



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**FACULTAD DE MEDICINA
BIOLOGÍA EXPERIMENTAL**

**CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN PACIENTES CON
COMORBILIDAD ENTRE INSOMNIO Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO
DURANTE EL PERIODO DE INICIO A SUEÑO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. EN C. PÁRAMO BRANDO ANGELA MARÍA

**TUTORA PRINCIPAL DE TESIS: DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ
FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM**

**DR. REYES HARO VALENCIA POSGRADO EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS**

**COMITÉ TUTOR: DR. MANUEL MIRANDA ANAYA
FACULTAD DE CIENCIAS, UNAM**

**TUTORA INVITADA: DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM**

CD. MX., NOVIEMBRE, 2019.



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.

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/1233/2019

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C. Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria del Subcomité de Biología Experimental y Biomedicina del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **28 de mayo de 2018** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **DOCTORA EN CIENCIAS** de la estudiante **PÁRAMO BRANDO ANGELA MARÍA** con número de cuenta **509451875** con la tesis titulada **“CARACTERÍSTICAS ELECTROENCEFALOGRÁFICAS EN PACIENTES CON COMORBILIDAD ENTRE INSOMNIO Y APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO DURANTE EL PERIODO DE INICIO A SUEÑO”**, realizada bajo la dirección de la **DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO
Vocal: DRA. MARÍA DE LA LUZ NAVARRO ANGULO
Secretario: DRA. PILAR DURÁN HERNÁNDEZ
Suplente: DR. RIGOBERTO GONZÁLEZ PIÑA
Suplente: DR. MANUEL MIRANDA ANAYA

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 11 de noviembre de 2019

COORDINADOR DEL PROGRAMA


DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



c. c. p. Expediente del alumno

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIDAD DE POSGRADO

Edificio D, 1° Piso. Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria
Alcaldía Coyoacán. C. P. 04510 CDMX
Tel. (+5255)5623 7002 <http://pcbiol.posgrado.unam.mx/>

AGRADECIMIENTOS

Al Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM.

Al CONACYT por su apoyo económico de beca de manutención recibida durante el doctorado con CVU número: 262077.

Al PAEP por los apoyos económicos recibidos para la asistencia a congresos internacionales

A mi tutora principal la Dra. Pilar Durán Hernández y al Dr. Reyes Haro Valencia quien fungió como mi tutor principal hasta su jubilación de la Facultad de Medicina de la UNAM.

A los miembros del Comité Tutor conformado por el Dr. Manuel Miranda Anaya y a la Dra. Irma Yolanda del Río Portilla quien fue tutora invitada.

AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL

A mi madre Anabella Brando Sierra, por tu amor incondicional, tu apoyo y por creer en mí cada día, por ser mi mejor ejemplo a seguir, mi amiga y cómplice. Mamita gracias a ti soy quién soy... por siempre gracias.

A mi padre, Jorge Enrique Páramo por tu apoyo, tu cariño, tu mirada llena de orgullo, por haberme impulsado para venir a México y vivir la mejor experiencia de mi vida. Gracias papá porque sin ti este logro no habría sido posible.

A Mi México siempre lindo y querido, país de colores, aromas y sabores. Gracias por abrirme tus puertas y permitirme enamorarme de tu riqueza, de tu gente, de tu comida y tus paisajes. Gracias por regalarme 11 años maravillosos en tu suelo y por todos los aprendizajes que me permitieron crecer como persona, mujer, estudiante y profesional.

A mi familia paterna en México: Zorita, Lina y Vicente, por la magia que nos hizo encontrarnos y nos mantiene unidos. Zorita gracias por haber sido mi primer contacto y vínculo con México, por tu cariño, tu sonrisa, por haberme acompañado durante este proceso en sus subidas y bajadas, por abrirme con amor las puertas de tu casa y de tu vida cuando más lo necesité, por las pláticas, las risas, los viajes y los abrazos. A Linita, por ser mi amorosa conexión en México con mi familia y su historia, por haberme brindado mi primer hogar en este país, por tus apapachos, dulzura, alegría y apoyo. A Vicente, por tu ternura, cariño y el apoyo incondicional que me brindaste.

