con insomnio es que exhiben mayor actividad electroencefalográfica rápida.

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales involucrado en la respuesta fisiológica del estrés muestra también una activación crónica de este sistema en pacientes con insomnio. En este sentido, los pacientes con insomnio muestran mayor excreción urinaria de metabolitos de las glándulas suprarrenales; la medición del cortisol urinario presenta incrementos en relación con el tiempo que los pacientes pasan despiertos en la noche y en etapas de sueño superficial (Perlis et al., 2005). También se han encontrado mayores concentraciones de hormona adenocorticotropa (ACTH) y cortisol en los pacientes con insomnio en comparación con sujetos que duermen bien.

Las investigaciones con neuroimagen han mostrado que los pacientes con insomnio presentan tasas metabólicas cerebrales más altas durante la vigilia y el sueño, así como un descenso menos pronunciado de la actividad metabólica en regiones que promueven la vigilia o se asocian con la regulación de emociones o

actividad cognitiva (Perlis et al., 2005). A pesar de los datos documentados que sugieren que los sujetos con insomnio muestran indicadores fisiológicos de hiperalertamiento, no es posible saber si es la causa o una consecuencia del mal dormir (figura 8).

Figura 8. Modelo fisiológico del insomnio

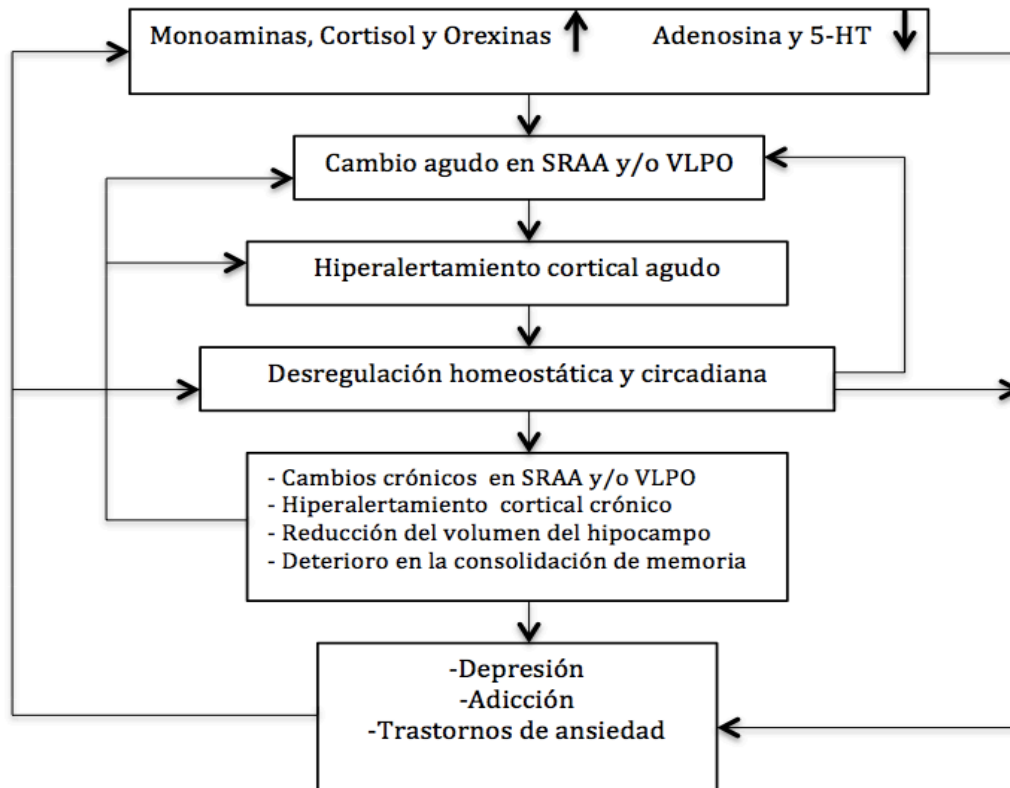


Figura 8. Modelo fisiológico del insomnio. 5-HT: serotonina, SRAA: sistema reticular activador ascendente, VLPO: área preóptica ventro lateral. Adaptado de Perlis, M., Giles, D., Mendelson, W., Bootzin, R. & Wyatt, J. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res*, 6, 179–88.

3.4.2 Modelo Cognitivo-conductual

Hay modelos conductuales que explican el origen del insomnio como consecuencia de una mala higiene de sueño y control de estímulos (Fernández-Mendoza, 2010). Aunque por otro lado se ha documentado que no todas las personas con insomnio crónico tienen peor higiene de sueño que los que dicen dormir bien (Harvey, 2000);

además, los malos hábitos y las conductas incompatibles con el sueño suelen aparecer cuando ya el insomnio tiene una cierta duración (Morin, 1993). En este sentido, se ha visto que el tratamiento del insomnio exclusivamente basado en modificación de medidas de higiene de sueño no produce beneficios clínicamente significativos (Fernández-Mendoza, 2010).

Por otro lado el modelo cognitivo sugiere que el insomnio ocurre en asociación con una excesiva activación y que dicha activación y el sueño son mutuamente excluyentes. A diferencia de aquellos que ponen énfasis en los mecanismos fisiológicos, el principio fundamental de los modelos cognitivos es que la activación mental, que se expresa como rumiación y preocupación, podría tanto predisponer al insomnio, precipitar los episodios agudos así como perpetuarlo de manera crónica (Fernández-Mendoza, 2010). Como factor precipitante se postula que los acontecimientos de la vida diaria pueden actuar como estresores que se enfrentan de una forma no adaptativa, esta preocupación aumenta de tal manera que en última instancia afecta al sueño. Como factor perpetuante los modelos sugieren que cuando el insomnio se hace crónico, la preocupación y rumiación pasa a centrarse en otro tema; la persona comienza a preocuparse fundamentalmente por sus dificultades para dormir y consecuencias de dormir mal (Morin, 1993).

El cambio de preocupación se ha postulado como uno de los factores más importantes del insomnio crónico, que iniciaría un círculo vicioso auto-perpetuado donde el insomnio aumenta la preocupación y la preocupación aumenta el insomnio (figura 8). A pesar de que ningún estudio ha demostrado todavía que las personas realmente cambien el contenido de sus preocupaciones en la transición entre insomnio agudo y crónico, la experiencia clínica apoya la hipótesis de que la preocupación en el insomnio crónico es habitualmente una preocupación sobre el sueño.

Figura 9. Modelo cognitivo que explica los dos tipos de insomnio

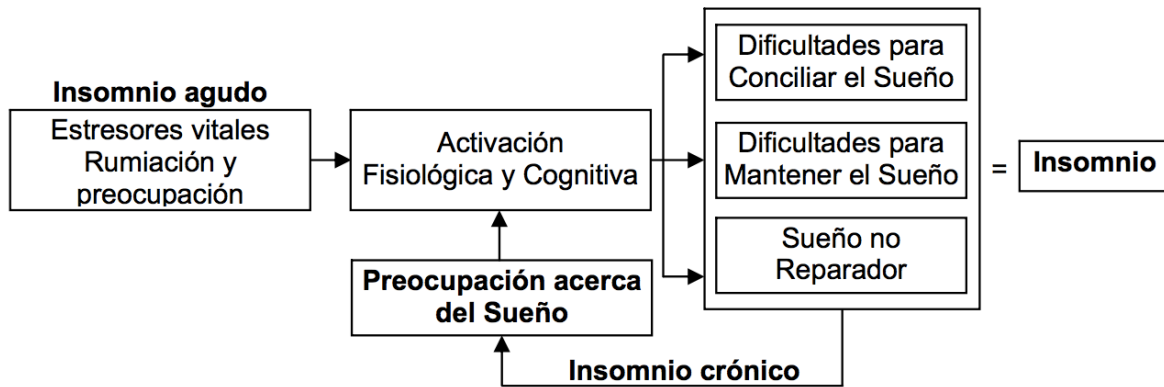


Figura 9. Modelo cognitivo que explica los factores que precipitan la aparición de insomnio agudo y que perpetúan y prosiguen la aparición de insomnio crónico. Adaptado de Fernández-Mendoza, J. (2010). *Insomnio crónico: subtipos basados en hallazgos polisomnográficos, psicopatológicos y neuropsicológicos*.

Para Morin (1993) la activación excesiva se puede manifestar a través de varios canales: verbal (cognitivo-emocional), motor (conductual) y fisiológico (sistema nervioso central y vegetativo). Esta hiperactivación es el mecanismo fisiopatológico fundamental en el insomnio. Los múltiples estímulos que pueden elevar el nivel de activación interrumpirían la secuencia natural de la relajación, somnolencia e inicio de sueño. Después de varias noches de dormir mal, una persona llega a asociar ciertos estímulos temporales (rutinas a la hora de acostarse) y contextuales (ambiente del dormitorio) con el miedo a ser incapaz de dormir.

Aquí, el modelo de Morin hace énfasis en las respuestas que el individuo tiene ante el insomnio, como la preocupación por el sueño y por sus efectos sobre el funcionamiento diurno, la tensión muscular o la tendencia a poner más empeño en intentar dormir. Estas conductas por sí solas aumentan la ansiedad de actuación. Las repercusiones diurnas desencadenarían cogniciones disfuncionales sobre el sueño. De este modo, con el paso del tiempo y los síntomas, se adopta un sentimiento de incapacidad aprendida; los pacientes con insomnio crónico llegan a creer que su padecimiento es incontrolable, imprevisible y únicamente atribuible a causas externas (Fernández-Mendoza, 2010). A fin de afrontar el insomnio el individuo desarrolla hábitos de sueño inadecuados que pueden aliviar

temporalmente la deuda de sueño, pero que a la larga interfieren con el efecto sincronizador de un ritmo de sueño-vigilia regular (figura 9).

Figura 10. Fisiopatología del insomnio crónico

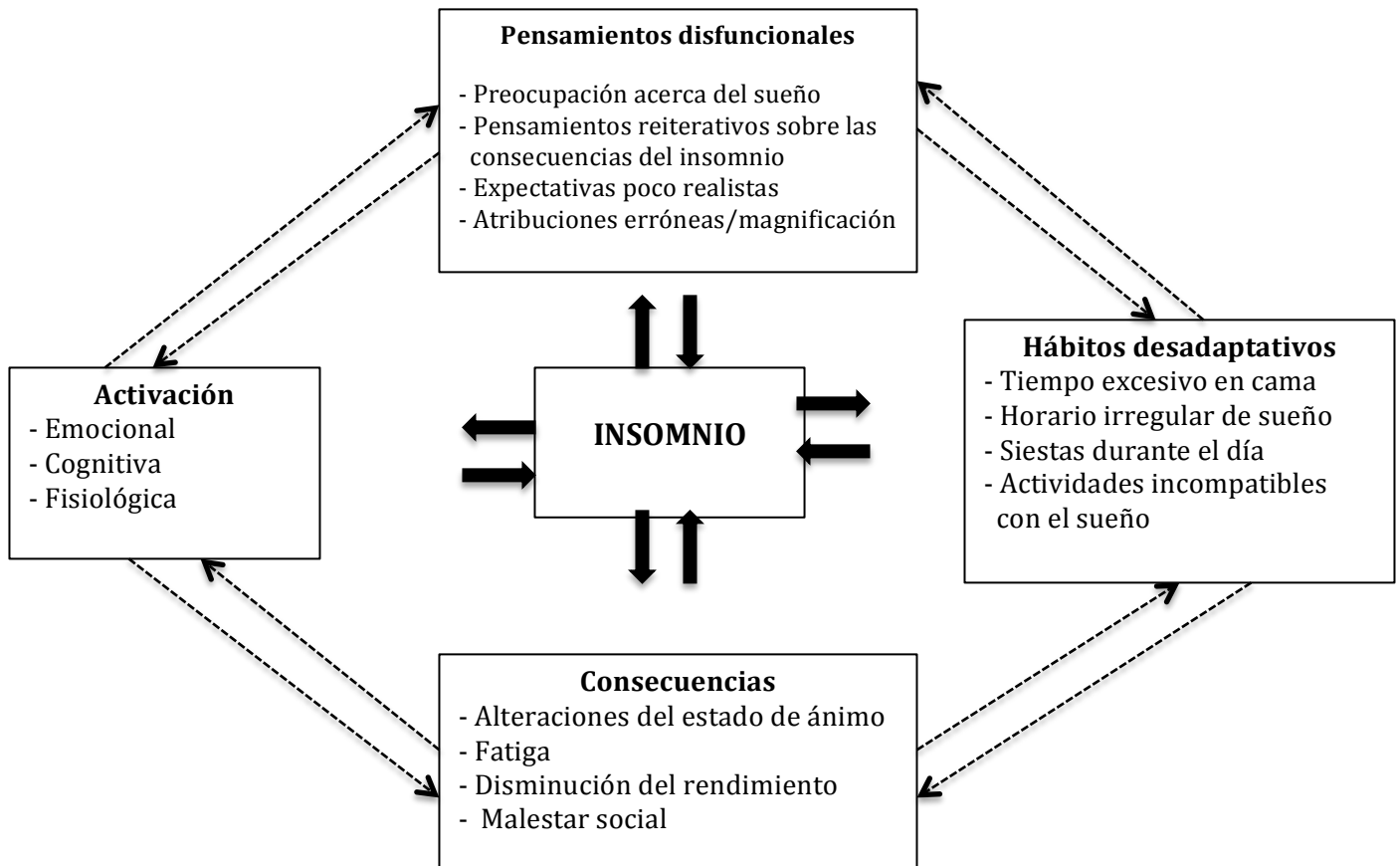


Figura 10. Modelo cognitivo conductual que explica la fisiopatología del insomnio y la forma en la que se perpetúa de manera crónica. Morin (1993) destaca cuatro componentes principales del insomnio: una activación que en la mayoría de los casos se presenta primero, consecuencias, hábitos desadaptativos y pensamientos disfuncionales. Adaptado de Morin, C. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. Nueva York: Guilford Press.

3.4.3 Modelo de las tres P

El modelo de las tres P fue propuesto por Spielman et al. (1987) a fines de la década de los ochenta y sugiere 3 factores que actúan en la historia natural del insomnio. El modelo propone que algunos individuos cuentan con características de

vulnerabilidad para el desarrollo posterior de insomnio: factores predisponentes. Factores que lo precipitan o circunstancias situacionales, temporales y conceptuales que rodean el inicio del insomnio. Por último, factores que lo perpetúan, o variables que contribuyen al mantenimiento del insomnio a largo plazo (Figura 11).

Figura 11. Representación gráfica del marco conceptual del modelo de las tres P

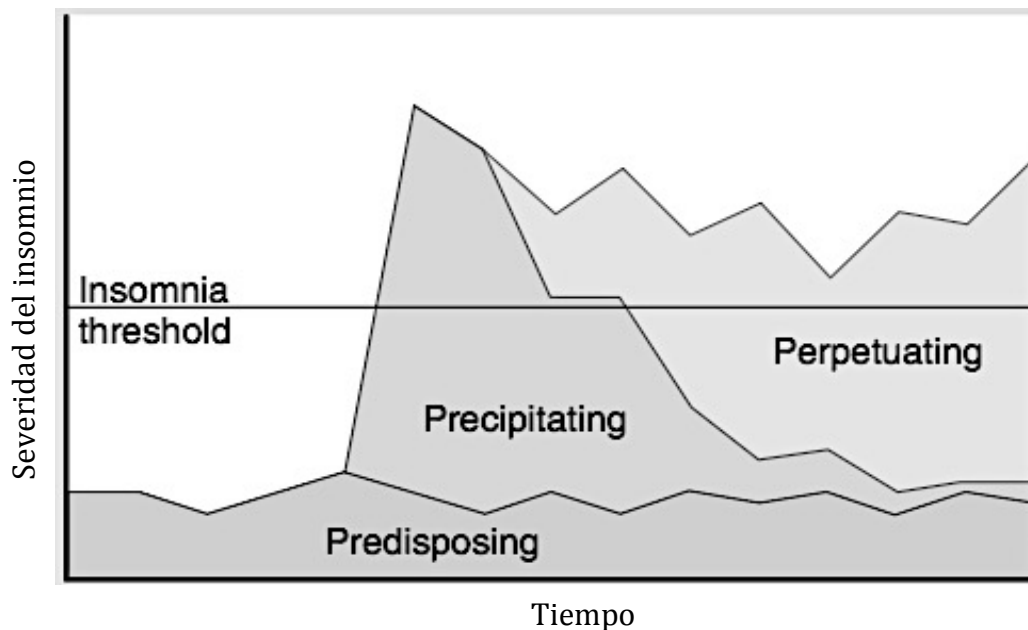


Figura 11. Modelo de las tres P propuesto por Spielman. El modelo explica los factores precipitantes que hace a la persona vulnerable pero que no sobrepasan el umbral para desarrollar insomnio, al haber un evento precipitante rebasan el umbral donde aparecen los síntomas de insomnio y el trastorno aparece. A pesar de que el evento precipitante va remitiendo con el paso del tiempo el paciente desarrolla conductas desadaptativas que hacen que el insomnio se perpetúe por un tiempo prolongado y se vuelva crónico.

Factores predisponentes

Los estudios epidemiológicos han identificado de forma consistente varios factores asociados al insomnio: el sexo femenino, la edad, el estado de ánimo deprimido, las enfermedades físicas o mentales, el inicio de la menstruación o la menopausia y la historia previa de haber tenido quejas previas de sueño (Fernández-Mendoza, 2010). También se propone la teoría del hiperalertamiento

como un factor predisponente. Estos factores se han conceptualizado como factores predisponentes por Spielman; sin embargo, aunque los factores de riesgo permiten describir qué variables están empíricamente relacionadas con un trastorno o predecir la probabilidad de experimentarlo, no informan acerca de los mecanismos causales del trastorno.

Factores precipitantes

Los acontecimientos estresantes de la vida cotidiana son el factor más habitual de insomnio. Cerca del 74% de los insomnes recuerdan experiencias vitales estresantes específicas asociadas con el inicio de su insomnio, que ocurren más frecuentemente durante el año en que se inicia el problema del sueño (Healey et al., 1981). Las pérdidas personales como una separación, el divorcio o la muerte de un ser querido son las que más frecuentemente se asocian con el inicio de insomnio. El padecimiento de una enfermedad, la menopausia, una hospitalización y los estresores dentro del trabajo pueden asociarse con el insomnio (Healey et al., 1981).

Factores perpetuantes

Cuando el sueño alterado persiste mucho después de que hayan cambiado las circunstancias que lo causaron se debe prestar atención a las condiciones perpetuadoras (Spielman et al., 1987). A pesar de que los eventos que propiciaron el insomnio puedan ser de naturaleza crónica, los factores más relevantes que mantienen el insomnio consisten en conductas y cogniciones disfuncionales sobre la falta de sueño y su impacto sobre la vida de la persona que son la base del miedo a no dormir (Morin, 1993).

Una gran variedad de patrones de conducta incorrectos como malos hábitos de sueño, pasar un tiempo excesivo en cama, utilizar hipnóticos o alcohol para poder dormir, tomar siestas diurnas se adquieren con el propósito de mejorar el sueño, sin embargo, pueden aumentar el problema. Estas conductas maladaptativas a menudo suelen combinarse con cogniciones disfuncionales con una alta carga emocional: preocupaciones sobre la falta de sueño, rumiación sobre los problemas diurnos, ansiedad de actuación y miedo de perder el control del sueño. Las dos naturalezas de eventos conducen a perpetuar el insomnio y mantenerlo de manera crónica.

3.4.4 Insomnio con duración corta de sueño

Estudios recientes sugieren que el insomnio crónico asociado con una duración corta de sueño (<6 horas) es el fenotipo biológicamente más severo de este trastorno (Vgontzas et al., 2013) y está asociado con la activación de los dos sistemas de estrés. De acuerdo con este modelo, evaluar la duración total de sueño en insomnes de manera objetiva, mediante PSG, sería de utilidad para valorar la severidad del trastorno y su asociación con un hiperalertamiento fisiológico y morbilidad cardiometabólica.

El estrés ha sido asociado con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el eje simpático-adrenal-medular, mientras que la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el cortisol (productos del hipotálamo y de las glándulas suprarrenales respectivamente) y las catecolaminas (productos del sistema simpático) causan el despertar y dormir en humanos y animales. Por otro lado, el sueño y particularmente el sueño profundo tienen un efecto inhibitorio sobre el sistema de estrés incluyendo sus dos componentes principales: el eje HHA y el sistema simpático. Teniendo en cuenta que el insomnio es un trastorno asociado tanto a un hiperalertamiento fisiológico como cognitivo, es partiendo de este hecho que los investigadores plantean su relación con los sistemas de estrés.

En un estudio realizado por Vgontzas et al. (1998) encontraron que los niveles de cortisol urinario libre de 24 horas, norepinefrina y los metabolitos de las catecolaminas se relacionaron positivamente con los índices de PSG de alteración del sueño como el tiempo total de vigilia y el tiempo total de vigilia después de haber iniciado el sueño (WASO, por sus siglas en inglés). En este sentido, en un estudio subsecuente se midieron los niveles de hormona adenocorticotropa durante 24 horas encontrando niveles significativamente más altos en insomnes comparados con durmientes normales (Vgontzas et al., 2001). Además, en el grupo de insomnes con un alto grado de alteración objetiva de sueño (eficiencia de sueño <70%) tuvo una mayor cantidad de cortisol en comparación con el subgrupo con un bajo grado de alteración del sueño. Los niveles de cortisol para el grupo de insomnes con alta eficiencia de sueño no resultaron diferentes de la de los controles normales.

Con base en los resultados de sus estudios este grupo de la Universidad de Pensilvania plantea que: la actividad del sistema de estrés es directamente proporcional al grado de alteración objetiva de sueño y que las mediciones de las variables polisomnográficas pueden proporcionar un índice confiable del impacto biológico y la gravedad del trastorno por insomnio crónico. Adicionalmente a estos estudios, otras investigaciones han encontrado resultados similares que demuestran una mayor activación simpática y central, incluyendo la tasa metabólica del cuerpo entero y del cerebro las 24 horas, la frecuencia cardiaca y la secreción aumentada de catecolaminas, principalmente en insomnes que obtuvieron un tiempo total de sueño objetivo (Bonnet & Arand, 2010).

El modelo de insomnio crónico basado en la duración del tiempo total de sueño sugiere dos fenotipos de insomnio que son diferentes en términos de etiología, fisiopatología, gravedad biológica, características psicológicas, evaluación diagnóstica y posiblemente respuesta al tratamiento. El primer fenotipo se asocia con un hiperalertamiento o hiperactivación cognitiva, emocional, cortical y fisiológica (es decir, duración de sueño corta y activación del sistema de estrés). Este subtipo está asociado con consecuencias médicas importantes como hipertensión, diabetes,

déficits cognoscitivos, aumento de la mortalidad y un curso crónico sin remisión (Vgontzas et al., 2013).

El segundo fenotipo se asocia a una hiperactivación solo cognitiva y cortical pero que no incluye hiperactividad fisiológica (es decir, duración normal de sueño y actividad normal del sistema de estrés). Este subtipo se caracteriza por una falta de secuelas médicas importantes y tiene mayor probabilidad de remitir con el tiempo. Además, el primer fenotipo se asocia con un perfil típico de paciente ambulatorio, mientras que el segundo fenotipo se asocia con una percepción errónea del sueño y un perfil ansioso-rumiativo (figura 12).

Figura 12. Modelo de insomnio con base en la duración de sueño

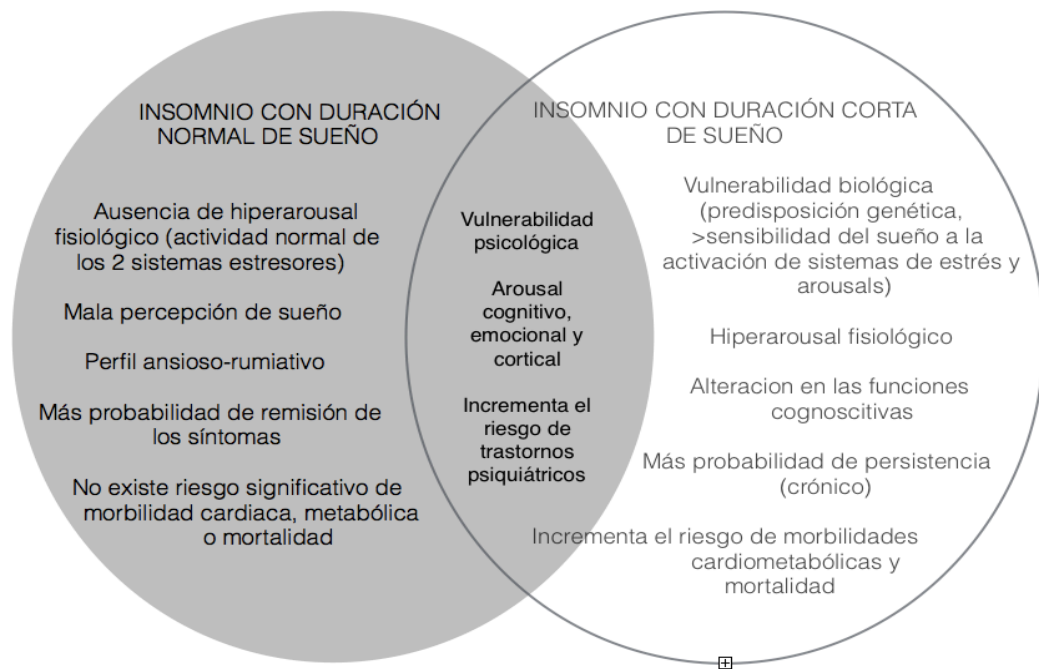


Figura 12. Modelo heurístico de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y características clínicas de los dos fenotipos de insomnio basados en la duración objetiva de sueño. Las características clínicas de los dos fenotipos se presentan en el área de superposición, mientras que sus características únicas se presentan en las áreas de cada fenotipo que no se superponen. Modificado de Vgontzas, A., Fernández-Mendoza, J., Liao, D. & Bixler, E. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Medicine*, 17, 241-254.

No se sabe con certeza si el insomnio crónico con duración corta de sueño se sobrepone al insomnio con duración normal de sueño o si estos dos fenotipos son entidades clínicas distintas. Sobre la base que compone este modelo se ha propuesto que un mal sueño y el insomnio crónico con duración normal de sueño parecen estar relacionados con fuertes raíces psicológicas. Por otro lado un mal sueño y el insomnio crónico con duración corta parece estar asociado aún más fuerte con una base biológica subyacente como la genética y la hiperactivación fisiológica.

4

COMORBILIDADES DEL INSOMNIO

*Cuando dormir se hace imposible,
la voluntad para vivir se evapora por su propia voluntad*
Louis-Ferdinand Céline

El insomnio puede ser un síntoma de otros trastornos o puede ser un trastorno primario en sí mismo (National Institutes of Health, 2005). Tanto si se trata el trastorno primario o secundario a alguna otra condición, el insomnio crónico se asocia a menudo con una amplia gama de condiciones adversas como trastornos del estado de ánimo, dificultades en funciones cognitivas (Bastien et al., 2003), trastornos cardiovasculares, etc. (Fernández-Mendoza et al., 2012). El insomnio frecuentemente se acompaña con alguna comorbilidad médica, trastorno mental y otro trastorno de sueño (tabla 3).

Tabla 3. Principales enfermedades o trastornos comórbidos con el insomnio

Enfermedad o trastorno	Autores
Depresión y ansiedad	Riemann y Voderholzer, 2003; Ohayon y Roth, 2003; Staner, 2010; Choliz, 1994
Hipertensión Arterial Sistémica, problemas cardiovasculares, gastrointestinales y urinarios	Meng, Zhen y Hui, 2013; Taylor et al, 2007; Phillips y Mannino, 2007
Diabetes, dolor crónico	Vgontzas et al., 2009; Katz y McHorney, 1998; Tang, Wright y Salkovskis (2007)
Apnea de sueño	Krakow et al., 2001

En muestras de población general las personas con insomnio crónico refieren habitualmente problemas cardiacos, hipertensión, dolor crónico, problemas gastrointestinales, urinarios y respiratorios (Katz & McHorney, 1998; Taylor et al, 2007). La relación entre el insomnio y el dolor crónico ha sido de interés especial en la práctica clínica. En un estudio realizado por Ohayon (2005) más del 40% de los insomnes referían tener al menos un problema crónico de dolor físico. Tang, Wright y Salkovskis (2007) encontraron que el 53% de pacientes con dolor crónico presentan una gravedad subjetiva de insomnio.

La relación entre el insomnio y problemas cardiovasculares ha sido más inconsistente. Los estudios realizados sugieren un riesgo significativo en pacientes con insomnio de desarrollar enfermedad coronaria OR= 1.5-3.9 (Phillips & Mannino, 2007; Bixler, Vgontzas, Lin, Vela-Bueno, & Kales, 2002). En un estudio reciente realizado por Vgontzas et al. (2009) en población general con medidas objetivas de medir el sueño se encontró que los sujetos con insomnio crónico (queja subjetiva de insomnio) presentaban un mayor riesgo de hipertensión (OR= 2.4). En este mismo estudio, cuando se agregó el criterio de duración corta de sueño (<6 horas), medida objetivamente por PSG, los sujetos con duración corta de sueño se asociaban con un alto riesgo de hipertensión (OR= 3.5-5), por el contrario los insomnes con duración normal de sueño (≥ 6 horas) no presentaban un riesgo significativo de hipertensión.

Se ha sugerido también que el insomnio crónico con duración de sueño corta está asociada con el riesgo a desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (Vgontzas, 2009). Dado los resultados de estos estudios los autores sugieren que tanto la cronicidad/gravedad como la duración objetiva de sueño en el insomnio parecen desempeñar un papel importante en la asociación entre el insomnio y la hipertensión, así como el insomnio y el desarrollo de diabetes tipo 2.

Cuando el insomnio ocurre en comorbilidad con estas condiciones y es persistente y prominente; es decir, que siga causando malestar significativo a pesar de la remisión de los síntomas de la enfermedad de base, un diagnóstico de insomnio por separado se justifica (ICSD-3). Los datos encontrados en un estudio

realizado por Nowell, et al. (1997) sugieren que los trastornos psiquiátricos representaban el factor que más contribuye para establecer un primer diagnóstico de insomnio. Los datos coinciden con los reportados en México, en un estudio realizado por Jiménez-Genchi et al., (2013) encontraron que en una población de pacientes ambulatorios el 47.6% cumplían los criterios para insomnio, siendo el diagnóstico debido a trastorno mental el más diagnosticado con 32.3%. Al examinar su asociación con la psicopatología, la relación entre el insomnio y la depresión es la más fuerte (Riemann & Voderholzer, 2003).

4.1 Insomnio y depresión

Cerca del 80-90% de los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) presentan síntomas de insomnio (Kales et al. 1976; Staner, 2010). Frecuentemente el insomnio es la queja principal por la que el paciente acude a atención médica, identificándose después un TDM comórbido (DSM-V). Baglioni et al. (2011) sugieren que el insomnio puede ser un predictor de depresión; las personas no deprimidas con insomnio tienen un riesgo dos veces mayor para desarrollar depresión en comparación con las personas que no tienen dificultades para dormir. Además, el insomnio también se ha encontrado como un síntoma residual común que persiste después del tratamiento para depresión (Breslau et al., 1996).

Pese a la fuerte asociación entre el insomnio y la depresión, diversos estudios han puesto de manifiesto que una queja primaria de insomnio crónico asociada con depresión podría diferir en términos fisiopatológicos de la depresión sin insomnio (Fernández-Mendoza, 2010). Sin embargo en la práctica clínica se ha observado que la incidencia de depresión sin insomnio es muy baja (Jiménez-Genchi, 2016). Las quejas específicas reportadas en pacientes con TDM incluyen dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos frecuentes, despertar prematuro, sueño no reparador, disminución o incremento del tiempo total de sueño y sueños perturbadores (Jiménez-Genchi, 2016).

Parámetros polisomnográficos

En el insomnio crónico con depresión los parámetros PSG fundamentalmente alterados son los referidos a la continuidad y duración del sueño (Vgontzas et al., 1994). Por otro lado en pacientes con depresión mayor tanto los parámetros de continuidad y duración del sueño No MOR como los del sueño MOR están típicamente alterados (Riemann, Berger & Voderholzer, 2001; Thase, 2006).

Las personas con depresión suelen presentar una menor cantidad de sueño de ondas lentas (N3), una menor latencia de sueño MOR y una mayor densidad de movimientos oculares rápidos (Riemann, Berger & Voderholzer, 2001). Además, en el insomnio crónico la secreción de cortisol está relacionada con índices de alteración objetiva del sueño como el tiempo total de vigilia o el porcentaje de fase 1 del sueño No MOR (Vgontzas et al., 2001); mientras que en la depresión la hipercortisolemia se relaciona con variables del sueño MOR (Chrousos & Gold, 1992).

Por otro lado, el grado de ajuste, malestar o alteración psicológica en el insomnio correlaciona con la alteración objetiva del sueño (Kales et al., 1984), mientras que en la depresión sin insomnio existe una disociación entre la profundidad de la depresión y las alteraciones objetivas de sueño (Thase, 2006). Finalmente, mientras que la privación total y aguda de sueño no tiene un efecto beneficioso sobre el estado de ánimo en los insomnes con depresión, ésta produce una mejoría del estado de ánimo en las personas con depresión sin insomnio (Adrien, 2002). En este sentido, el insomnio con depresión y la depresión por sí sola parecen ser dos entidades distintas, necesitándose más estudios que ayuden a entender la compleja relación entre el insomnio y la depresión.

4.1.2 Modelos fisiopatológicos

Saber que un trastorno ocurre en comorbilidad con otro proporciona alguna pista para identificar los factores de riesgo que tienen en común y posibles factores de riesgo causales. Un trastorno puede producir directamente al otro (causalidad directa) o indirectamente aumenta el riesgo del otro trastorno (causalidad indirecta). La causalidad directa o indirecta implica una comorbilidad secuencial, es decir, que existe una relación temporal entre las dos condiciones comórbidas. Como se mencionó anteriormente existen estudios que describen la relación entre insomnio y depresión identificando la sintomatología correspondiente; en este sentido, se han propuesto 3 teorías fisiopatológicas que explican esta relación.

Hiperalertamiento

Los estudios de neuroimagen con Tomografía por Emisión de Fotones (PET) durante sueño no MOR, indican una mayor actividad de los mecanismos de promoción de la vigilia tanto en insomnes como en depresión mayor, también conocido como hiperalertamiento (Staner, 2010). En pacientes con insomnio crónico existe un aumento del nivel de activación justo antes de ir a dormir y que es incompatible con la iniciación del sueño. Esta activación ocurre como una reacción al estrés (actuando solo o en combinación de factores predisponentes) y perpetuado a través de esquemas cognitivos e ideas irracionales (Perlis et al., 2005). En consecuencia los hallazgos en pacientes insomnes indican un aumento de la actividad metabólica, variabilidad de la frecuencia cardíaca y aumento de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) dando como consecuencia la hiperactivación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) (Perlis et al., 2005).