A mi tutor el Dr. Reyes Haro Valencia "mi Doc", porque además de haber sido mi gran maestro fue mi amigo. Gracias Doctor por abrirme las puertas de su clínica y de su corazón, gracias por todo el apoyo que me brindó en estos 9 años, por su enseñanza de la ética, el compromiso y profesionalidad en el ejercicio de la medicina del sueño, por su acompañamiento y asesoría durante mi doctorado. Gracias por haberme enseñado a amar la medicina del sueño, siempre será mi inspiración y ejemplo a seguir.

A mi tutora la Dra. Pilar Durán Hernández, por sus enseñanzas, cariño, paciencia y compromiso en formarme como una excelente investigadora y profesional. Por haberme acompañado y apoyado a lo largo de todo este proceso.

Al Dr. Manuel Miranda Anaya miembro de mi comité tutorial. Gracias por sus aportes precisos y acertados a mi proyecto de investigación. Por su trato amable, su ética y compromiso con mi proceso de formación.

A la Dra. Yolanda del Río, tutora invitada. Gracias doctora por su compromiso con mi proyecto y mi formación como doctora, gracias por su tiempo, su amable escucha, los aportes hechos a mi trabajo, los aprendizajes recibidos y por todo su apoyo durante este proceso de doctorado.

Al Dr. Adrián Poblano, por su gran ayuda en la aceptación del artículo requisito para la obtención del grado, por su paciencia, acompañamiento y guía durante este proceso.

A mis amigas colombianas en México, Anita, Marisol, Maite, Dianita, Elbita, Paola y a Lynnita que a pesar de ser estadounidense, también hace parte de mi familia colombiana en este maravilloso país. Gracias mis niñas por cada momento compartido, por su apoyo, escucha, consejos, risas, abrazos, viajes, experiencias, gracias por todo lo vivido, siempre serán parte de mi familia por elección. Lynnita gracias por tu asesoría, tiempo y apoyo invertidos en el desarrollo de mi proyecto y en del artículo, tus aportes fueron muy valiosos e importantes, siempre estaré agradecida.

Gracias a mis amigas mexicanas, Dianita de la Orta, Mayita (mi hermanita mexicana), Gaby, Alicia, Clarita. Gracias por cada momento compartido, por su apoyo y escucha incondicional, por su cariño y enseñanzas. Gracias por haberme acompañado a lo largo de este proceso y de cada experiencia vivida en México, siempre serán parte de mi familia por elección.

Gracias a mis amigos mexicanos, Antonio alias "Toñito", Jorge, Vernon y Leonel. Gracias por su cariño, escucha, apoyo, ánimo, por cada momento compartido y por haber estado conmigo durante todo este proceso. Siempre serán parte de mi familia en México.

A Yavné, por haberme acompañado durante mi último año en México, por su apoyo durante todos los procesos que atravesé en ese periodo. Por todo lo vivido y aprendido, por el cariño, la amistad, las películas en la cineteca, gracias por todo lo compartido.

A mis "compas" del IMMIS: Jacobo por su apoyo y ánimo durante la realización de mi proyecto, por la compañía, amistad, apoyo y aprendizajes, y Pepe, por su amistad, compañerismo y apoyo.

Al Dr. Daniel Santana, por su apoyo y acompañamiento durante los primeros semestres del doctorado en mi proyecto de investigación. Al Dr. Ulises Jiménez, por haberme orientado en el desarrollo del anteproyecto y en la temática de mi proyecto doctoral.

Al H. Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas por las prórrogas otorgadas para poder culminar mi doctorado.

Y por último a todos compañeros, maestros y amigos que han estado conmigo a lo largo de esta maravillosa experiencia en México y en el desarrollo de mi proyecto de doctorado, a todos muchas gracias.

DEDICATORIAS

*A mis padres, familia y amigos
A México mágico... mi segunda tierra
A mi Colombia tierra querida*

*“Dormir no es arte pequeño: se necesita, para ello, estar desvelado
el día entero.”*
Friedrich Wilhelm Nietzsche

“El sueño es la única medicina efectiva.”
Sófocles

“No lo despierte, tiene insomnio y quiere curárselo durmiendo.”
De la película: Una noche en la ópera