Se ha propuesto un mecanismo fisiopatológico similar en la depresión mayor, debido al funcionamiento cognitivo maladaptativo, se mantiene una reacción de hiperactivación a pesar de la eliminación de la situación estresante (Beck, 2008). De este modo, estas respuestas de excitación implican al eje HHA, locus coeruleus y al sistema nervioso autónomo (Müller & Wurst, 2004). Otros argumentos que

fundamentan esta teoría es que la hiperactivación HHA tanto en insomnio como en depresión mayor se relaciona con anomalías en la continuidad de sueño y déficit en el sueño de ondas lentas en ambos trastornos (Staner et al., 2003; Vgontzas et al., 2001).

Desregulación homeostática

Otro mecanismo fisiopatológico común que podría subyacer a las alteraciones de la continuidad del sueño en el insomnio crónico y la depresión mayor es una desregulación del proceso homeostático del sueño. Por un lado se ha encontrado que los pacientes con insomnio no tienen un rebote de SOL a pesar de su deuda crónica de sueño; además, se ha encontrado una disminución significativa de la potencia delta (Pigeon & Perlis, 2006). En pacientes deprimidos se ha propuesto una hipótesis comparable conocida como la teoría de deficiencia del proceso S, que tiene en cuenta las perturbaciones características del EEG durante el sueño. Los aportes más convincentes provienen de estudios espectrales del primer periodo de sueño no MOR que muestran una disminución de actividad delta en pacientes deprimidos (Staner et al., 2003).

Los datos preliminares sugieren que la homeostasis del sueño podría estar desregulada en el insomnio y depresión debido a la alteración en la transmisión adenosinérgica. La adenosina ha sido implicada en la homeostasis del sueño porque inhibe las estructuras promotoras del despertar y activa las estructuras promotoras del sueño; mientras que su concentración aumenta con la vigilia extendida y se normaliza lentamente durante el sueño. Recientemente se ha demostrado que una varianza genética de la adenosina en el receptor A2A, se asocia con la sensibilidad individual a la cafeína y determina cuán estrechamente el cambio inducido por la cafeína en el EEG durante sueño se parece a las alteraciones observadas en pacientes con insomnio. (Reitey et al., 2007). Curiosamente, el polimorfismo A2A se ha asociado con la susceptibilidad al trastorno de pánico y con la respuesta ansiogénica a la cafeína en voluntarios sanos (Alsene et al., 2003). En la depresión mayor, algunas evidencias sugieren un déficit en la transmisión adenosinérgica (Berk et al., 2001); además se sugiere que la adenosina podría estar implicada en la

regulación del estado de ánimo y por lo tanto, en los efectos antidepresivos de la privación de sueño (Kaster et al., 2004).

Desinhibición de sueño MOR

Se ha demostrado que la administración de fármacos potenciadores colinérgicos induce signos más fuertes de desinhibición del sueño MOR en pacientes deprimidos en comparación con sujetos control (Staner, 2010). La hiperactivación prolongada podría conducir a la desinhibición de SMOR a través de la hipersecreción de CRH ya que la CRH inhibe las neuronas 5-HT del rafé dorsal. Más específicamente, se ha demostrado que la CRH suprime el gen del receptor 5-HT1a, un receptor que desempeña un papel clave en la propensión al sueño MOR. Los resultados de la administración de un antagonista del receptor 1 de CRH refuerza la idea de que la desinhibición del sueño MOR en la depresión mayor está mediada por una hiperactividad del sistema de CRH (Zobel et al., 2000).

Dado que los estudios sugieren que la susceptibilidad genética a la depresión ante el estrés podría implicar una respuesta anormal del eje HHA se puede especular que solo los sujetos con esta susceptibilidad genética desarrollarían índices de desinhibición de SMOR. Este mecanismo fisiopatológico podría explicar la comorbilidad secuencial del insomnio y la depresión (el insomnio precede a la depresión) y la relación causal entre los dos trastornos (el insomnio causa depresión) porque el insomnio por sí mismo refuerza el estado de hiperexcitación provocado por factores de riesgo ambientales como el estrés.

4.2 Alteraciones cognoscitivas

Una de las alteraciones que causan mayor discapacidad tanto en los pacientes con insomnio crónico como en los que presentan TDM son las alteraciones cognoscitivas: problemas de memoria, concentración, velocidad de procesamiento, etc. Existe una variedad de funciones cognoscitivas asociadas con sueño, mismas que se ven alteradas incluso con una sola noche de privación de sueño. Sin embargo, dada la alta prevalencia de insomnio y depresión mayor, estas

alteraciones cognoscitivas pueden verse sesgadas a la sintomatología propia de cada trastorno. Tanto la depresión como el insomnio conllevan por sí mismos una variedad de alteraciones cognoscitivas que impactan directamente la calidad de vida de quien las padece. Hasta el momento no se ha esclarecido y dado información suficiente que demuestre la contribución de cada trastorno en las repercusiones cognoscitivas en este grupo de pacientes.

Funciones cognoscitivas en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor

Las alteraciones cognoscitivas derivadas de trastornos depresivos constituyen una característica central en estos pacientes. Las investigaciones en este ámbito se han multiplicado en los últimos años. A pesar de las dificultades en la evaluación neuropsicológica, la variabilidad de las medidas de evaluación utilizadas y control de variables como la medicación, la revisión de diferentes meta análisis concuerdan en algunas alteraciones cognoscitivas afectadas. Estas alteraciones están asociadas a problemas de memoria de trabajo, memoria visuo-espacial, velocidad psicomotora y fluidez verbal (Porter et al., 2007; Douglas & Porter, 2009; Roca et al., 2015; Fortier-Brochu et al., 2011). Parte de estas alteraciones cognoscitivas en pacientes con TDM están explicadas por atrofas estructurales en el hipocampo en estudios con neuroimagen (Mc Kinnon et al., 2009).

Se ha reportado que los pacientes en fase de remisión presentan una mejoría en algunos ámbitos aunque sin alcanzar los niveles de rendimiento de los controles sanos (Douglas & Porter, 2009). En este sentido, algunas funciones cognoscitivas no desaparecen a pesar de la respuesta clínica al tratamiento (Jaeger, 2006). Además, que el tratamiento por sí mismo, particularmente el uso de medicamentos antidepresivos, puede jugar un papel importante al evaluar funciones cognoscitivas (Roca et al., 2015).

Funciones cognoscitivas en pacientes con insomnio

El estudio de las funciones cognoscitivas en pacientes con insomnio se ha basado tradicionalmente en la observación clínica que los pacientes refieren: atención, concentración y memoria (Alpin et al., 2000; Riedel & Lichstein, 2000). Sin embargo, los resultados de estudios neuropsicológicos objetivos no han demostrado consistentemente que haya alteraciones significativas o específicas en pacientes con insomnio crónico; aunque se han formulado diversas hipótesis para explicar las contradicciones de dichos resultados. Parte de la limitación es referida a la inconsistencia metodológica, sesgos debido a la percepción subjetiva de sueño y la exacerbación de las repercusiones diurnas. En este sentido, la queja subjetiva de insomnio se acompaña incluso con una disminución de la capacidad para realizar las tareas y actividades en la vida cotidiana (Roth & Roehrs, 2003).

En un estudio realizado por Orff et al. (2007) compararon las diferencias que tiene una evaluación objetiva del insomnio con polisomnografía (PSG) y una evaluación subjetiva del insomnio sobre la repercusión en el rendimiento cognitivo. Los resultados sugieren que los pacientes con insomnio refieren su sueño peor de lo registrado en PSG; magnifican sus síntomas respecto a una medición objetiva. La alteración de sueño objetiva dista mucho de los reportes subjetivos y reportan más déficits diurnos de los encontrados por medidas objetivas. No encontraron diferencias significativas en las funciones cognoscitivas, sugiriendo que estos resultados se pueden asociar con la percepción de sueño alterada.

La falta de evidencia consistente ha llevado a algunos a cuestionar la existencia de deterioro cognitivo en pacientes con insomnio (Riedel & Lichstein, 2000) y a atribuir las quejas durante el día a otros mecanismos como la excesiva atención o pensamientos hacia las consecuencias esperadas de la falta de sueño (Harvey, 2002). Lo que hace pensar que las preocupaciones y creencias irracionales juegan un papel importante en la expresión de los síntomas. Ya que se ha reportado

que incluso una ligera privación de sueño tiene un efecto en la alteración cognoscitiva del día siguiente (Bonnet, 2015).

4.2.1 Privación de sueño y funciones cognoscitivas

A lo largo del estudio del sueño y al avance de las investigaciones científicas, este estado fisiológico ha sido asociado a una variedad de funciones que debe cumplir para el bienestar físico y mental del ser humano. Estas funciones incluyen la remoción de productos neurotóxicos, termorregulación, plasticidad neuronal, regulación hormonal, reforzamiento inmune, glucogénesis y por su puesto las funciones cognoscitivas (Krueger et al., 2016). Ante la privación de sueño, se provoca una alteración de las funciones que debe cumplir y esto conlleva una serie de cambios neurológicos, autonómicos, bioquímicos y clínicos que impactan la salud y funcionamiento del organismo.

Diversos estudios han concluido en que incluso una ligera privación de sueño tiene un impacto tanto en la realización de tareas simples como la ejecución de tareas cognoscitivas complejas (Bonnet, 2015). Algunas repercusiones son incluso comparadas a las que se provocan con la ingesta de Alcohol. Para conocer a profundidad la relación del sueño y las funciones cognoscitivas se ha examinado en diferentes estudios que es lo que sucede cuando se priva a una persona de sueño. En este sentido se ha sugerido que mientras el sueño MOR participa en la consolidación de aprendizaje implícito (o procedimental), el sueño No MOR participa en la consolidación de aprendizaje explícito (o declarativo) (Born & Wagner, 2007).

En una revisión de estudios Bonnet y Arand (2003) han concluido que en los seres humanos existe una relación lineal entre el grado de privación de sueño y el grado de somnolencia diurna. Que la privación de sueño disminuye el nivel de alerta y afecta al estado de ánimo, así como al rendimiento cognitivo. Que la privación parcial crónica de sueño tiene efectos más negativos que la privación total de sueño y que la privación selectiva de sueño MOR perjudica, en particular, el aprendizaje y

la memoria. Además se ha sugerido que los husos de sueño de la etapa 2 (N2), más que la cantidad o duración de sueño *per se*, podrían estar directamente implicadas en la conversión de la información recientemente aprendida en memorias estables (Born & Wagner, 2007).

La privación de sueño en sujetos normales provoca irritabilidad, somnolencia y un aumento en los errores en tareas cognitivas. Los estudios que han examinado los efectos de la privación de sueño en el rendimiento cognitivo han encontrado que las funciones cognoscitivas más afectadas son la velocidad de procesamiento, la atención ejecutiva, memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Bonnet, 2015).

Por otro lado, algunos autores han sugerido que las tareas cognitivas más afectadas por la privación de sueño son las que implican a la corteza prefrontal (Harrison et al., 2000). Jones y Harrison (2001) han sugerido que la disminución del rendimiento cognitivo que produce la privación de sueño se debería al hecho de que ésta disminuye el metabolismo cerebral, especialmente en los lóbulos frontales. En estudios de neuroimagen realizados con sujetos sanos sometidos a 24 horas de privación de sueño se ha observado un descenso global de la actividad cerebral, tanto en regiones corticales como subcorticales, más pronunciado en el tálamo, la corteza prefrontal y parietal posterior (Dang-Vu et al, 2007; Walker, 2008).

En este sentido, la disminución de la actividad cerebral, y consecuentemente del rendimiento cognitivo, tras la privación de sueño se suele atribuir a un menor nivel de activación de los circuitos talamocorticales implicados en los procesos de atención y funciones ejecutivas (Harrison et al, 2000). Sin embargo, ha sido difícil establecer hasta qué punto las alteraciones cognitivas observadas tras privación de sueño no son consecuencia directa del nivel de somnolencia.

4.2.2 Insomnio crónico y funciones cognitivas

Como se mencionó anteriormente, a pesar de que lo habitual en la práctica clínica es que los pacientes con insomnio crónico se quejen de alteraciones cognitivas, existe una inconsistencia en la cantidad de estudios publicados de acuerdo a la afectación objetiva de estas alteraciones. Se ha visto también que estos datos pueden deberse a las inconsistencias metodológicas, heterogeneidad de las muestras, control de fármacos, la percepción subjetiva de sueño, a la utilización de pruebas no adecuadas y a las creencias y actitudes disfuncionales acerca del sueño (Morin, 1993; Roca et al., 2015; Harvey, 2002).

En un estudio realizado por Bastien et al. (2003) encontraron que el insomnio crónico está relacionado a una disminución en el rendimiento cognitivo en tareas de memoria, atención, concentración y funciones ejecutivas, comparado con durmientes normales. Nebes et al. (2009) realizaron un estudio longitudinal en adultos mayores en donde sus resultados sugieren que una mala calidad de sueño predice un pobre rendimiento cognitivo. Las tareas de memoria de trabajo, inteligencia y solución de problemas fueron significativamente menores que los buenos durmientes; además, un sueño pobre se asoció a un incremento de síntomas depresivos.

En un meta-análisis realizado por Fortier-Brochu et al. (2011) encontraron que las alteraciones cognitivas presentes en la mayoría de los estudios incluyen la memoria de trabajo, solución de problemas, atención selectiva y varios aspectos de las funciones ejecutivas. En la figura 13 se presenta la revisión de estos 24 estudios, su tamaño del efecto promedio para la evaluación de cada función cognoscitiva y su intervalo de confianza.

Figura 13.

Tamaño del efecto promedio e intervalos de confianza por función cognoscitiva evaluada

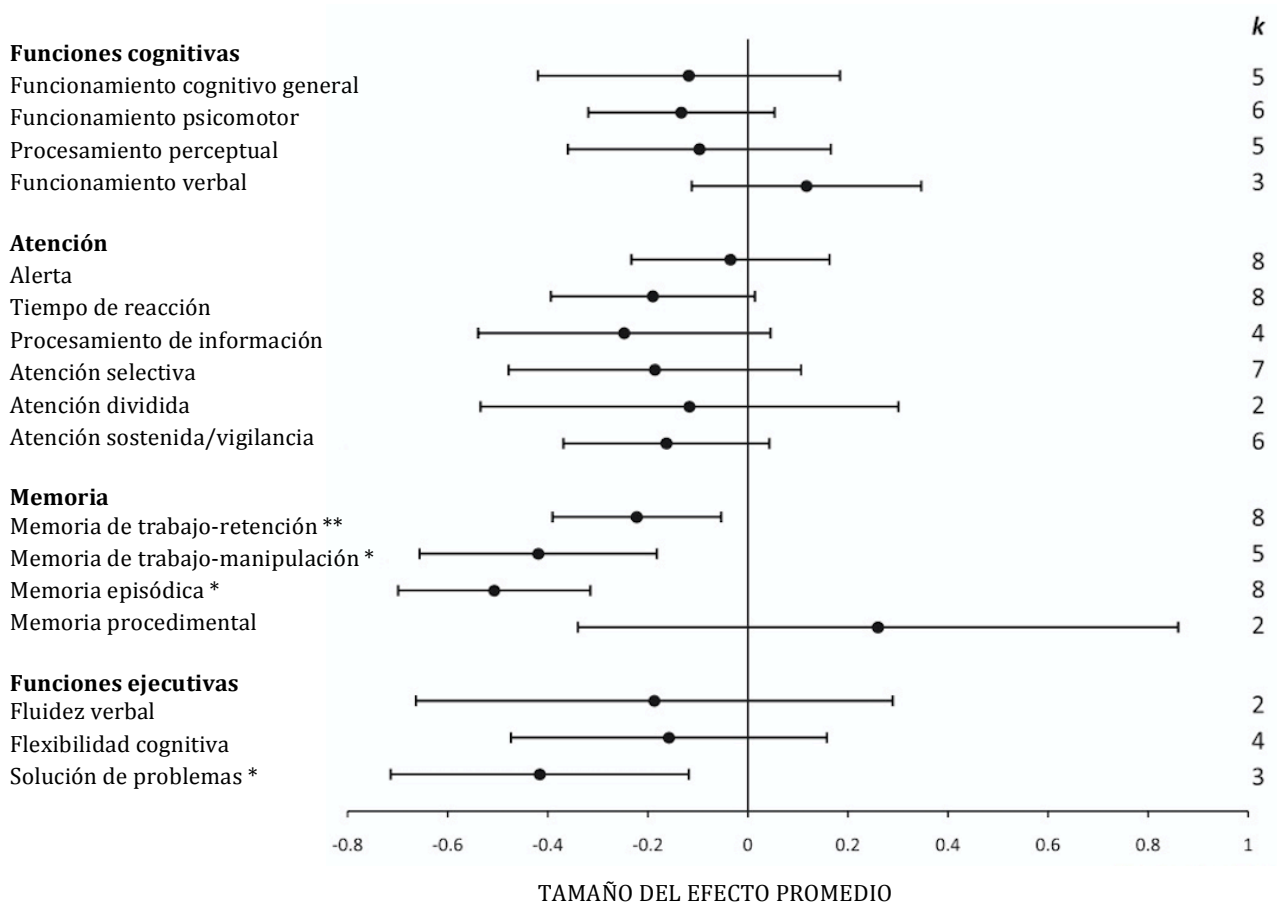


Figura 13. Tamaño del efecto promedio e intervalos de confianza al 95% por área cognitiva evaluada. Nota: k= número del tamaño del efecto disponible. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$. Adaptado de Fortier-Brochu, E., Beaulieu, S., Ivers, H. & Morin, C. (2011). Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 1-12.

Los resultados de este meta-análisis muestran un peor desempeño en pacientes con insomnio en memoria de trabajo, memoria episódica y solución de problemas. Los individuos con insomnio también tuvieron un peor desempeño en el tiempo de reacción, procesamiento de información y atención selectiva, aunque estos resultados no fueron significativamente distintos. El análisis pone énfasis en la utilización de muestras más categorizadas, pruebas más sensibles y el posible sesgo de alguna enfermedad comórbida como ansiedad o depresión.

Los resultados de los diferentes estudios revisados sugieren una alteración prefrontal en pacientes con insomnio crónico, misma que altera las funciones cognoscitivas asociadas a esta área cortical. La corteza prefrontal también está asociada a déficits funcionales/estructurales registrados en estudios de neuroimagen en pacientes con insomnio crónico; como un volumen orbitofrontal reducido (Altena et al., 2010), hipometabolismo de la corteza prefrontal durante la vigilia (Nofzinger et al., 2004) y una hipoactivación en áreas prefrontales y mediales en tareas ejecutivas típicas (Altena et al., 2008). En este sentido, las alteraciones en la función de la corteza prefrontal también se han asociado a alteraciones del sueño que caracterizan al insomnio. Las lesiones focales en áreas dorsomediales prefrontales son asociadas a la aparición de síntomas de insomnio de moderado a severo (Koenigs et al., 2010) y una reducción en el volumen orbitofrontal se ha asociado a un aumento de la severidad de los síntomas de insomnio (Altena et al., 2010).

Estudios más recientes han propuesto que el insomnio crónico que además tienen una duración corta de sueño (<6 horas) es el fenotipo más grave de esta enfermedad, asociado a un hiperalertamiento fisiológico y a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Vgontzas et al., 2013). Algunos modelos teóricos ya se han descrito y explicado anteriormente (Vgontzas et al., 2013). Así, la importancia de una medición objetiva del sueño resulta importante sobre todo al relacionar al insomnio con alguna comorbilidad, principalmente TDM. En este sentido, se ha propuesto que es el insomnio crónico y la duración objetiva de sueño y no la depresión per se, es la que más contribuye a las alteraciones cognoscitivas en este tipo de pacientes.

En un estudio realizado por Shekleton et al., (2014) encontraron diferencias significativas entre pacientes con insomnio y controles sanos en pruebas que evalúan memoria de trabajo y atención dividida; sin embargo, sus resultados se pierden al dividir a la muestra de insomnes entre los que duermen <6 horas y ≥6 horas, en esta agrupación de la muestra solo los pacientes con duración corta de

sueño muestran diferencias significativas respecto a los controles, mientras el grupo de duración normal de sueño (≥ 6 horas) no presentó diferencias significativas.

En un estudio realizado por Fernández-Mendoza et al., (2010) en 1741 participantes compararon 4 grupos: insomnes con una duración normal de sueño (≥ 6 hrs) medido por PSG, insomnes con una duración corta de sueño (< 6 horas) y dos grupos controles: aquellos con duración normal de sueño (≥ 6 hrs) y controles con < 6 horas de sueño, es decir, estos participantes no reportaron síntomas de insomnio. En sus resultados, solo los insomnes con duración corta de sueño mostraron diferencias significativas de un peor rendimiento cognitivo en pruebas que miden la velocidad de procesamiento, atención, memoria visual y fluidez verbal.

En resumen, las personas con insomnio presentan quejas cognitivas que aún no se comprenden. Los hallazgos previos sugieren déficits leves a moderados en un número limitado de áreas de funcionamiento cognitivo, pero pueden existir diferencias individuales entre el grupo heterogéneo de personas con insomnio. La importancia clínica de estas alteraciones y sus correlatos sigue estando poco documentada (Fortier-Brochu et al., 2011). Es probable que una mejor comprensión de estos síntomas y sus mecanismos conduzca a un mejor conocimiento de los efectos del insomnio en el cerebro y a estrategias de intervención mejoradas que se ajusten mejor a la amplia gama de síntomas informados por individuos con insomnio. En este sentido, dado la alta prevalencia de depresión e insomnio y el impacto que puede tener la duración de sueño en este grupo de pacientes. El objetivo de esta investigación es comparar las funciones cognitivas entre pacientes con insomnio que duermen < 6 horas y aquellos que duermen ≥ 6 horas, diagnosticados con depresión mayor. Conocer si representa un problema real debería derivar en una intervención neuropsicológica en este grupo de pacientes para mejorar su calidad de vida y el retorno a sus actividades cotidianas.

MÉTODO

Planteamiento del problema

El insomnio es el trastorno de sueño más prevalente tanto en la población general (30%-36%) como en la médica; más del 50% de los pacientes presentan síntomas de insomnio (Sarrais & Manglano, 2007; Delgado & Hernández, 2015). Tanto si se trata el trastorno primario o secundario a alguna otra condición, el insomnio crónico se asocia con una amplia gama de condiciones adversas como trastornos del estado de ánimo (Choliz, 1994), alteraciones cognoscitivas (Bastien et al., 2003), trastornos cardiovasculares, pulmonares y gastrointestinales (Fernández-Mendoza et al., 2012). Ha sido reconocido como un problema de salud pública asociado a un alto costo personal y social (National Institutes of Health, 2005; Léger & Bayon, 2010).

El insomnio presenta una etiología multifactorial entre ellos: la predisposición genética, personalidad, condición médica (fibromialgia, VIH, HAS), enfermedades mentales (depresión y ansiedad), tratamientos farmacológicos (antirretrovirales, psicotrópicos, antihipertensivos) y factores psicológicos como las preocupaciones y creencias irracionales acerca del sueño (Morin, 1994; Harvey, 2002). Al examinar su asociación con la psicopatología, la relación entre el insomnio y la depresión es la más fuerte (Riemann & Voderholzer, 2003). Se sabe que cerca del 90% de los pacientes con trastorno depresivo mayor también presentan un trastorno de insomnio crónico (Jiménez-Genchi, 2016). Sabiendo también que la depresión es el trastorno mental más prevalente en la población (6.4%) y el de mayor nivel de discapacidad (Heinze & Camacho, 2010).

Una de las alteraciones que causan mayor discapacidad en los pacientes con depresión mayor e insomnio son las alteraciones cognoscitivas. Cerca del 43%-53% de los pacientes que acuden a consulta refieren problemas para recordar cosas, falta de concentración y pensamientos y/o juicios confusos (Orff et al., 2007). Estas repercusiones diurnas son frecuentes en este grupo de pacientes e impactan

negativamente su calidad de vida. Sin embargo, estas alteraciones no han sido corroboradas o los resultados son contradictorios al realizar una evaluación objetiva. La limitación principal de algunos estudios realizados son la diversidad en las muestras, el diagnóstico y control de comorbilidades y la sensibilidad de las pruebas utilizadas. Considerar a todas las personas con insomnio como una muestra homogénea respecto a la sintomatología diurna o el funcionamiento cognitivo puede ser engañoso y contribuir a enmascarar las deficiencias existentes para un subgrupo de individuos. En este sentido, dado la alta prevalencia de insomnio y depresión, es pertinente realizar la evaluación de las repercusiones que presentan este grupo de pacientes.

Por otro lado, estudios recientes sugieren que el insomnio crónico asociado con una duración corta de sueño (<6 horas) se asocia con un mayor déficit cognitivo que aquellos que tienen una duración normal de sueño (≥ 6 horas) (Fernandez-Mendoza et al., 2010). Siendo el insomnio con duración corta de sueño catalogado como el fenotipo más severo (Vgontzas et al., 2013). La alta comorbilidad y prevalencia entre depresión e insomnio resalta la importancia de conocer si la duración del tiempo total de sueño nocturno tiene un impacto per se en las funciones cognoscitivas. Pese a la información previa existen datos inconsistentes en la existencia o no de repercusiones cognoscitivas, especialmente en el subgrupo de insomnes que tienen depresión mayor.

En este contexto, el objetivo de esta investigación es comparar las funciones cognoscitivas entre pacientes con insomnio que duermen <6 horas y aquellos que duermen ≥ 6 horas, diagnosticados con depresión mayor. Conocer si representa un problema real debería derivar en una intervención neuropsicológica en este grupo de pacientes para mejorar su calidad de vida y el retorno a sus actividades cotidianas. Así como fundamentar la importancia del diagnóstico de insomnio y depresión en el mismo paciente y realizar tratamientos individualizados.

Pregunta de investigación

- ¿Cuál es el impacto de la duración del periodo de sueño en las funciones cognitivas entre pacientes con insomnio que duermen <6 horas y ≥6 horas diagnosticados con depresión mayor?

Objetivo general:

- Comparar las funciones cognitivas entre pacientes con insomnio que duermen <6 horas y ≥6 horas diagnosticados con depresión mayor.

Objetivos específicos:

- Determinar si existe relación entre el tiempo total de sueño y las funciones cognitivas en pacientes con depresión mayor e insomnio
- Determinar si existe relación entre la gravedad del insomnio, la gravedad de la depresión y las alteraciones cognitivas entre los pacientes que duermen <6 horas y los que duermen ≥6 horas.
- Valorar cuantitativa y cualitativamente las pruebas en que los pacientes que presenten alteraciones cognitivas

Hipótesis de trabajo

- Los pacientes con depresión mayor e insomnio que duermen <6 horas tienen un peor desempeño en las funciones cognitivas
- A menor tiempo total de sueño de sueño mayor será la alteraciones de las funciones cognitivas en pacientes con insomnio, independientemente de la severidad de la depresión
- A mayor severidad del insomnio hay mayor alteración en las funciones cognitivas independientemente de la gravedad de la depresión.

Hipótesis estadísticas

Ho:

- No existen diferencias estadísticas significativas en las funciones cognitivas entre los pacientes con DM e insomnio con <6 horas de sueño y > 6 horas de sueño.
- No existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo total de sueño y las alteraciones cognitivas en pacientes con insomnio, independientemente de la depresión.
- No existe relación estadísticamente significativa entre la gravedad del insomnio y las alteraciones cognitivas en los pacientes que duermen <6 horas independientemente de la gravedad de la depresión.

Ha:

- Existen diferencias estadísticas significativas en las funciones cognitivas entre los pacientes con DM e insomnio con <6 horas de sueño y ≥ 6 horas de sueño
- Existe relación estadísticamente significativa entre el tiempo total de sueño y las alteraciones cognitivas en pacientes con insomnio, independientemente de la depresión
- Existe relación estadísticamente significativa entre la gravedad del insomnio y las alteraciones cognitivas en los pacientes que duermen <6 horas independientemente de la gravedad de la depresión.

Tipo de estudio: no experimental

Diseño: Transversal, de una sola muestra (Sampieri, Fernández & Baptista, 2010).

Tipo de muestreo: no probabilístico, por conveniencia

Tamaño de la muestra: 13 participantes

Participantes:

Pacientes diagnosticados con Trastorno de Depresión Mayor e insomnio, incidentes, mayores de 18 años de 26 a 59 años (M=39.92, DE=13.7), sin abuso de sustancias, que sean de nuevo ingreso y acudan a la preconsulta al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM) y quienes fueron referidos a la clínica de sueño (ver figura 14).

Criterios de inclusión:

- Que hayan aceptado participar en el estudio y que hayan dado su consentimiento informado
- Pacientes incidentes diagnosticados con trastorno de depresión mayor e insomnio
- Hombres y mujeres mayores de 18 años
- Que sepan leer y escribir
- Pacientes que hayan completado un diario de sueño por 7 días y una evaluación de tamizaje de trastornos del dormir
- Pacientes que complete la valoración neuropsicológica a través de la batería de pruebas aplicada
- No estar bajo tratamiento farmacológico para algún otro trastorno psiquiátrico

Criterios de exclusión:

- Que presente Trastorno por Abuso de Sustancias
- Consumo de cafeína >300 mg/día y alcohol >10 gr/día
- Que presenten otro trastorno psiquiátrico diferente a depresión mayor como esquizofrenia, TOC
- Estar embarazada
- Cambio de residencia que no sea posible su localización

- Que el trastorno de insomnio y/o depresión mayor sea severo y no pueda posponerse el tratamiento farmacológico
- Pacientes con conductas suicidas

Criterios de eliminación

- Que abandonen el estudio antes de concluirlo

Figura 14.

Diagrama de la selección e inclusión de participantes



Figura 14. Flujo de pacientes que fueron enviados para la realización del estudio dentro del INPRFM y la muestra final incluida

Instrumentos

Evaluación psiquiátrica

Mini entrevista neuropsiquiátrica: es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-V y la CIE-10. Los resultados de estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta y puede ser administrada en un período de tiempo breve (promedio de $18,7 \pm 11,6$ minutos) Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más intenso.

Inventario rápido de sintomatología depresiva (IQDS-SR): es un cuestionario autoaplicable que evalúa los nueve dominios de síntomas de diagnóstico utilizados para caracterizar un episodio depresivo mayor. Se compone de 16 reactivos con un puntaje total que varía de 0 a 27, en donde un puntaje <5 sugiere la ausencia de depresión, 6-10 un trastorno leve, 11-15 moderado y >16 un trastorno de depresión mayor severo.

Evaluación para sueño

Se aplicaron una serie de instrumentos de tamizaje y entrevista clínica para establecer el diagnóstico de insomnio en el paciente, así como descartar la probabilidad de algún otro trastorno de sueño diferente de insomnio.

Entrevista estructurada para sueño: entrevista clínica basada en los criterios de la Clasificación Internacional de Trastornos del sueño (ICSD-3, 2014) aplicada por un especialista en medicina del sueño.

Índice de gravedad del insomnio (ISI): Se trata de un instrumento breve autoaplicable que mide la percepción del paciente sobre su insomnio. Se enfoca en

los síntomas subjetivos y las consecuencias del insomnio, así como en el grado de preocupación o angustia causadas por estas dificultades. Está compuesto por 7 reactivos con un rango de respuesta de 0 a 4, el puntaje total varía de 0 a 28. Con un punto de corte <8 indica la ausencia de insomnio, 8-14 leve y ≥ 15 un insomnio de moderado a severo. Un puntaje más alto sugiere un insomnio más severo.

Diarios de sueño: Es un instrumento usado por una persona para registrar la duración de su sueño nocturno así como diferentes patrones relacionados a este. Estos parámetros incluyen: tiempo total de sueño (TTS), Latencia a sueño (LS), tiempo en cama (TC), Eficiencia de sueño y número de despertares. Se utiliza para conocer la calidad de sueño, los horarios de sueño y diferentes aspectos relacionados, durante varios días consecutivos (ICSD-3, 2014).

Cuestionario de Berlín: El cuestionario de Berlín es un instrumento que identifica a los sujetos con mayor riesgo de padecer SAOS. Está basado en la identificación de los factores de riesgo más importantes para poder predecir la presencia de SAOS. Se compone de 15 preguntas divididas en 5 secciones: la presencia del ronquido, la somnolencia diurna, la fatiga, la presencia de obesidad y presencia de hipertensión arterial. Dos o más secciones marcadas indican que existe riesgo de padecer SAOS.

SACS: el cuestionario de puntuación clínica para el riesgo de apnea de sueño (SACS, por sus siglas en inglés), es una importante herramienta de tamizaje que evalúa el riesgo de padecer apnea de sueño (SAOS). Esta basado en la detección de ronquidos, episodios de apnea, circunferencia del cuello e hipertensión arterial sistémica observados en una persona. Una puntuación total <43 indica una nula o muy baja probabilidad de SAOS, 43-48 sugiere una probabilidad moderada y >48 sugiere un alto riesgo de padecer SAOS.

Instrumentos para la evaluación de Funciones Cognoscitivas

Se aplicó una batería de pruebas para evaluar cuatro áreas generales: memoria, atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (tabla 4)

Tabla 4. Batería de pruebas neuropsicológicas

Función	Pruebas utilizadas	Descripción
Memoria	Lista de palabras	Esta prueba fue adaptada y estandarizada en población mexicana por Ostrosky-Solís et al. (1998). Consiste en la presentación de doce palabras (animales, frutas y partes del cuerpo) en tres ensayos para evaluar la curva de memoria, en cada ensayo se le pide al sujeto que diga todas las que recuerde. Posteriormente, pasados 20 minutos se le pide al sujeto que diga todas las palabras que recuerde de la lista que memorizó anteriormente. La puntuación total puede variar de 0 a 12.
	Figura de Rey	Esta prueba fue desarrollada por André Rey en 1942. La prueba consiste en copiar y después reproducir de memoria un dibujo geométrico complejo, con el propósito de investigar la organización y la memoria visual. Se ha utilizado en la evaluación neuropsicológica como instrumento de medición sensible de las habilidades viso-espaciales y construccionales, de organización perceptual y de la memoria visual. Fue validada para población mexicana con una confiabilidad de $\alpha = 0.828$ para la copia y $\alpha = 0.783$ para la memoria (Cortés, Galindo & Salvador, 1996).
	Números y letras (WAIS)	Esta prueba forma parte de la escala de inteligencia para adultos (WAIS-IV) enfocada en la evaluación de la memoria de trabajo. Consiste en la presentación oral de una serie de números y letras mezclados. Después se deben repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Evalúa atención, concentración y memoria de trabajo.
Atención	Dígitos (WAIS)	Esta prueba forma parte de la escala de inteligencia para adultos (WAIS-IV) y está dividida en 2 pruebas. Dígitos directos: consiste en repetir una serie de dígitos que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentaron. Dígitos inversos: Se presentan también una serie de dígitos y el sujeto tiene que repetir de menor a mayor los números leídos por el examinador. Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, memoria auditiva inmediata y memoria de trabajo.
	Test D2	Elaborado por Brickenkamp y Zillmer en 1981, mide la capacidad de atención sostenida y selectiva. Ofrece una medida concisa de la velocidad de procesamiento, la atención selectiva y la

Velocidad de procesamiento

concentración mental, mediante una tarea que consistente en realizar una búsqueda selectiva de estímulos relevantes. Una buena concentración requiere un funcionamiento adecuado de la motivación y del control de la atención.