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL CICLO-SUEÑO VIGILIA.....	5
MECANISMOS CENTRALES DEL SUEÑO Y LA VIGILIA	7
PERIODO DE INICIO A SUEÑO	15
INSOMNIO PRIMARIO	19
DEFINICIÓN, SÍNTOMAS Y PREVALENCIA DEL INSOMNIO.....	19
ETIOLOGÍA DEL INSOMNIO	20
SINDROME DE APNEA/HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAHOS).....	25
CARACERÍSTICAS Y SÍNTOMAS	25
PREVALENCIA DEL SAHOS	26
ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL EEG EN SUJETOS CON SAHOS.....	27
INSOMNIO COMÓRBIDO CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO	28
DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y COMORBILIDADES.....	28
CARACTERÍSTICAS Y FISIOPATOLOGÍA	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	38
HIPÓTESIS.....	38
Hipótesis de trabajo	38
OBJETIVOS.....	39
Objetivo General:.....	39
Objetivos Específicos:	39
METODOLOGÍA	39
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS.....	39
Criterios de inclusión:	40
Criterios de exclusión.....	41
VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES	41
Variables dependientes:	41

- Variables electroencefalográficas	41
- Variables polisomnográficas	41
Variables independientes	42
TÉCNICAS EMPLEADAS.....	42
Registro polisomnográfico (PSG)	42
Análisis cuantitativo del EEG	43
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
RESULTADOS	44
VARIABLES DEMOGRAFICAS, NIVEL DE SEVERIDAD EL SAHOS EN AMBOS GRUPOS Y QUEJA DE INSOMNIO EN EL GRUPO CON INSAHOS	44
VARIABLES POLISOMNOGRÁFICAS DE AMBOS GRUPOS DE LAS TRES PRIMERAS HORAS DE ESTUDIO	45
PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO DISTINTIVO DE LOS PACIENTES CON COMORBILIDAD ENTRE INSOMNIO Y SAHOS DURANTE EL PERIODO DE INICIO A SUEÑO .	46
Comparación de potencias absolutas durante la vigilia previa al inicio de sueño (VPS) entre ambos grupos	46
Comparación de potencias absolutas durante la fase 1 de sueño NMOR (N1) entre ambos grupos	48
Correlación entre eficiencia de sueño y PA Delta durante N1 en la derivación F3	50
Correlación entre eficiencia de sueño y PA Delta durante N1 en la derivación C3.....	51
DISCUSIÓN GENERAL	52
CONCLUSIONES.....	57
LITERATURA CITADA	59
APÉNDICE, ARTÍCULO REQUISITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO	70

RESUMEN

El insomnio y el síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (INSAHOS), son las dos alteraciones del sueño con mayor prevalencia en la población general. Ambas alteraciones se consideran condiciones clínicas opuestas ya que la primera se caracteriza por la ausencia de sueño mientras la segunda por generar somnolencia excesiva diurna, sin embargo, la coexistencia de ambas alteraciones tiene una alta prevalencia. Diversos estudios en el área de la medicina del sueño han reportado que alrededor del 22% al 54% de los pacientes con síndrome de apnea/hipoapnea del sueño (SAHOS) reportan síntomas de insomnio, del mismo modo el 25% al 75% de los pacientes con insomnio presentan síntomas de SAHOS. A pesar de la alta prevalencia de la comorbilidad entre ambas alteraciones, en la literatura observamos que son pocos los estudios que han buscado explicar la fisiopatología subyacente a los síntomas y características de esta coexistencia. A su vez, el insomnio y el SAHOS (INSAHOS) son alteraciones que han sido ampliamente estudiadas en la literatura de los trastornos del sueño, donde la descripción de las características electroencefalográficas (EEG) de ambos grupos de pacientes, han brindado una mayor comprensión de la neurofisiología y sintomatología de ambos trastornos. En el caso del insomnio se ha descrito el patrón EEG durante el periodo de inicio al sueño, sueño NMOR y MOR. En el periodo de inicio a sueño, se ha observado que estos pacientes presentan un patrón de frecuencias EEG caracterizado por aumento en la potencia beta siendo un indicador de mayor activación cortical (*hyperarousal* en inglés). Del mismo modo, en los sujetos con SAHOS se ha observado que presentan menor potencia delta durante el sueño NMOR y mayor actividad lenta durante la vigilia y el sueño MOR. Teniendo en cuenta que previamente se ha descrito el patrón EEG en pacientes con insomnio y SAHOS por separado, en este estudio realizamos una primera aproximación a la comprensión de los mecanismos centrales generadores de los síntomas del insomnio presentes en esta coexistencia, mediante la descripción del patrón de frecuencias electroencefalográficas de los pacientes con INSAHOS por medio del análisis cuantitativo durante el periodo de inicio a sueño. De este modo diseñamos un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, en el que comparamos el patrón de frecuencias EEG entre un grupo de sujetos que presentan insomnio comórbido con SAHOS y un grupo de referencia conformado por pacientes con SAHOS sin síntomas de insomnio. Los dos grupos de pacientes fueron seleccionados teniendo en cuenta el diagnóstico previo mediante estudio polisomnográfico (PSG) y siguiendo criterios de inclusión y exclusión. De este modo se obtuvo una muestra de 10 pacientes con INSAHOS y 10 pacientes con SAHOS sin insomnio. De cada estudio PSG se seleccionaron segmentos de 60 segundos del EEG libres de artefactos, de la vigilia previa al inicio del sueño (VPS) y de la fase 1 de sueño NMOR (N1) que conforman el periodo de inicio a sueño. Se realizó el análisis de las bandas tradicionales para cada