Trail Making Test

Es una prueba neuropsicológica creada por Partington en 1958 que evalúa habilidades visuoperceptuales, memoria de trabajo, atención sostenida y dividida y habilidades de control ejecutivo

Stroop

Esta prueba fue desarrollada originalmente por Stroop (1935), la versión que se utilizó forma parte de la prueba de evaluación neuropsicológica (Ostrosky-Solís et al., 1998). Se compone de 3 partes cuya finalidad es la evaluación de la capacidad del sujeto para inhibir una respuesta automática y para seleccionar una respuesta con base en un criterio adecuado.

5 Dígitos

Desarrollada por Sedó (2007), el objetivo de esta prueba es describir la velocidad y la eficiencia del procesamiento cognitivo, atención sostenida, automatización y flexibilidad cognitiva.

Funciones ejecutivas

Torre de Londres

La torre de Londres (TL) es una prueba neuropsicológica desarrollada por Shallice (1982) para identificar el deterioro de los procesos de planificación asociados con disfunciones del lóbulo frontal. Fue validada para población mexicana adulta por Ramos et al. (2013) con un α 0.794, utilizada para evaluar: planificación, resolución de problemas, atención sostenida y flexibilidad cognitiva.

Wisconsin cards (WCST)

La prueba fue desarrollada por Heaton et al. (2001) con una confiabilidad de $\alpha = 0.82$. Es una prueba diseñada para medir funciones ejecutivas, particularmente la flexibilidad de pensamiento, habilidades de razonamiento abstracto y el desarrollo y mantenimiento de estrategias para lograr un objetivo.

Variables

Independientes:

- Duración del periodo de sueño
- Insomnio
- Depresión mayor

Dependientes:

- Funciones cognoscitivas

Definición conceptual

Variables independientes

Duración del periodo de sueño: se define como el momento en el que ocurre el dormir de una persona sana dentro de su ciclo circadiano. En el ser humano esto ocurre durante la noche en donde el tiempo circadiano interno promueve la liberación de melatonina y el sueño y las funciones asociadas a este aparecen (Academia Americana de Medicina del Sueño, 2014).

Insomnio: se define como la dificultad persistente para iniciar o mantener el sueño, así como despertar antes de lo deseado y no poder volver a dormir a pesar de tener las condiciones adecuadas. Estos componentes son asociados a disfunciones diurnas que incluyen: fatiga, malestar, somnolencia, depresión, ansiedad, irritabilidad y deterioro cognitivo. El malestar debe estar presente al menos 2 veces a la semana por al menos tres meses (Academia Americana de Medicina del Sueño, 2014).

Depresión Mayor: el trastorno de Depresión Mayor es caracterizado por episodios de al menos 2 semanas de un estado claro de cambios en el afecto, la cognición y

las funciones neurovegetativas. El paciente se encuentra en un estado depresivo la mayor parte del día, energía o placer disminuidos, fatiga o dificultad para concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte o pérdida de interés en las cosas que antes le gustaba hacer. Estos síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en la vida social, ocupacional u otra área importante de funcionamiento (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-V, 2015).

Variables dependientes

Funciones Cognoscitivas: son una serie de funciones o procesos interrelacionados dirigidos hacia una meta o que ayudan a orientar una conducta a través del control, organización, actividades cognitivas, respuestas emocionales y conductas. Los elementos clave de las funciones cognoscitivas incluyen: anticipación y despliegue de atención, concentración, control de impulsos y auto regulación, iniciación de una actividad, memoria de trabajo, flexibilidad cognoscitiva y retroalimentación, habilidad para planeación, organización y selección de estrategias eficientes para solucionar problemas (Anderson, V., Jacobs, R. & Anderson, P., 2008).

Definición operacional

Variables independientes

Duración del periodo de sueño: tiempo en horas del Periodo Total de Sueño (TTS) calculado a través de diarios de sueño de 7 días consecutivos. La duración del periodo de sueño corresponderá a la diferencia entre la hora de quedarse dormido y la hora de despertar de cada día durante 7 días, se obtendrá un promedio de los 7 días. Se considerará a los pacientes con duración corta de sueño aquellos con un TTS <6 horas y durmientes normales aquellos con un TTS \geq 6 horas (Vgontzas et al., 2013).

Diagnóstico de Insomnio: Aquellos pacientes que cumplan los criterios clínicos de la Clasificación Internacional de Trastornos del dormir (2014) evaluados a través de entrevista clínica estructurada.

Gravedad del insomnio: se determinó a partir del puntaje total obtenido en la escala de severidad del insomnio (ISI). Está compuesto por 7 reactivos con un rango de respuesta de 0 a 4, el puntaje total que va de 0 a 28. Con un punto de corte <8 indica la ausencia de insomnio, 8-14 leve y ≥ 15 un insomnio de moderado a severo. Un puntaje más alto sugiere un insomnio más severo.

Depresión mayor: se determinó a partir de los criterios diagnósticos del DSM-V evaluados a través de entrevista clínica estructurada por parte de un especialista en salud mental. Aquellos que cumplieron los criterios clínicos para un trastorno de depresión mayor fueron incluidos en el estudio.

Gravedad de la depresión: se determinó a partir de la puntuación directa del cuestionario rápido de sintomatología depresiva QIDS-SR. Este se compone de 16 reactivos con un puntaje total que varía de 0 a 27, en donde un puntaje <5 sugiere la ausencia de depresión, 6-10 un trastorno leve, 11-15 moderado y >16 un trastorno de depresión mayor severo.

Variables dependientes

Funciones cognoscitivas: Puntuación media total y por área de la batería de pruebas neuropsicológicas. Las puntuaciones serán registradas de acuerdo a la puntuación media de cada área evaluada como puntajes directos y como puntajes comparados con percentiles de normalidad de acuerdo a la edad y escolaridad.

Procedimiento

Se seleccionaron a los pacientes que llegaron a la preconsulta en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” en la Ciudad de México. Se trató de pacientes incidentes que refirieron síntomas de insomnio y depresión, mismos que fueron referidos a la clínica de trastornos de sueño por indicación del protocolo. En la consulta en la clínica de sueño se realizó la evaluación psiquiátrica correspondiente e historia clínica para determinar los diagnósticos del paciente con base en los manuales de diagnóstico internacional de trastornos del sueño (ICSD-3) y de Trastornos Mentales (DSM-V).

Todos los pacientes que resultaron con un diagnóstico de depresión mayor e insomnio fueron invitados a participar en el protocolo y dieron su consentimiento. A los pacientes que aceptaron participar se les explicó el protocolo y se les dio cita en los días siguientes para comenzar. El protocolo quedó compuesto de tres fases.

Fase 1

Se les aplicó a los participantes una serie de cuestionarios para descartar cualquier sintomatología de otro trastorno de sueño y tener evidencia clínica que lo sustente, tales como: el Índice de Severidad del Insomnio, el inventario rápido de sintomatología depresiva, escala de somnolencia de Epworth, cuestionario de Berlín y SACS. Contestar estos instrumentos le tomó al paciente aproximadamente 20 minutos. En la misma sesión se le explicó y proporcionó un diario de sueño que debía llenar por 7 días consecutivos. Dicho diario debía ser llenado por el paciente diariamente por la mañana, lo que le tomaba alrededor de 5 minutos. Antes de que se retirara el paciente se le dio una cita para una segunda sesión, una semana después.

Fase 2

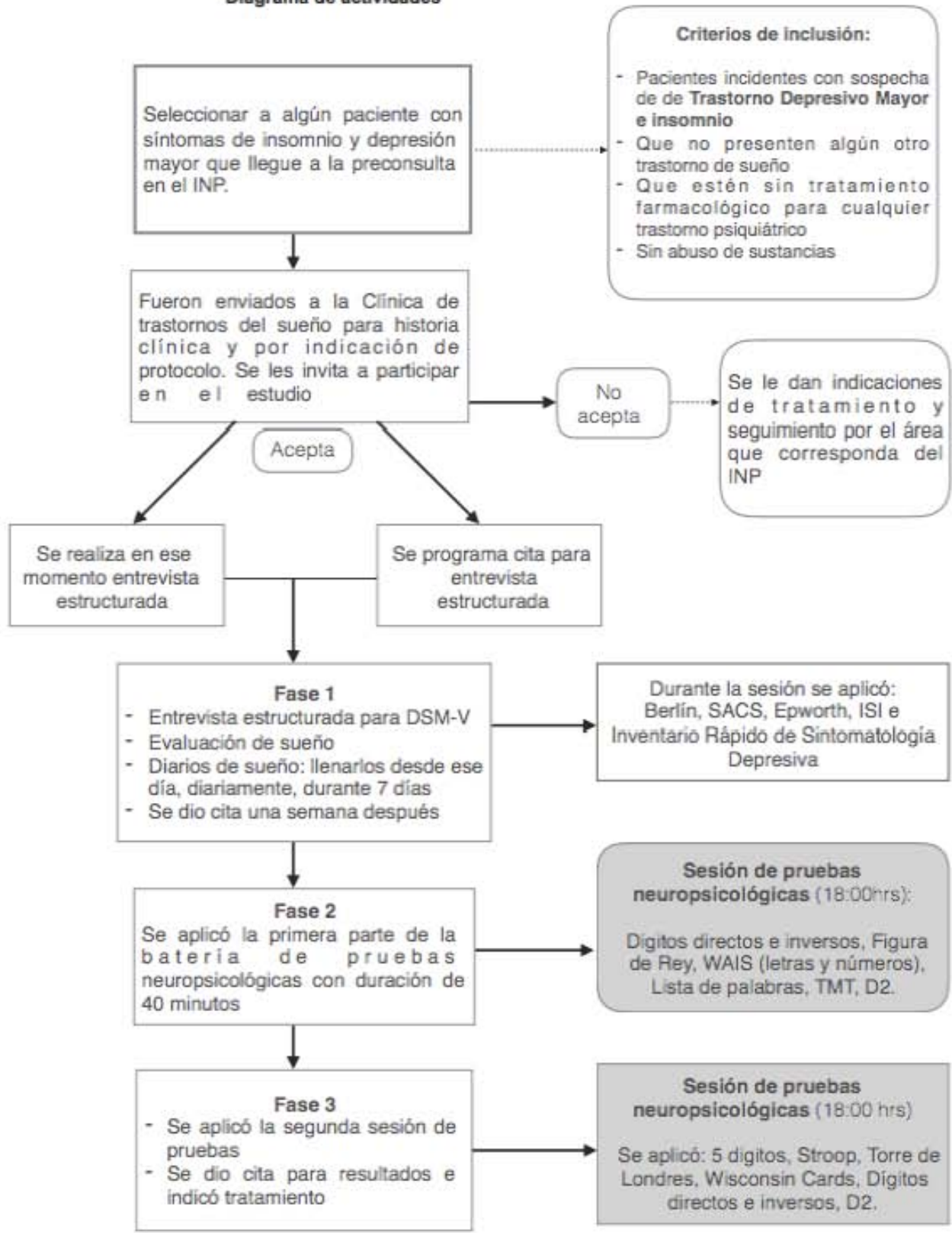
Durante la segunda sesión se citó al paciente por la tarde (6-7 pm) y se aplicó la primera parte de la batería de pruebas neuropsicológicas con una duración de 40 minutos aproximadamente. La aplicación de las pruebas se realizó de la siguiente manera: se aplicaron la prueba de dígitos directos e inversos, figura de Rey, la prueba de números y letras del WAIS, lista de palabras, Trail Making Test y la prueba de atención selectiva D2.

Fase 3

Durante la tercera sesión, al día siguiente de la segunda, se aplicó la segunda parte de la batería de pruebas neuropsicológicas con una duración de 40-50 minutos aproximadamente. Las pruebas se aplicaron de la siguiente manera: la prueba de los 5 dígitos, Stroop, Torre de Londres y el test de clasificación de tarjetas de Wisconsin.

Al término de la realización de la tercera fase se les asignó fecha para acudir a consulta en la clínica de trastornos del sueño, en los próximos días, en donde se les asignó su tratamiento correspondiente de acuerdo a la sintomatología por la que acudieron en un principio al instituto. Además, en la sesión se le entregaron los resultados del protocolo y de las pruebas realizadas y se hicieron recomendaciones para los que así lo requirieron.

Diagrama de actividades



Plan de análisis

Se contó con un total de 13 participantes (9 mujeres y 4 hombres). Para realizar el análisis de datos se calculó el tiempo total de sueño (TTS) de cada participante de acuerdo al reporte subjetivo que refirieron en los diarios de sueño. Una vez calculado el tiempo total de sueño se procedió a dividir a la muestra en dos grupos: aquellos con un TTS <6 horas y aquellos con un TTS \geq 6 horas. Una vez divididos los grupos quedaron conformados por 6 y 7 participantes respectivamente.

Se realizó un análisis con estadística descriptiva a las variables continuas: edad, índice de masa corporal (IMC), años de escolaridad, tiempo con insomnio y consumo de cafeína en donde se obtuvo la media y desviación estándar de cada variable. Se consideró un valor $p < .05$ a dos colas. Para variables dicotómicas (sexo) se realizó un análisis de frecuencias con la prueba Chi cuadrada, con una significancia bilateral de .05.

Para determinar la composición de las dos muestras de acuerdo al grado de severidad de insomnio y de depresión se realizó un análisis de comparación de medias con la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Para conocer si había diferencias significativas en la severidad de la depresión (IQDS-SR) y del insomnio (ISI) entre los pacientes que duermen <6 horas y aquellos que duermen \geq 6 horas. Además, se compararon las medias obtenidas en ambos grupos en el cuestionario de puntuación clínica para el riesgo de apnea de sueño (SACS) para obtener evidencia clínica de que ningún grupo padecía SAOS y que los resultados no estaban sesgados por este.

Se comparó los dos tipos de durmientes de acuerdo a sus funciones cognoscitivas. Para determinar las diferencias en las funciones cognoscitivas entre pacientes con <6 horas de sueño y \geq 6 horas de sueño, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se compararon las medias obtenidas en la puntuación total y por área de las pruebas neuropsicológicas entre los dos

grupos para conocer si las diferencias observadas resultaron estadísticamente significativas, se consideró un valor $p < .05$ a dos colas.

Para determinar la asociación entre el tiempo total de sueño, gravedad del insomnio, gravedad de la depresión y las funciones cognitivas se realizó una prueba de correlación de Spearman. La prueba se realizó con todos los participantes ($n=13$) con el fin de determinar si el tiempo total de sueño, la severidad del insomnio o la severidad de la depresión, son variables que se asocien con una mejor o peor habilidad cognitiva. Se tomó en cuenta un valor $p < .05$ bidireccional. Todos los análisis fueron realizados con un paquete estadístico SPSS versión 22.

Resultados

La muestra estuvo formada por un total de 13 participantes, 9 mujeres y 4 hombres, con edades promedio de 39.92 (DE=13.7) con un rango de edad de 24 a 59 años. La muestra se clasificó en dos grupos de acuerdo al tiempo total de sueño reportado en diarios. Los datos mostraron que el 53.8% de la muestra dormían ≥ 6 horas (durmientes normales) y 46.2 <6 horas (durmientes cortos). En las variables antropométricas y sociodemográficas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (ver tabla 1).

Tabla 1.

Características antropométricas y sociodemográficas de la muestra

Variable	<6 horas media (DE)	≥ 6 horas media (DE)	Valor P
Sexo M/H	5/1	4/3	.308 ^a
Edad	43.17 (13.90)	37.14 (14.1)	.518
IMC	25.46 (2.94)	23.05 (2.77)	.209
Escolaridad (años)	14.33 (2.65)	15.71 (2.69)	.069

Nota: los datos representan la media y desviación estándar, los valores p de la prueba chi cuadrada ^a ($X^2 = 1.04$) y U de Mann-Whitney. IMC: índice de masa corporal.

De acuerdo a la evaluación de las queja y la severidad del insomnio no hubo diferencias entre los grupos, Todos los participantes mostraron un insomnio de moderado a severo (20.67 DE=4.27 vs 19.29 DE=5.15, $p=.517$). Tampoco se encontró diferencias en el consumo de estimulantes entre los grupos. Por otro lado, todos los participantes de la muestra mostraron un nivel de depresión severo, no se observó diferencia significativa en los grupos, sin embargo hay una tendencia a una puntuación más alta en severidad de depresión en los pacientes con duración corta de sueño (23.83 DE=3.92 vs 18.71 DE=3.40, $p=.062$), ver tabla 2.

Tabla 2.
Evaluación de sueño

Variable	<6 horas media (DE)	≥ 6 horas media (DE)	Valor P
Tiempo con Insomnio (meses)	21.33 (30.95)	7.71 (4.34)	.367
Café (No de tazas al día)	0.67 (1.21)	0.29 (0.75)	.440
SACS	36.17 (3.97)	36.29 (3.77)	.885
ISI	20.67 (4.27)	19.29 (5.15)	.517
IQDS-SR	23.83 (3.92)	18.71 (3.40)	.062

Nota: los datos representan la media, desviación estándar y valores p de U de Mann-Whitney. SACS: cuestionario de puntuación clínica para el riesgo de apnea de sueño, ISI: inventario de severidad del insomnio, IQDS: inventario rápido de sintomatología depresiva.

Respecto a los parámetros subjetivos de sueño como: inicio, continuidad de sueño y despertares. Se encontró que los participantes con duración corta de sueño muestran diferencias significativas, encontrando un menor tiempo total de sueño (4.94 DE=.90 vs 7.12 DE=0.90, $p=.003$), menor eficiencia de sueño (59.59 DE=9.81 vs 86.1 DE=4.56, $p=.003$) y una latencia a sueño alargada (108.7 DE= 85.8 vs 32.84 DE=21.52, $p=.032$). En cuanto al número de despertares y el tiempo en cama no se encontraron diferencias significativas (ver tabla 3).