sujeto y derivación, de las cuales obtuvimos la potencia absoluta (AP). Una vez obtenidos estos datos comparamos las AP entre ambos grupos como también las variables PSG. No observamos diferencias en las variables PSG entre ambos grupos excepto en la eficiencia de sueño, la cual fue menor en los sujetos con INSAHOS. Respecto a las características EEG observamos que los pacientes comórbidos obtuvieron mayor potencia beta 1 en las derivaciones frontal y central izquierda durante la vigilia previa al inicio del sueño comparado con el grupo de referencia, la cual desaparece durante la fase 1 de sueño NMOR, en la que se observa mayor potencia delta en las derivaciones frontal y central izquierda en el grupo de pacientes con INSAHOS. El aumento en beta observado durante la VPS en los pacientes con insomnio comórbido a SAHOS puede estar reflejando una mayor actividad a nivel cortical que se encuentra ausente en los pacientes con solo SAHOS, lo cual puede ser producto de un desfase a nivel subcortical en el mecanismo encargado de la disminución de la vigilia y la puesta en marcha del promotor del sueño, lo cual explicaría la queja de dificultad para conciliar el sueño presente en estos pacientes. Respecto al aumento en delta durante la fase N1 de sueño observamos un comportamiento diferente entre grupos. Podemos concluir que los pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS presentan características EEG diferentes a las del grupo de referencia, lo cual puede explicar la sintomatología del insomnio dentro de esta coexistencia, donde el insomnio puede ser producto de factores intrínsecos predisponentes y las apneas estén jugando un papel perpetuante dentro de esta comorbilidad.

ABSTRACT

Insomnia and Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS) are the two sleep alterations with the highest prevalence in the general population. Insomnia and OSAHS have often been opposing clinical conditions since insomnia is characterized by the lack of sleep while OSAHS leads to excessive daytime sleepiness. However, it is common for these alterations to occur together; studies have reported a prevalence of the coexistence into insomnia and OSAHS (I+OSAHS) around the 30% to 50% in the general population. However, the fact that these two alterations can occur together has led some authors to question why some patients present with OSAHS alone, while others present with comorbid insomnia and OSAHS. There are only a few studies that have sought to explain the symptomatology and characteristics of the comorbidity. At the same time, both insomnia and OSAHS have been relatively well-studied when they present alone, when the electroencephalographic pattern (EEG) description in patients with primary insomnia and OSAHS has led to significant knowledge of the physiopathology and symptomatology of insomnia and in OSHAS patients. It has been reported that insomnia patients present an increase in beta activity during PSW which is maintained during Stage N1, and is an indicator of cortical activation, which makes it difficult for these patients to fall asleep. On the contrary, in OSAHS patients decreased delta potential has been reported during non-REM sleep in these subjects, which the authors mention could be generated by an alteration in the homeostatic mechanism. Given this existing knowledge, we now consider it is important to explore the mechanisms generating the symptoms of insomnia in the context of comorbidity with OSAHS by describing the EEG pattern characteristics during the sleep onset period of these patients using quantitative EEG analysis. Retrospective, cross-sectional study comparing polysomnographic (PSG) and EEG characteristics between I+OSAHS (n=10) and OSAHS (n=10) patients. Quantitative EEG analysis was carried out; absolute potentials for each bandwidth and derivation were compared between groups during pre-sleep wakefulness (PSW) and Stage 1 NREM sleep (Stage N1). PSG variables were similar between I+OSAHS and OSAHS patients, though I+OSAHS patients had significantly lower sleep efficiency. I+OSAHS subjects had higher beta potentials in the left frontal and central derivations than OSAHS patients during PSW. Regarding stage N1, I+OSAHS patients presented higher delta potentials in the left frontal ($p=0.043$) and central ($p=0.023$) regions derivations than OSAHS patients. There was no difference between the groups in alpha or theta potentials during either stage. I+OSAHS patients present an EEG pattern characterized by higher beta potentials during PSW, indicating increased cortical activity which may explain the symptomatology of insomnia with OSAHS. Elevated beta potentials decrease by Stage N1, at which point delta potentials augment, suggesting an increased need for sleep

recovery in these patients. This may indicate that in I+OSAHS patients, insomnia and OSAHS arise as independent pathologies, where insomnia can be the product of intrinsic factors. Full night EEG studies are needed to provide more information on the EEG characteristics underlying the homeostatic sleep mechanism alterations in these patients.

INTRODUCCIÓN

DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL CICLO-SUEÑO VIGILIA

El ciclo sueño-vigilia se define como la alternancia de tres diferentes periodos de vigilancia los cuales son: vigilia (V), sueño sin movimientos oculares rápidos (NMOR o NREM Non-Rapid eye Movement, en inglés) y sueño con movimientos oculares rápidos (MOR o REM, Rapid Eye Movement). El patrón neurofisiológico y conductual difiere de manera importante en cada uno de estos estados, de modo tal, que es como si tuviésemos 3 estados cerebrales distintos: despierto, dormido y soñando. Esta alternancia está regulada por dos mecanismos, uno homeostático y otro circadiano (ocurre cada 24 horas), donde la interacción combinada de ambos determina la propensión al sueño (Borbély, 1982).

Según Carskadon y Dement (2011), el sueño puede ser definido como un estado de comportamiento reversible de la desconexión perceptual y la disminución de respuesta al entorno. Este estado se acompaña de una postura recostada, quietud, ojos cerrados y otros indicadores que comúnmente están asociados con el dormir. Del mismo modo, Michael Jouvet en 1964, definió el sueño como, “la disminución natural, periódica y reversible de la percepción del medio externo, conservando cierto grado de reactividad y de las funciones autónomas”. A su vez, el sueño también es definido electroencefalográficamente por ondas eléctricas cerebrales específicas (Purves et al., 2004).

La actividad eléctrica cortical de la vigilia es caracterizada en términos electroencefalográficos (EEG) por la presencia de ondas alfa, beta y gamma. La actividad alfa se presenta cuando el individuo se encuentra en vigilia relajada con los ojos cerrados y se caracteriza por una frecuencia de 8-12 Hz (ciclos/seg). La actividad beta y gamma son frecuentes durante la vigilia activa con ojos abiertos y se caracterizan por tener un voltaje bajo (5-10 μ V) y una frecuencia rápida, entre 13-30 Hz para beta y gamma de 30 en adelante. Para definir a este tipo de actividad rápida se emplea el término de actividad desincronizada.

A su vez, el sueño se divide en dos etapas fundamentales: sueño de no movimientos oculares rápidos o NMOR y sueño de movimientos oculares rápidos o sueño MOR. Durante el sueño, las fases NMOR, MOR y vigilia alternan cíclicamente, de manera ultradiana (menos de 24 horas), es decir en ciclos de 90 a 120 minutos. El sueño NMOR está dividido en tres etapas, NMOR 1 (N1), NMOR 2 (N2) y NMOR 3 (N3) también llamado sueño profundo o sueño de ondas lentas (Iber et al., 2007)

Según los criterios de la Academia Americana de Medicina del sueño (2018), en humanos la vigilia y cada fase de sueño, puede ser definida mediante los siguientes parámetros polisomnográficos (PSG):