Tabla 3.

Percepción de los parámetros de sueño en diarios

Variable	<6 horas	≥ 6 horas	Valor P
	media (DE)	media (DE)	
TTS (horas)	4.94 (0.90)	7.12 (0.90) **	.003
Tiempo en cama (horas)	8.38 (1.78)	8.26 (0.82)	.775
Eficiencia de Sueño (%)	59.59 (9.81)	86.16 (4.56) **	.003
Latencia Sueño (min)	108.78 (85.83)	32.84 (21.52) *	.032
Despertares (#)	1.74 (0.91)	1.46 (1.05)	.474

Nota: Se muestra medias y desviaciones estándar de los dos grupos de durmientes. Valores p para U de Mann-Whitney ** p< .01, * p< .05. TTS: tiempo total de sueño, DE: desviación estándar.

Respecto al análisis de las funciones cognitivas entre los grupos, se encontró que en el grupo con duración corta de sueño existe una menor flexibilidad cognoscitiva, atención alternante y control inhibitorio comparado con el grupo de durmientes normales (52.16 DE=12.07 vs 41.28 DE=7.45, p=.045) evaluado en la sub prueba 4 del test de los 5 dígitos. Por otro lado, en los pacientes con duración corta de sueño, existe una tendencia hacia una disminución en la recuperación de la memoria a largo plazo (7.66 DE=1.21 vs 9.28 DE=1.70, p=.080), lista de palabras 20 minutos. Una disminución en la velocidad de procesamiento en la prueba D2: elementos máximos procesados (36.0 DE= 7.72 vs 42.71 DE=4.78, p=.072) y una disminución en la solución de problemas en la prueba de la torre de Londres: total de movimientos (99.5 DE=14.55 vs 83.85 DE=7.35, p=.073) y movimientos extra (44.33 DE=18.57 vs 25.14 DE=6.22, p=.074) ver tabla 4.

Tabla 4.

Funciones cognitivas y su comparación entre pacientes que duermen <6 horas y >6 horas de sueño

Función	Prueba/área	<6 horas	≥ 6 horas	Valor P
		media (DE)	media (DE)	
Memoria	Lista de palabras			
	1	5.16 (1.16)	6.0 (1.0)	.179
	2	8.33 (1.21)	8.42 (1.39)	1.0

	3	9.66 (1.50)	9.28 (1.11)	.463
	% memoria	7.70 (0.97)	7.74 (0.89)	.660
	20 min	7.66 (1.21)	9.28 (1.70)	.080
	Figura de Rey			
	Copia	35.66 (0.51)	35.57 (0.78)	1,0
	Memoria	17.25 (5.61)	15.07 (5.19)	.470
Atención	Dígitos (WAIS)			
	Directos	6.0 (0.63)	5.42 (1.27)	.130
	Inversos	4.0 (0.63)	4.42 (0.78)	.336
	D2 (Selectiva)			
	Aciertos	168.66 (31.29)	185.28 (45.09)	.568
	Error Omisión	14.0 (11.71)	34.57 (31.20)	.430
	Comisión	3.83 (4.49)	1.0 (1.41)	.105
	Calidad	200.33 (84.37)	243.57 (137.79)	.475
Velocidad de Procesamiento	STROOP			
	Parte 1	78.16 (6.61)	69.71 (9.92)	.133
	D2			
	Total de elementos procesados	427.16 (103.29)	498.71 (80.91)	.253
	Elementos mínimos procesados	24.16 (7.38)	30.42 (8.26)	.281
	Elementos máximos procesados	36.0 (7.72)	42.71 (4.78)	.072
	TMT			
	Parte A	41.66 (17.53)	35.85 (16.15)	.474
	5 dígitos			
	1	22.33 (4.92)	22.57 (6.26)	1.0
	2	25.33 (3.72)	24.57 (4.68)	.473
Funciones ejecutivas	Torre de Londres			
	Total movimientos	99.5 (14.55)	83.85 (7.35)	.073
	Movimiento extra	44.33 (18.57)	25.14 (6.22)	.074
	Tiempo inicio	71.16 (51.03)	67.35 (21.39)	.568
	Tiempo ejecución	261.0 (127.77)	240.0 (79.92)	1.0
	STROOP interferencia			

	48.16 (11.95)	48.71 (5.82)	.473
TMT			
Parte B	93.0 (37.0)	90.85 (91.20)	.224
Números y letras (WAIS)			
Trabajo	9.33 (1.96)	11.57 (2.22)	.145
5 dígitos			
3 (funciones ejecutivas)	35.83 (6.04)	35.42 (6.82)	.719
4	52.16 (12.07)	41.28 (7.45)	.045 *
Wisconsin cards (WCST)			
Ensayos para completar (flexibilidad cognitiva)	101.0 (29.66)	99.28 (23.85)	.825
Errores perseverativos	17.33 (16.88)	9.85 (11.29)	.429

Nota: medias y desviaciones estándar de las puntuaciones por área y de las sub pruebas de la batería de pruebas neuropsicológicas para cada grupo de durmientes y valores p para U de Mann-Whitney: * $p < .05$. TMT: trail making test, WAIS: escala de inteligencia para adultos IV (subpruebas).

De acuerdo al segundo análisis la asociación entre el tiempo total de sueño y las funciones cognoscitivas indica que una disminución del TTS se asocia a más errores de atención sostenida y selectiva (D2 errores de comisión: $\rho = -.668$, $p = .013$); además, un menor TTS es asociado a una menor flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento (5 dígitos parte 4: $\rho = -.660$, $p = .014$). Respecto a la evaluación de funciones ejecutivas se puede observar que una disminución del TTS es asociado a una menor planeación de estrategias (Torre de Londres: movimientos totales $\rho = -.774$, $p = .004$) así como una disminución en la capacidad de solucionar problemas (Torre de Londres: movimientos extra $\rho = -.729$, $p = .005$).

Por otro lado, un incremento en la gravedad del insomnio está asociada a una disminución en la flexibilidad cognitiva, atención dividida y memoria de trabajo (TMT B: $\rho = .616$, $p = .025$), menor atención selectiva y sostenida ($\rho = .604$, $p = .029$) y menor flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento ($\rho = .718$, $p = .006$). En la evaluación de las funciones cognoscitivas, un incremento en la gravedad del insomnio está asociado a una disminución en la planeación de estrategias ($\rho = .597$, $p = .031$) y disminución en la capacidad de solucionar problemas ($r_s = .592$, $p = .033$). La asociación entre la severidad de la depresión y las funciones cognoscitivas no mostró datos estadísticamente significativos (ver tabla 5).

Tabla 5.

Relación entre el TTS, Severidad de la depresión, severidad de insomnio y las funciones cognoscitivas

Variable	TMT B	D2 errores de comisión	Cinco dígitos (4)	Torre movimientos totales	Torre movimientos extra
TTS	-.391 (.187)	-.668*	-.660*	-.744**	-.729**
ISI	.616*	.604*	.718**	.597*	.592*
IQDS-SR	-.235 (.440)	-.153 (.617)	.210 (.491)	.207 (.496)	.110 (.719)

Nota: solo muestran las variables de las funciones cognoscitivas donde las relaciones resultaron significativas: **p< .01, *p< .05. Se incluyen las correlaciones y significancia bilateral entre paréntesis que presentó el IQDS-SR, aunque no resultaron significativas, con las sub pruebas que se asociaron las demás variables. ISI: índice de Severidad del Insomnio, TTS: tiempo total de sueño, IQDS: escala rápida de sintomatología depresiva.

Anormalidades en la muestra

A pesar de que los resultados indican una disminución en algunas funciones cognoscitivas en pacientes que duermen <6 horas, no todos los pacientes mostraron una alteración cognitiva. De la muestra seleccionada fueron 9 pacientes los que presentaron alguna alteración respecto de su edad y escolaridad. Las pruebas que mostraron estas alteraciones fueron: la figura de Rey, Torre de Londres y clasificación de tarjetas de Wisconsin, que se presentan a continuación.

Como se observa en la tabla 6, 9 pacientes de la muestra mostraron alteraciones en la prueba de la Torre de Londres, en promedio los resultados se desviaron 2 a 3 DE por debajo de la media esperada para su edad y escolaridad. Se clasificaron a los pacientes entre los que durmieron <6 horas y ≥6 horas. Como se puede observar los pacientes que duermen <6 horas muestran una menor habilidad para solucionar problemas (movimientos totales= 106.2 (11.54) vs 83.2 (8.26)), menor velocidad de procesamiento (Latencia al primer movimiento= 82 (48.7) vs 66.5 (28.01)) y la misma cantidad de errores tipo I y II.

Tabla 6.

Puntuaciones de pacientes que mostraron anomalías en la prueba de la Torre de Londres y sus puntuaciones

	<6 HORAS (N=5)	>6 HORAS (N=4)
TOL	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
Aciertos	9.2 (.83)	10 (0)
Movimientos totales	106.2 (11.54)	83.2 (8.26)
Movimientos extra	49.8 (14.3)	24.7 (6.18)
Latencia al primer movimiento	82 (48.7)	66.5 (28.01)
Tiempo de ejecución	286.2 (125.07)	279.7 (84.1)
Tiempo total	388.5 (185.07)	346.2 (86.2)
Violación de tiempo	4 (1.7)	2 (0)
Error tipo I	2 (0)	-
Error tipo II	-	2 (0)

Por otro lado, los pacientes que resultaron con una alteración cognitiva por debajo de la media esperada para su edad y escolaridad en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin fueron 5 (ver tabla 7). Como se puede observar, los pacientes que duermen <6 horas de sueño tienen una menor flexibilidad cognitiva (errores perseverativos= 32.6 (2.5) vs 25(8.4)) (aciertos 71.3 (6.6) vs 90.5 (6.3)). Además, se observa que no hay diferencias en la memoria de trabajo (fallas para mantener el set 7 (1.0) vs 7.5 (.70)).

Tabla 7.

Pacientes que mostraron alteración en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin

WCST	PUNTUACIÓN <6 (N=3) Media (DE)	PUNTUACIÓN >6 (N=2) Media (DE)
Categorías completadas	2.6 (.57)	4 (1.4)
Número total de ensayos	128 (0)	128 (0)
Número de aciertos	71.3 (6.6)	90.5 (6.3)
Número de errores	56.6 (6.6)	37.5 (6.3)
Fallas para mantener el set	7 (1.0)	7.5 (.70)
Errores perseverativos	32.6 (2.5)	25(8.4)

Por último en la prueba de la figura de Rey se encontró que 3 pacientes mostraron una alteración en su memoria visual y habilidades viso perceptuales y viso espaciales. 1 paciente con duración <6 horas mostró 6 puntos en la recuperación de memoria visual con 12 omisiones ($p= 100$), lo que lo coloca 2 desviaciones estándar por debajo de lo esperado para su edad y sexo. Por otro lado 2 pacientes con duración de sueño ≥ 6 horas también mostraron alteraciones evidentes, que los colocan por debajo de la media de normalidad esperado para su edad (elementos recuperados: 5 y 9 $p= 100$ y 95 respectivamente) ver tabla 8.

Tabla 8

Resultados obtenidos en la figura de rey en pacientes que mostraron alteración de ambos grupos

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad y sexo	29 años (mujer)	37 años (mujer)	24 años (hombre)
Duración de sueño	<6 horas	≥6 horas	≥6 horas
Copia	36	34	36
Memoria (elementos recuperados)	6	5	9
Omisiones memoria	12	13	9
Percentil (omisiones)	100	100	95
Desviación estándar (DE) esperada de acuerdo a su edad y sexo	2 DE por debajo de la media	2 DE por debajo de la media	1 DE por debajo de la media

Discusión

Los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que la duración del periodo de sueño tiene un impacto en las funciones cognoscitivas en pacientes con depresión mayor e insomnio. Dada la alta comorbilidad de estos dos trastornos y la poca información que se tiene al respecto del impacto en las funciones cognoscitivas los resultados muestran que es la duración de sueño, y no la depresión per se, la que afecta de manera importante el funcionamiento cognoscitivo; siendo los pacientes que duermen <6 horas de sueño los que presentan estas alteraciones.

La comparación de las funciones cognoscitivas entre pacientes que duermen <6 horas y ≥ 6 horas resultó estadísticamente significativa en la atención alternante y la flexibilidad cognitiva (52.16 DE=12.07 vs 41.28 DE=7.45, $p=.045$) sub prueba 4 del test de 5 dígitos. Estos datos sugieren que los pacientes con duración corta de sueño (<6 horas) presentan una disminución en la capacidad para alternar la atención cuando se presentan dos tareas o estímulos distintos; además, mantienen una disminución en la capacidad para discriminar estímulos, inhibición activa de respuestas espontáneas pero irrelevantes así como la alternancia entre dos operaciones mentales diferentes. Estos resultados coinciden con quienes han propuesto que una de las alteraciones cognoscitivas alteradas en pacientes con insomnio crónico son las relacionadas a las funciones ejecutivas (Fortier-Brochu et al., 2011; . Nebes et al., 2009; Bastien et al., 2003).

La flexibilidad cognoscitiva, que también pertenece a las funciones ejecutivas, también se vio disminuida en los pacientes con duración corta de sueño (WCST: errores perseverativos 17.33 DE=16.88 vs 9.85 DE=11.29), misma que ha sido sugerida en estudios con pacientes con duración corta de sueño (Fernandez-Mendoza et al., 2010).

Los resultados en otras funciones cognoscitivas no mostraron diferencias significativas, sin embargo, existe una tendencia clara en la disminución de la capacidad de memoria a largo plazo, velocidad de procesamiento y solución de problemas en pacientes con duración corta de sueño. El test de lista de palabras en

la subprueba de 20 minutos muestra una disminución en la recuperación de memoria a largo plazo de los pacientes con duración corta de sueño comparado con los durmientes normales (7.66 DE= 1.21 vs 9.28 DE= 1.70, $p=.080$). Este aspecto de la memoria ha sido evaluado en pocas publicaciones y coincide con quienes han reportado una alteración en la recuperación de memoria en pacientes con insomnio crónico (Vignola et al., 2000; Randazzo et al., 2000). Además este mismo componente en la memoria ha sido asociado a la gravedad de la depresión (McDermott & Ebmeier, 2009).

Por otro lado, los pacientes con duración corta de sueño muestran una disminución en la velocidad de procesamiento en comparación con los de duración normal (36.0 DE= 7.72 vs 42.71 DE=4.78, $p=.072$), algunos estudios han sugerido esta relación aunque sin resultados contundentes (Fang et al., 2008; Haimov et al., 2008). En este sentido, la solución de problemas tiene una clara disminución en pacientes con <6 horas de sueño: la prueba de la torre de Londres muestra una disminución en la ejecución total de movimientos (99.5 DE=14.55 vs 83.85 DE=7.35, $p=.073$) y movimientos extra (44.33 DE=18.57 vs 25.14 DE=6.22, $p=.074$) datos que se han reportado en un estudio en pacientes con insomnio primario (Fortier-Brochu et al., 2011).

La duración del periodo de sueño y las funciones cognoscitivas también mostraron una asociación importante. Un menor control inhibitorio y la impulsividad de respuesta está asociada a un menor tiempo total de sueño ($r_s = -.668^*$, $p=.05$) (D2: errores de comisión). Es decir, a menos horas de sueño mayor es la impulsividad con que se da una respuesta sin importar que esta sea correcta; además, es menor el control que se tiene para inhibir respuestas espontáneas. Estos resultados coinciden con la misma función cognitiva evaluada con el test de 5 dígitos en la subprueba 4, que también resultó tener una asociación con la duración del tiempo total de sueño ($r_s = -.660^*$, $p<.05$). Un menor tiempo total de sueño está asociado a una falta de atención alternante, flexibilidad cognitiva e inhibición de impulsos ($r_s = -.660^*$, $p=.05$). Estos datos no han sido presentados en otros estudios, en donde solo se ha

realizado la comparación de dos grupos de durmientes o con grupos controles, en pacientes con insomnio primario principalmente.

Por otro lado, una menor capacidad para la solución de problemas está asociada a un tiempo menor de sueño ($r_s = -.744$, $p = .01$, $r_s = -.729$, $p = .01$). En este sentido, los pacientes que duermen menos tienen una menor capacidad para planear y resolver problemas y el tiempo que requieren para llegar a la solución está aumentada con respecto a una persona que duerme más horas (torre de Londres: movimientos totales y movimientos extra).

Los resultados encontrados en la asociación de la duración del periodo de sueño y las funciones cognoscitivas coinciden con los reportados en un estudio en pacientes que tienen una duración corta de sueño. Los pacientes que duermen <6 horas, medidas objetivamente mediante PSG, tienen una menor atención dividida (Fernandez-Mendoza et al., 2010; Shekleton et al., 2014). La disminución en la solución de problemas coincide con quienes ya han reportado que los pacientes con insomnio tienen una menor ejecución en estas funciones comparados con controles sanos (Fang et al., 2008; Haimov et al., 2008). Sin embargo, estos hallazgos no han sido reportados en estudios con insomnes de duración corta de sueño.

Los resultados indican que la duración de sueño juega un papel importante en las repercusiones cognoscitivas en este grupo de pacientes, por lo que se hace énfasis en el diagnóstico clínico de estos dos trastornos en un mismo paciente, cuando así lo requiere, y que el sueño no pase desapercibido como un síntoma más dentro del trastorno depresivo. Enfatizar la importancia y alta prevalencia de esta comorbilidad llevaría a tener tratamientos individualizados y especializados para cada trastorno y por ende una mejor calidad de vida y recuperación para los pacientes. Las evidencias reportadas hasta ahora por la literatura muestran resultados contradictorios y algunas variables importantes como las comorbilidades no son controladas. Dividir a los pacientes de acuerdo su duración total de sueño podría dar un indicio de qué variable está afectando su funcionamiento cognitivo.

Fisiopatología

Los resultados obtenidos en esta investigación coinciden con quienes han sugerido una alteración prefrontal, ya que las funciones asociadas al impacto de la duración de sueño están implicadas a las funciones ejecutivas. Este mecanismo de alteración se ha propuesto en otros estudios en donde la repercusión más clara de pacientes con insomnio crónico son las funciones ejecutivas asociadas al lóbulo prefrontal (Koenigs et al., 2010; Altena et al., 2010; Rossi et al., 2009).

En este sentido, estudios con neuroimagen muestran que en tareas de flexibilidad cognitiva, el giro cingular de ambos hemisferios responde a la percepción del conflicto y reasigna los recursos cognitivos que son necesarios para hacerle frente a un problema, tarea o instrucción determinada (Parado et al., 1990). Así mismo, la corteza dorsolateral (en ambos hemisferios) controla la inhibición y la alternancia de las respuestas; este control se realiza en sus secciones anterior y posterior (Diamond, 2002), relacionadas respectivamente con los aspectos más conductuales (la inhibición) y con los aspectos más cognitivos de las decisiones. Estos resultados permiten observar que los pacientes con duración corta de sueño presentan un menor nivel de flexibilidad cognitiva, atención alternante y control inhibitorio, requieren de más tiempo para inhibir un estímulo y dar una respuesta correcta.

Estos resultados coinciden con estudios que vinculan déficits funcionales/estructurales registrados en estudios de neuroimagen en pacientes con insomnio crónico; como un volumen orbitofrontal reducido (Altena et al., 2010), hipometabolismo de la corteza prefrontal durante la vigilia (Nofzinger et al., 2004) y una hipoactivación en áreas prefrontales y mediales en tareas ejecutivas típicas (Altena et al., 2008). Estas alteraciones prefrontales también han sido reportadas en alteraciones del sueño que caracterizan al insomnio. Las lesiones focales en áreas dorsomediales prefrontales son asociadas a la aparición de síntomas de insomnio de

moderado a severo (Koenigs et al., 2010) y una reducción en el volumen orbitofrontal ha sido asociado a un aumento de la severidad de los síntomas de insomnio (Altena et al., 2010).

El papel de la depresión

La alta comorbilidad de insomnio y depresión mayor permite que las alteraciones en las funciones cognoscitivas se vean sesgadas por los dos trastornos. Es aquí donde radica la importancia de formar un grupo más homogéneo de pacientes con insomnio, ya que en términos generales los estudios publicados refieren insomnes crónicos o primarios sin dejar claro las comorbilidades que presentan las muestras o sin ser controladas.

En este sentido, el insomnio con duración corta de sueño se ha propuesto como el fenotipo más grave (Vgontzas et al., 2013), Una las hipótesis de esta investigación es que los insomnes con duración corta de sueño tienen una mayor alteración de los que tienen una duración normal de sueño, independientemente de la depresión. A pesar de que los dos grupos de pacientes tienen insomnio y depresión mayor, la duración normal de sueño sirve como un factor protector que contribuye a la normalización de las funciones cognoscitivas o que evita que estas se vean alteradas.

Los resultados obtenidos en esta investigación coinciden con este planteamiento inicial ya que el tiempo total de sueño se asocia a la alteración de las funciones cognoscitivas: flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, atención alternante y solución de problemas. Sin embargo, la severidad de la depresión no se asoció a la alteración de ningún componente del funcionamiento cognoscitivo ($R_s = -.235$, $p = .440$; $R_s = -.153$, $p = .617$; $R_s = .210$, $p = .491$; $R_s = .207$, $p = .496$; $R_s = .110$, $p = .719$). Por otro lado, la severidad del insomnio se asoció positivamente a las alteraciones cognoscitivas: Flexibilidad cognitiva (TMT B, $R_s = .616$, $p < .05$ y 5 dígitos, $R_s = .718$, $p < .01$), control inhibitorio (D2, $R_s = .604$, $p < .05$), atención alternante (5 dígitos y

TMT B) y solución de problemas (Torre de Londres: movimientos totales $R_s=.597$, $p<.05$ y movimientos extra $R_s=.592$, $p<.05$).

La teoría más clara que explica la relación insomnio-depresión sugiere que el insomnio precede a la depresión y por sí mismo podría causarla, ya que el insomnio refuerza un estado de hiperactivación del eje HHA provocado por factores ambientales como el estrés (Zobel et al., 2000). Esta hiperactivación prolongada podría conducir a la desinhibición de sueño MOR a través de la hipersecreción de CRH, ya que la CRH inhibe las neuronas 5-HT del rafe dorsal provocando a largo plazo la disminución de serotonina y la aparición de depresión. Por lo tanto, los resultados encontrados en esta investigación, refuerzan la idea de que el insomnio podría estar implicado en las alteraciones cognoscitivas en este grupo de pacientes independientemente de la depresión; teoría que se refuerza con los hallazgos encontrados en pacientes con insomnio crónico en zonas frontales que afectan las funciones ejecutivas (Altena et al., 2010; Nofzinger et al., 2004).

Características de la muestra

A pesar de que los resultados muestran una relación clara entre el tiempo total de sueño y las funciones cognoscitivas, los resultados evaluados de manera individual para cada paciente en, en su mayoría, puntúan dentro de los rangos esperados para su edad y escolaridad. Sin embargo, 3 pruebas mostraron alteraciones respecto a su percentil de normalidad: Torre de Londres, tarjetas de Wisconsin y figura de Rey. En el análisis descriptivo de la torre de Londres se muestra que los pacientes que mostraron alteraciones pertenecían a ambos grupos de durmientes (<6 horas y ≥ 6 horas). A pesar de esto los pacientes con duración corta de sueño mostraron un nivel menor en la solución de problemas (movimientos totales: 106.2 (11.54) vs 83.2 (8.26)) y una menor velocidad de procesamiento (latencia al primer movimiento: 82 (48.7) vs 66.5 (28.01)).

En la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin se encontró también que los pacientes con duración corta de sueño mantienen una menor flexibilidad

cognoscitiva, comparados con los durmientes normales (categorías completadas: 2.6 (.57) vs 4 (1.4)) (errores perseverativos: 32.6 (2.5) vs 25(8.4)). Por otro lado, la memoria de trabajo no mostró diferencias (fallas para mantener el set: 7 (1.0) vs 7.5 (.70)).

Por último en la prueba de la figura de rey 3 participantes mostraron alteraciones en la memoria y visual y habilidades viso perceptuales y espaciales; estos pacientes se encontraron de 1 a 2 desviaciones estándar por debajo de la media esperada para su edad y sexo. Estos resultados no se han reportado en otras investigaciones de pacientes con insomnio. Los resultados reportados en esta parte fueron descriptivos debido a que los pacientes eran pocos para realizar un análisis estadístico. Estos resultados observados no parecen estar asociados a la edad, escolaridad de los pacientes, tiempo con insomnio, severidad del insomnio o severidad de la depresión, por lo que hasta este momento son inciertos hasta aumentar la muestra y poder realizar un análisis inferencial para asociarlos con estas u otras variables.

Alcances y limitaciones

Se logró seleccionar una muestra que representara la comorbilidad insomnio-depresión y controlar otras enfermedades tanto psiquiátricas como de sueño que pudieran sesgar los resultados. Se controlaron otras variables como la edad, escolaridad, uso de medicamentos, consumo de cafeína, nicotina, periodo menstrual, tiempo con insomnio, etc. para aumentar la validez del estudio y que los resultados no se debieran a variables extrañas. Se contó con pruebas sensibles y estandarizadas, aplicadas por especialistas, que midieran las funciones cognoscitivas en distintas áreas y no solo pruebas cognitivas generales. Al separar a la muestra de acuerdo a la duración de sueño se permitió inferir que es la duración de sueño la que mayor efecto tiene en las funciones cognoscitivas independientemente de la depresión. Los resultados indican que los pacientes con

duración corta de sueño son los que mayor repercusión cognoscitiva presentan y que estas alteraciones pertenecen a las funciones ejecutivas.

Es posible que el tamaño de la muestra limite el alcance de los resultados, aumentar la muestra podría tener un impacto significativo en las variables que no se asociaron pero que mostraron una tendencia clara. Algunas pruebas cognoscitivas no están estandarizadas en población mexicana, por lo que los percentiles y tablas de normalidad son tomados de otras poblaciones. Una limitación encontrada fue la diversidad de edades, en estudios posteriores tener una mayor cantidad de sujetos permitiría homogeneizar la edad. El nivel educativo de los pacientes no fue muy variable, por lo que contar con participantes de diversos niveles educativos podría proporcionar información más enriquecedora.

Por otro lado, realizar una medición objetiva de sueño podría aportar datos importantes de qué variables podrían estar asociadas a las alteraciones cognoscitivas. En este estudio se dividió a los pacientes de acuerdo a su tiempo total de sueño reportado a través de diarios de sueño; un dato subjetivo que podría estar sesgado por la percepción del paciente. Un estudio posterior con una medición objetiva con polisomnografía podría ofrecer datos más precisos del sueño.

Por último un análisis cualitativo de las pruebas que evaluaron las funciones cognoscitivas podrían arrojar resultados clínicos importantes, se observó que algunos pacientes tenían una marcada deficiencia en algunas áreas evaluadas; además, el comportamiento propio y algunas variables cualitativas durante las pruebas mostró que incluso la ansiedad pudo ser un factor que perjudicaría la realización de las pruebas. Por lo tanto controlar esta variable de manera objetiva y realizar un análisis cualitativo de las pruebas podría arrojar datos más precisos del funcionamiento cognoscitivo en este grupo de pacientes.

Reflexiones finales

Es común en la práctica clínica que tanto los pacientes con depresión mayor como los de insomnio se quejen de alteraciones en su capacidad de pensamiento, memoria o falta de concentración (Orff et al., 2007). Sin embargo, debido a la alta comorbilidad entre insomnio y depresión, es difícil explicar el origen de estas alteraciones y adecuar un tratamiento específico. Debido a que la depresión concibe ciertas alteraciones de sueño como uno de los síntomas para su diagnóstico, es común que estas se normalicen y no se de un diagnóstico por separado si; así como un tratamiento independiente para la alteración de sueño.

Diversos estudios han analizado estas alteraciones tanto en pacientes con depresión como con insomnio, sin embargo, los resultados son contradictorios o las comorbilidades no fueron controladas. En este sentido, considerar a este grupo de pacientes en su comorbilidad permitió dar una idea clara del impacto que tiene cada trastorno en las funciones cognoscitivas, resaltando el papel que tiene el sueño en el funcionamiento cognoscitivo; ya que como menciona Fortier-Brochu y Morin (2014) “considerar a todas las personas con insomnio como una muestra homogénea respecto a la sintomatología diurna o el funcionamiento cognitivo puede ser engañoso y contribuir a enmascarar las deficiencias existentes para un subgrupo de individuos”.

Conclusiones

- La duración de sueño es un factor importante que contribuye a la alteración de las funciones cognitivas
- La alta comorbilidad insomnio-depresión resalta la importancia de dar tratamientos específicos para cada trastorno en este grupo de pacientes debido al impacto que tiene en la salud y funciones cognitivas
- Las funciones ejecutivas son las que mayormente se ven afectadas ante la falta de sueño
- Los hallazgos en esta investigación ponen de manifiesto la importancia del sueño en la población en general, ya que la privación crónica de sueño podría contribuir a la aparición de depresión y alteraciones cognitivas que repercutan en la calidad de vida de las personas.

Referencias

- Aguilar, R., Guadarrama, P. & Valderrama. (2009). Ritmos circadianos en el hombre y sus mecanismos de regulación. En Valencia-Flores et al., Trastornos del dormir 2da ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Alpin, I., Fichten, C., Libman, E., Creti, L., Bailes, S. & Wright, J. (2000). How is good and poor sleep in older adults and college students related to daytime sleepiness, fatigue, and ability to concentrate? *J Psychosom Res*, 49, 381–90.
- Alsene, K., Deckert, J., Sand, P. & de Wit, H. (2003). Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1694–702.
- Altena, E., Van Der Werf, Y., Sanz-Arigita, E. Et al. (2008). Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, 3, 1271-6.
- Altena, E., Vrenken, H., Van Der Werf, Y., Van Den Heuvel, O., Van Someren, E. (2010). Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry*, 67, 182-5.
- American Academy of Sleep Medicine AASM (2014). The International Clasification of Sleep Disorders third edition (ICSD-3). USA: Darien Il.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: fifth edition (DSM-V). Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Aserinsky, E, & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep, *Science*, 118, 273-4.

- Banks, S. & Dinges, D. (2015). Chronic sleep deprivation. En Kriger et al. (6ta ed). Principals and practice of sleep medicine (67-75), Philadelphia: Elsevier.
- Bastien, C., Fortier, E., Rioux, I., LeBlanc, M., Daley, M. & Morin, C. (2003). Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia Relationship between objective and subjective measures. *Journal of Psychosomatic Research*, 54, 39-49.
- Bastien, C., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C., Lavallée, M., & Carrier, J. (2009). Sleep spindles in chronic psychophysiological insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 59-65.
- Bastien, C., St-Jean, G., Turcotte, I., Morin, C., Lavallée, M., Carrier, J., & Forget, D. (2009). Spontaneous K-complexes in chronic psychophysiological insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 67, 117-125.
- Beck, A.T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*, 165, 969–77.
- Berger, H. (1930). Ueber das elektroenkephalogramm des meschen. *Psychol Neurol*, 40, 160-79.
- Berk, M., Plein, H., Ferreira, D. & Jersky, B. (2001). Blunted adenosine A2a receptor function in platelets in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11:183–6.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Vela-Bueno, A., & Kales, A. (2002). Insomnia in central Pennsylvania. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 589-592.
- Born, J. & Wagner, U. (2007). Sleep, hormones and memory. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 209-224.
- Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L. & Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults.

Biol Psychiatry, 39(6), 411-418.

- Buela-Casal, G. & Sierra, J. (1994). *Los trastornos del sueño: evaluación, tratamiento y prevención en la infancia y la adolescencia*. Madrid, España: Pirámide.
- Bonnet, M. (2015). *Acute Sleep Deprivation*. En Kryger, M., editor. *Principals and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Bonnet, M. & Arand, D.L. (2003). Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 297-310.
- Bonnet, M. & Arand, D.L. (2010). Hyperarousal and insomnia: state of the science. *Sleep Med Rev*, 14(1), 9-15.
- Born, J. & Wagner, U. (2007). Sleep, hormones, and memory. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 209-224.
- Cano-Lozano, M., Espinoza-Fernández, L., Miró, E., & Buela-Casal, G. (2003). Una revisión de las alteraciones del sueño en depresión. *Revista de Neurología*, 36(4), 366-375.
- Carrillo-Alduenda, J. & Torres-Fraga, M. (2016). *Trastornos respiratorios del dormir*. En Jiménez-Genchi, A. *Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del dormir*, 2da ed. México: APM.
- Castellanos, M. & Escobar, C. (2016). Medicina traslacional. De la cronobiología a la cronomedicina. *Revista de la facultad de Medicina*, 59, 15-23.
- Castorena-Maldonado, A., Agüero, L., Reyes-Zúñiga, M., Jiménez-Genchi, A. Et al. (2012). Diagnóstico y tratamiento del insomnio crónico en adultos de los tres niveles de atención médica (guía de práctica clínica). México: Secretaría de Salud.
- Chemelli, R., Willie, J., Sinton, C. Et al. (1999). Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 98, 437-51.

- Chesson, A., Hartse, K., Anderson, M., Davila, D., Johnson, S., Littner, M. Et al., (2000). Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. *SLEEP*, 23(2), 1-5.
- Chóliz-Montañés, M. (1994). Emoción activación y trastornos del sueño. *Anales de Psicología*, 10(2), 217-229.
- Chrousos, G.P., & Gold, P.W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of the American Medical Association*, 267, 1244–1252.
- Cortés, J., Galindo, G. & Salvador, J. (1996). Lafigura compleja de Rey: propiedades psicométricas. *Salud Mental*, 19(3), 42-48.
- Dang-Vu, T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J., & Maquet, P. (2007). Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep Medicine*, 8, 349–372.
- Delgado, E. & Hernández, R. (2015). Prevalencia de insomnio subjetivo y comorbilidades en pacientes de 30 a 64 años. *Revista Médica MD*, 6(4), 273-279.
- Dodt, C., Breckling, U., Derad, I. et al. (1997). Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension*, 30, 71–6.
- Douglas, K. & Porter, R. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009, 43(12), 1105-17.
- Drosopoulos, S., Wagner, U. & Born, J. (2005). Sleep enhances explicit recollection in recognition memory. *Learn Mem*, 12(1), 44–51.
- Dworak, M., McCarley, R., Kim, T., Kalinchuk, A. & Basheer, R. (2010). Sleep and brain energy levels: ATP changes during sleep. *J Neurosci*, 30, 9007-16.
- Escames, G. & Acuña, D. (2009). Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Revisión de Neurología*, 48(5), 245-254.