- **VIGILIA:** Se define por el predominio en la señal EEG de actividad alfa en la región occipital, presente en más del 50% de la época de registro de 30 seg. y/o la mezcla de frecuencias de bajo voltaje en este mismo porcentaje. Se acompaña de tono muscular aumentado en la señal de electromiografía (EMG) y en el electrooculograma (EOG) movimientos rápidos de ojos o parpadeos.
- **NMOR1:** Este estado es considerado como la transición de vigilia a sueño. Se caracteriza por la presencia en el EEG de más del 50% de actividad lenta de 4-7 Hz o ritmo theta. A su vez, en el EEG se observan ondas agudas del vertex de <0.5 segundos de duración, observables en la región central. En el EOG movimientos lentos de ojos.
- **NMOR2:** En esta etapa del sueño el EEG se caracteriza por la presencia de grafoelementos particulares, como los husos de sueño, que se definen como trenes de ondas con una frecuencia de 12-14 Hz y una duración ≥ 0.5 seg, se observan con mayor amplitud en las regiones centrales. Los complejos K también son un grafoelemento característico de esta fase de sueño y consisten en una onda claramente delineada con polaridad negativa y positiva y una duración ≥ 0.5 seg. En el EMG se observa disminución en el tono muscular y en el EOG ausencia de movimientos oculares.
- **NMOR3 o sueño de ondas lentas:** La actividad del EEG cambia a ritmo delta con ondas de amplitud $>70 \mu\text{V}$ y con frecuencia de 0.5-3.0 Hz, presente en más del 20% de la época de 30 seg. Esta actividad se observa de manera predominante en la región frontal. La actividad EMG disminuye mayormente que en el sueño N2 y la actividad en el EOG se encuentra ausente. Esta fase también es conocida como sueño sincronizado.

En estas etapas se producen cambios a nivel fisiológicos como lo son: disminución en la actividad neuronal, frecuencia cardiaca, presión arterial, temperatura cerebral y corporal. La actividad respiratoria varía en cada una de estas etapas, durante el sueño NMOR 1 y 2 se observa un ritmo respiratorio inestable con sucesivas hipoventilaciones e hiperventilaciones. En la etapa 3 la respiración se vuelve regular, de mayor amplitud y menor frecuencia, y se produce un leve descenso del volumen por minuto (Velázquez J, Terán G, 2010).

Sueño MOR: En esta fase de sueño, la actividad EEG se caracteriza por presentar frecuencias mixtas (ritmo theta, beta, alfa), y ondas en “diente de sierra” de 2-6 Hz con mayor amplitud observable en las regiones centrales, en algunos casos preceden la

aparición de los movimientos oculares rápidos. En el EMG se observa una disminución importante en el tono muscular, la que se ha denominado, atonía muscular. En la señal EOG se observan movimientos rápidos y conjugados de ojos, característica por la cual esta fase lleva dicho nombre. El sueño MOR tiene una fase tónica y otra fásica, la primera incluye los movimientos oculares rápidos e irregularidad cardiorrespiratoria, atonía muscular y la segunda se caracteriza por no presentar movimientos oculares rápidos (Culebras., 1996).

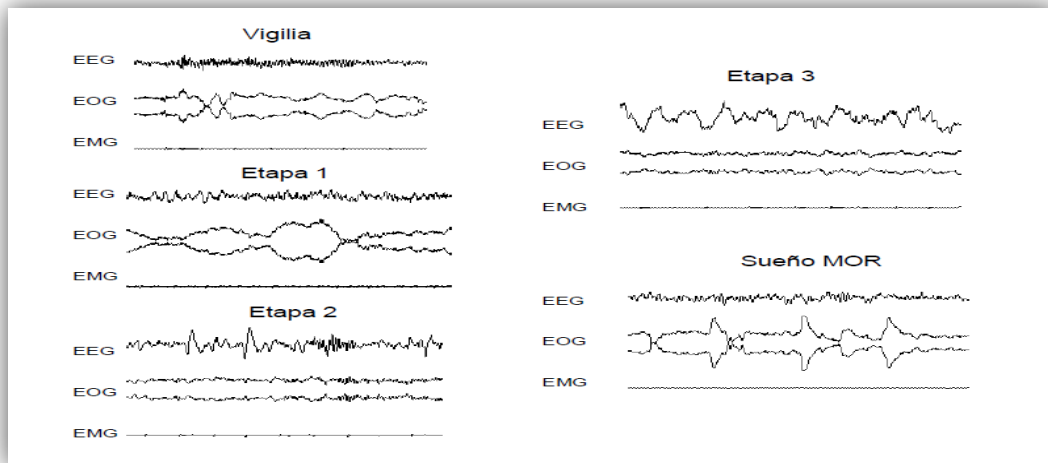


Figura 1. Representación de las diferentes etapas del ciclo sueño – vigilia en humanos. Se observa la actividad eléctrica electroencefalográfica (EEG), electrooculográfica (EOG) y electromiográfica (EMG) para cada etapa (Tomada De Velázquez & Terán G, 2010).