- España, R. & Scammell, T. (2011). Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *SLEEP*, 34(7), 845-858.
- Espie, C. (1991). The psychological treatment of insomnia. Chichester: John Wiley & Sons.
- Fang, S., Huang, C., Yang, T. & Tsai, P. (2008). Heart rate variability and daytime function in insomniacs and normal sleepers: preeliminary results. *J Psychosom Res*, 65(1), 23-30.
- Fernandez-Mendoza, J. (2010). *Insomnio crónico: subtipos basados en hallazgos polisomnográficos, psicopatológicos y neuropsicológicos* (Tesis doctoral). Universidad Complutense de Madrid: España.
- Fernández-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E. Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D. et al. (2010). Insomnia with Objective Short Sleep Duration is Associated with Deficits in Neuropsychological Performance: A General Population Study. *Sleep*, 33(4), 459-465.
- Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E., Karataraki, M., Liao, D., Vela-Bueno, D. Et al. (2011). Sleep Misperception and Chronic Insomnia in the General Population: The Role of Objective Sleep Duration and Psychological Profiles. *Psychosom Med*, 73(1), 88-97.
- Fernández-Mendoza, J., Vgontzas, A., Liao, D., Shaffer, M., Vela-Bueno, A., Basta, María. & Bixler, E. (2012). Insomnia with objective sleep duration and incident hypertension. *Hypertension*, 60, 929-935.
- Fortier-Brochu, E. & Morin, C. (2014). Cognitive Impairment in Individuals with Insomnia: Clinical Significance and Correlates. *SLEEP*, 11(37), 1787-1798.
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu, S., Ivers, H. & Morin, C. (2011). Insomnia and daytime cognitive performance: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 30, 1-12.
- Golombek, D., Cardinali, D. & Aguilar, R. (1997). Mecanismos de temporización en vertebrados. En: *Cronobiología: principios y aplicaciones*. Eds. Buenos

Aires: EUDEBA, 155-181.

- Goodale, E. (2007). Síntomas cognitivos de la depresión. *Revista de Toxicomanías*, 50, 13-16.
- Guardiola-Lemaître, B. & Quera-Salva, M. (2015). Melatonin and regulation of sleep and circadian rhythms. En Kryger M, editor. *Principals and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Haimov, I., Hanuka, E. & Horowitz, Y. (2008). Chronic insomnia and cognitive functioning among older adults. *Behav Sleep Med*, 6(1), 32-54.
- Harvey, A. (2000). Pre-sleep cognitive activity: A comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 275-286.
- Harvey, A. (2002) A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*, 40(8), 869-93.
- Harvey, A. (2004). *Unwanted intrusive thought in insomnia*. In D. A. Clark (Ed.), *The nature and treatment of unwanted intrusive thoughts in clinical disorders* (pp. 86 – 118). New York: Guilford Press.
- Harrison, Y., Horne, J.A., & Rothwell, A. (2000). Prefrontal neuropsychological effects of sleep deprivation in young adults: a model for healthy aging?. *Sleep*, 23, 1067- 1073.
- Hayaishi, O. et al. (1995). Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol*, 5, 211-6.
- Healey, E., Kales, A., Monroe, L., Bixler, E., Chamberlin, K., & Soldatos, C. (1981). Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosomatic Medicine*, 43, 439-451.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G. & Curtiss, G. (2001). *Manual de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (2ª ed.)*. Madrid, España: TEA Ediciones.

- Heinze, G. & Camacho, P. (2010). Guía clínica para el manejo de depresión. Ed. Berenzon, S., Del Bosque, J., Alfaro, J. & Medina-Mora, M. México: Instituto Nacional de Psiquiatría. (Serie: Guías Clínicas para la Atención de Trastornos Mentales).
- Jaeger, J., Berns, S., Uzelac, S. & Davis-Conway, S. (2006). Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 145(1), 39-48.
- Jiménez-Genchi, A., Et al. (2013). Características clínicas y diagnósticos de insomnio de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, en la práctica médica privada mexicana. *Rev Mex Neuroci*, 14(4), 183-190.
- Jiménez-Genchi, A. (2016). *Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del dormir*, 2da ed. México: APM.
- Jones, K., & Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 463-475.
- Kales, A., Bixler, E.O., Vela-Bueno, A., Cadieux, R.J., Soldatos, C.R., y Kales, J.D. (1984). Biopsychobehavioral correlates of insomnia, III: Polygraphic findings of sleep difficulty and their relationship to psychopathology. *International Journal of Neuroscience*, 23, 43-55.
- Kales, A., Caldwell, A., Preston, T., Healey, S., & Kales, J. (1976). Personality patterns in insomnia: theoretical implications. *Archives of General Psychiatry*, 33, 1128-1134.
- Kaster, M. P., Rosa, A. O., Rosso, M. M., Goulart, E. C., Santos, A. R. & Rodrigues, A. L. (2004). Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. *Neurosci Lett*, 355, 21-4.
- Katz, D. & McHorney, C. (1998). Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. *Archives of Internal Medicine*, 158, 1099-1107.

- Koenigs, M., Holliday, J., Solomon, J. & Grafman, J. (2010). Left dorsomedial frontal brain damage is associated with insomnia. *J Neurosci*, 30, 16041-3.
- Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., Clark, J., Warner, T., Sisley, B. & Sklar, D. (2001). Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest*, 120, 1923-1929.
- Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P. & Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *J. Sleep Res*, 18, 436-446.
- Krueger, J., et al. (1978). Sleep-promoting factor S: purification and properties. *Proc Natl Acad Sci*, 75(10), 5235-8.
- Krueger, J., Walter, J. & Levin, C. (1985). Factor S and related somnogens: an immune theory for slow-wave sleep. En: McGinty DJ, Drucker-Colin, R., Morrison, A. & Parmeggiani, P. Brain mechanisms of sleep. New York, NY: Raven Press.
- Krueger, J., Frank, M., Wisor, J. & Roy, S. (2016). Sleep Function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*, 28, 42-50.
- Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T., Diekelmann, S. & Born, J. (2011). Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol*, 187, 283-90.
- Lazo, M. & Martínez-Fernández, A. (2016). Trastornos del movimiento relacionados con el sueño. En Jiménez-Genchi, A. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del dormir, 2da ed. México: APM.
- Legendre, R. & Pieron, H. (1913). Recherches sur le besoin de sommeil consecutif a une veille prolongee. *Z Allg Physiol*, 14, 235-62.
- Léger, D. & Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev*, 14(6), 379-89.
- Lindsley, D., Bowden, J. & Magoun, H. (1949). Effect upon the EEG of acute injury to

the brain stem activating system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1, 475-86.

Loomis, A., Harvey, E. & Hobart G. (1937). Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*, 21, 127-44.

Lucas, A. (1975). Effects of five to seven days of sleep deprivation produced by electrical stimulation of the midbrain reticular formation. *Exp Neurol*, 49, 554-68.

Meng, L., Zhen, Y. & Hui, R. (2013). The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension Research*, 36, 985-995.

Merlino, G., Valente, M., Serafini, A. & Gigli, G. (2007). Restless legs syndrome: diagnosis, epidemiology, classification and consequences. *Neurological Sciences*, 28, 37-46.

Mc Kinnon, M., Yucel, K., Nazarov, A. & MacQueen, G (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder *Psychiatry Neurosci*, 34(1), 41-54.

Morin, C. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. Nueva York: Guilford Press.

Morin, C. (1994). Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep: preliminary scale development and description. *Behav Ther*, 17, 163-4.

Morin, C. & Jarrin, D. (2013). Epidemiology of insomnia prevalence, course, risk factors and public health burden. *Sleep Med Clin*, 8, 281-297.

Morin, C., Vallières, A., Ivers, H. (2007). Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep (DBAS): Validation of a brief version (DBAS-16). *SLEEP*, 11(30), 1547-1554.

- Moruzzi, G & Magoun, H. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 1, 455-73.
- Müller, M. B. & Wurst, W. (2004). Getting closer to affective disorders: the role of the CRH receptor system. *Trends Mol Med*, 10, 409–15.
- National Institutes of Health (2005). National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, *Sleep*, 28, 1049-1057.
- Nebes, R., Buysse, D., Halligan, E., Houch, P. & Monk, T. (2009). Self-report sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *Journal of Gerontology: Psychological Science*, 64(2), 180-187.
- Nofzinger, E., Buysse, D., Germain, A., Price, J., Miewald, J. & Kupfer, J. (2004). Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*, 161, 2126-8.
- Nowell, P., Buysse, D., Reynolds, C., Hauri, P., Roth, T., Stepanski, E., et al. Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Psychiatry*, 154, 1412-6.
- Ohayon, M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 97-111.
- Ohayon, M. (2005). Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Archives of Internal Medicine*, 165, 35-41.
- Ohayon, M. & Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 9-15.
- Opp, M. & Krueger, J. (2015). Sleep and host defense. En Kryger M, editor. *Principals and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Orff, H., Drummond, S., Nowakowski, S. & Perlis, M. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *SLEEP*, 30(9), 1205-1211.

- Ostrosky-Solís, F, Ardila A, Rosselli, M. (1998). Brief Neuropsychological Evaluation In Spanish. Psychological Corporation. (NEUROPSI) Manual, Protocolos y Perfiles.
- Pappenheimer, J. (1976). The sleep factor. *Sci Am*, 235(2), 24-9.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W. y Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 256-259.
- Pérez-Padilla, R., Salín-Pascual, R., Valencia-Flores, M. & Castorena, A. (2009). La medicina del sueño: evolución histórica y situación actual. En Valencia-Flores, M. Et al. *Trastornos del dormir* (23-35). México: UNAM.
- Perlis, M., Giles, D., Mendelson, W., Bootzin, R. & Wyatt, J. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res*, 6:179–88.
- Perlis, M., Smith, M., Pigeon, W. (2005). Etiology and pathophysiology of insomnia. En: Kryger et al. (Eds). *Principles and practice of sleep medicine* (714-725). Philadelphia: ELSEVIER.
- Phillips, B. & Mannino, D.M. (2007). Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 489-494.
- Plihal, W. & Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 9, 534–47.
- Pigeon, R. W. & Perlis, M. L. (2006). Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Med Rev*, 10, 247–54.
- Porter, R., Bourke, C. & Gallagher, P. (2007). Neuropsychological impairment in major depression: Its nature, origin and clinical significance. *Aust N Z J Psychiatry*, 41(2), 115-28.
- Randazzo, A. C., Schweitzer, P. K., Stone, K. L., Compton, J. D., Walsh, J. K. (2000).

Impaired cognitive function in insomniacs vs. normals. *Sleep*, 23(Suppl.):A4.

Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of human Subjects. Los Angeles: Brain information Service/Brain Research Institute, UCLA.

Rey, A. (1942). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, 28, 286- 340.

Reyes-Lagunes, I. & Barragán, L. (2006). Procedimiento de validación psicométrica culturalmente relevante: un ejemplo. En *La Psicología social en México* (Ed. XI)(625-630). México: UNAM.

Reyes-Zúñiga, M. & Cámara-Fernández, J. (2016). Hipersomnis de origen central: narcolepsia, hipersomnia idiopática y síndrome de Klein Levin. En Jiménez-Genchi, A. *Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del dormir*, 2da ed. México: APM.

Retey, J. V., Adam, M., Khatami, R., Luhmann, U.F., Jung, H. H., Berger, W. et al. (2007). A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2) contributes to the individual sensitivity to caffeine. *Clin Pharmacol Ther*, 81, 692–8.

Riedel, B. & Lichstein, K. (2000). Insomnia and daytime functioning. *Sleep Med Rev*, 4(3), 277-298.

Riemann, D., & Voderholzer, U. (2003). Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *Journal of Affective Disorders*, 76, 255-259.

Riemann, D., Berger, M., & Voderholzer, U. (2001). Sleep and depression, results from psychobiological studies: an overview. *Biological Psychology*, 57, 67-103.

Roca, M., Vives, M., López-Navarro, E., García-Campayo, J. & Gili, M. (2015). Alteraciones cognitivas y depresión: una revisión crítica. *Actas Esp*

Psiquiatr, 43(5), 187-193.

Rodríguez-Bores, L., Saracco-Álvarez, R., Escamilla-Orozco, R. & Orellana, A. (2014). Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 37, 517-522.

Rosa, R., Bonnet, M. & Warm, J. (1983). Recovery of performance during sleep following sleep deprivation. *Psychophysiology*, 20, 152-9.

Rossi, A., Pessoa, L., Desimone, R. & Ungerleider, L. (2009). The prefrontal cortex and executive control of attention. *Exp Brain Res*, 192, 489-97.

Sack, R., Auckley, D., et al. (2007). Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *SLEEP*, 11(30), 1460-1483

Sampieri, R., Fernández, C. & Baptista, M. (2010). Metodología de la investigación (5ta ed.). México: McGraw-Hill.

Santillana-Hernández, S., Ramos, J., América-García, A., Maldonado, H., Galindo, D. Et al. (2010). Guía de práctica clínica: diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño. México: CENETEC.

Sarrais, F. & Manglano, P. (2007). El insomnio. *An. Sist. Sanit. Navar.* 30(1), 121-134.

Sedó, M. (2007). Test de los Cinco Dígitos. Madrid: T.E.A. Ediciones.

Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C. & Sateia, M. (2008). Clinical Guideline for the evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med*, 4(5), 487-504.

Siegel, J. (2011). REM Sleep. En Kryger, M., Roth, T. & Dement, W. Principles and practice of sleep medicine (92-111). Philadelphia: ELSEVIER.

- Sierra, J. & Delgado-Domínguez, C. (2005). Propiedades psicométricas de la Dysfunctional Beliefs and Attitudes About Sleep Scale (DBAS) en una muestra española de sujetos normales. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 3(37), 523-539.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond*, 298, 199-209.
- Shekleton, J., Flynn-Evans, E., Miller, B., Epstei, L., Kirsch, D., Et al. (2014). Neurobehavioral Performance Impairment in Insomnia: Relationships with Self-Reported Sleep and Daytime Functioning. *SLEEP*, 37(1), 107-116.
- Shekleton, J., Rogers, N. & Rajaratnam, S. (2010). Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Med Rev*, 14, 47-60.
- Sothorn, R., Kanabrocki, E., Boles, M., Nemchausky, B., Olwin J. & Scheving, L. (1994). Marker rhythmometry: comparison of simultaneous circadian variations for cortisol & melatonin in 3 biological fluids of adult men. *Biological Rhythms and Medications*, XII(4).
- Spielman, A., Caruso, L. & Glovinsky, P. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatry Clinics of North America*, 10, 541-553.
- Staner, L. (2010). Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Mdicine Review*, 14, 35-46.
- Staner, L., Duval, F., Haba, J., Mokrani, M. C. & Macher, J. P. (2003). Disturbances in hypothalamo pituitary adrenal and thyroid axis identify different sleep EEG patterns in major depressed patients. *J Psychiatr Res*, 37, 1-8.
- Tang, N. & Harvey, A. (2004). Correcting distorted perception of sleep in insomnia: A novel behavioural experiment? *Behaviour Research and Therapy*, 42, 27-39.

- Tang, N., Wright, K., & Salkovskis, P. (2007). Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *Journal of Sleep Research*, 16, 85-95.
- Taylor, D., Mallory, L., Lichstein, K., Durrence, H., Riedel, B. & Bush, A. (2007). Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*, 30, 213-218.
- Téllez-López, A., Guerrero, M., Gutiérrez, F., Niño, M. & Silva, M. (1995). Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental*, 18, 14-22.
- Terzano, M., Parrino, L., Spaggiari, M., Palomba, V., Rossi, M., & Smerieri, A. (2003). CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clinical Neurophysiology*, 114, 1715-1723.
- Thase, M.E. (2006). Treatment and issues related to sleep and depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 46-50.
- Torre-Bouscoulet, L., Vázquez-García, J., Muiño, A. et al. (2008). Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American Cities. *Journal of clinical sleep medicine*, 4, 579-585.
- Tsuno, N., Besset, A. & Ritchie, K. (2005). Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*, 66, 1254-69.
- Opp, M. & Krueger, J. (2015). Sleep and host defense. En Kryger M., ed. *Principals and practice of sleep medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Valencia-Flores, M., Pérez-Padilla, J., Salín-Pascual, R. & Meza, S. (2009). *Trastornos del dormir*, 2da ed. México: Universidad Nacional Autónoma de México.

- Vizcarra, D. (2000). Evolución histórica de los métodos de investigación en los trastornos del sueño. *Rev Med Hered*, 11(4), 136-143.
- Vgontzas, A., Bixler, E., Kales, A., Manfredi, R., & Tyson, K. (1994). Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. *International Journal of Neuroscience*, 77, 11-21.
- Vgontzas, A., Bixler, E., Lin, H., Prolo, P., Mastorakos, G., Vela-Bueno, A. et al. (2001). Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3787-94.
- Vgontzas, A., Fernández-Mendoza, J., Liao, D. & Bixler, E. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Medicine*, 17, 241-254.
- Vgontzas, A., Liao, D., Bixler, E.O., Chrousos, G.P., & Vela-Bueno, A. (2009a). Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*, 32, 491-497.
- Vgontzas, A., Liao, D., Pejovic, S., Calhoun, S. Et al. (2009). Insomnia With Objective Short Sleep Duration Is Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 32(11), 1980-1985.
- Vgontzas, A., Tsigos, C., Bixler, E., Stratakis, C., Zachman, K., Kales, A. et al. (1998). Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res*, 45, 21-31.

- Vignola, A., Lamoureux, C., Bastien, C. H. & Morin, C. M. (2000). Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 55(1), 54-62.
- Walker, M.P. (2008). Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Medicine*, 9, 29-34.
- Xi, M., Morales, R. & Chase, M. (2004). Interactions between GABAergic and cholinergic processes in the nucleus pontis oralis: neuronal mechanisms controlling active (rapid eye movement) sleep and wakefulness. *J Neurosci*, 24, 10670-8.
- Yates, W. R., Mitchell, J., Rush, A. J., Trivedi, M., Wisniewski, S. R., Warden, D. et al. (2007). Clinical features of depression in outpatients with and without co-occurring general medical conditions in STAR*D: confirmatory analysis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 9, 7–15.
- Zobel, A. W., Nickel, T., Kunzel, H. E., Ackl, N., Sonntag, A., Ising, M., et al. (2000). Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated. *J Psychiatr Res*, 34, 171–81.