MECANISMOS CENTRALES DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

El ciclo del sueño y la vigilia completa el dominio de la actividad cerebral. Estos dos estados fisiológicos son generados y regulado por mecanismos centrales conformados por estructuras cerebrales, núcleos neuronales, neurotransmisores y neuropéptidos específicos. A comienzos del siglo XX los científicos consideraban que la vigilia era mantenida por la entrada de estímulos sensoriales y que la disminución de estos inducidos por el estado de fatiga ocasionaba el sueño, comprendiendo de manera pasiva la generación de ambos procesos (Jones, 2003). Esta noción fue replanteada a partir de los experimentos realizados durante las primeras décadas del siglo pasado por medio de los estudios realizados por Frederick Bremer, Magoun y Moruzzi en cerebro de gatos y Von Economo en cerebros humanos de pacientes que fallecían por encefalitis letárgica.

Mediante los experimentos de Bremer en 1935 y 1936 en cerebro de gatos se descubrió que la producción neural del sueño y la vigilia no dependían de la entrada de estímulos sensoriales por la medula espinal, ya que al separarla del cerebro mediante un corte, el registro de la actividad eléctrica cerebral mostraba normalidad en el ciclo sueño-vigilia, mientras que al separar el tallo cerebral del diencefalo y el telencefalo mediante un corte en el mesencefalo, observó que la actividad EEG del animal se mantenía en sueño constante concluyendo que la vigilia requiere de la estimulación sensorial y el sueño de la suspensión de las entradas sensoriales hacia el diencefalo y la corteza (Siegel, 2002).

Años más tarde Magoun y Moruzzi demostraron que la vigilia no dependía de la estimulación o interrupción de las vías sensoriales (Jones, 2003) ya que al manipular eléctricamente la formación reticular del tallo cerebral cuando el gato estaba dormido inmediatamente el EEG mostraba un ritmo desincronizado propio de la vigilia, descubriendo de este modo la existencia de un sistema reticular ascendente (SRAA) que activa la corteza cerebral y ejerce un control preciso sobre la generación del estado de alerta (Siegel , 2002).

A su vez, en cerebros de pacientes que murieron por encefalitis letárgica durante los años finales de la primera guerra mundial Von Economo descubre las regiones en el hipotálamo que participan en la producción de ciclo sueño-vigilia, observando en los pacientes que habían reportado somnolencia excesiva diurna una pérdida importante de neuronas en el hipotálamo posterior y en la formación reticular mesencefálica, mientras que en aquellos pacientes que reportaron insomnio o dificultad para dormir durante el transcurso de su enfermedad, había una gran pérdida de neuronas en el hipotálamo anterior y el área preóptica, concluyendo que el hipotálamo posterior y el mesencefalo parecen ser necesarios para la vigilia y el hipotálamo anterior y el área preóptica, necesarias para la generación del sueño (Siegel, 2002).

A partir de estos hallazgos los científicos han reconocido que el cerebro mediante estructuras neuronales autónomas genera y mantiene el estado de alerta y el de sueño, a partir de mecanismos responsables de cada proceso. De este modo, el área responsable del control de la vigilia es el sistema reticular activador ascendente (SRAA), el cual está compuesto por neuronas de la formación reticular en el tallo cerebral. Por medio de este sistema que va desde la médula hasta el puente y el mesencefalo, las neuronas reticulares reciben entradas de información provenientes de diferentes fuentes somatosensoriales periféricas (sensoriales, auditivas, vestibulares, somáticas o viscerales), y la corteza cerebral envía respuestas sensitivas y motoras, lo cual permite al sistema nervioso estar en capacidad de responder a aferentes periféricos y eferentes centrales. El sistema reticular activador tiene la capacidad de despertar al individuo alertándolo para que pueda responder ante la

entrada de estímulos sensoriales o la salida comandos centrales y mantener el estado de vigilia en ausencia de estas señales (Jones, 2003).

De este modo, el SRAA se origina en los núcleos de la formación reticular rostral en los cuales las neuronas reticulares proyectan de manera ascendente al cerebro anterior a través de dos vías: una dorsal que se extiende hasta el tálamo y una ventral que proyecta dentro del hipotálamo y también al cerebro basal anterior. Estas neuronas están concentradas mayormente dentro de la formación mesencefálica y reticular oral pontina. A su vez, la formación reticular posee neuronas con proyecciones descendientes hacia la medula espinal, las cuales se encuentran dentro de la formación pontina caudal y reticular medular. El glutamato es el principal neurotransmisor sintetizado por las neuronas de la formación reticular que poseen largas proyecciones ascendentes o descendentes. A su vez, un pequeño número de neuronas distribuidas a lo largo de esta formación sintetiza GABA, de este modo las proyecciones de las neuronas reticulares están bajo el control inhibitorio de las neuronas locales GABAérgicas el cual es ejercido de manera diferencial durante los diferentes estados de vigilancia, donde los sistemas de proyección glutamatérgicos y GABAérgicas pueden funcionar diferencialmente en la vigilia y el sueño para promover o disminuir la actividad sensitivo-motora (Jones, 2003).

De este modo, la activación ascendente estimula a la corteza para la generación de los procesos de la cognición o psicológicos propios de la vigilia y el estado de alerta, y los componentes descendentes producen el arousal o activación fisiológica en la cual el sistema motor, somático y los componentes simpáticos del sistema nervioso autónomo producen cambios que soportan y aumentan la actividad que normalmente ocurre durante la vigilia. De este modo el sistema ascendente (psicológico) y el descendente (fisiológico) tienen elementos que retroalimentan de manera positiva al sistema del arousal en el tallo cerebral. Durante los años 50's un grupo de investigadores de UCLA demostraron que la estimulación de ciertos sitios corticales producía arousal cortical, el cuál fue mediado por una influencia cortico-reticular que activó al SRAA. Lo cual indicó que la corteza no posee la capacidad de despertarse sin la mediación del SRAA (Siegel, 2002).

Otra fuente importante del sistema de activación reside en las células del núcleo pontino tegmental (PPT) y del laterodorsal tegmental (LDT), los cuales contienen neuronas que sintetizan acetilcolina y son las células que mayormente conforman el sistema activador ascendente. Las células de estos núcleos están localizadas en la unión pontino-mesencefálica donde rodean y se entrecruzan con fibras del pedúnculo cerebeloso superior, región en la cual los núcleos adyacentes son usualmente nombrados como peribraquiales (Siegel 2002).

Los núcleos peribraquiales median la activación por medio de dos vías: la dorsal y la ventral. La vía dorsal es directa, dado que las células peribraquiales proyectan al núcleo intralaminar y medial del tálamo, llamados de este modo por su localización en tálamo (menudo se les denomina núcleos de proyección no específicos o difusos del tálamo), estos proyectan hacia áreas de la corteza liberando glutamato por medio el cual generan activación a la corteza entera (Siegel, 2004).

A su vez, la vía ventral tiene una ruta más compleja hacia la corteza antes de llegar al tálamo en la cual los componentes del tracto desde la formación reticular divergen del haz dorsal dirigiéndose hacia y a través de la región ventral del cerebro anterior. En el diencefalo ventral, estas fibras hacen sinapsis sobre las células del núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior, cuyas células proyectan a toda la corteza cerebral y liberan histamina a sus terminales, produciendo un fuerte efecto de activación en la corteza cerebral. Del mismo modo, otra población de neuronas en el hipotálamo libera orexinas o hipocretinas, un neuropéptido que también facilita la activación en la corteza cerebral. Las células orexinérgicas e histaminérgicas están localizadas en el hipotálamo posterior y parecen inervarse unas a otras cooperando para regular el arousal. Esta vía desde la formación reticular continúa rostralmente dentro del cerebro basal anterior hacia células que sintetizan acetilcolina las cuales proyectan a la corteza cerebral contribuyendo a su alertamiento (Siegel, 2004).

Es así como, el mecanismo del alertamiento cortical o del control de la vigilia tiene su control principal en las células colinérgicas de la formación reticular. Esta influencia cerebral del tallo es mediada por la vía dorsal (talámica) y la ventral (hipotalámica y del cerebro basal anterior) que emplean sus propios neurotransmisores para activar la corteza, los cuales son: el glutamato, la histamina, la orexina y la acetilcolina. En adición, otras estructuras del tallo cerebral proveen otros neurotransmisores como la serotonina liberada en los núcleos del Rafé y la noradrenalina en el Locus Coeruleus a la corteza para modular los estados de sueño y vigilia (Siegel, 2004). Los componentes del sistema reticular activador ascendente se observan en la figura 2.

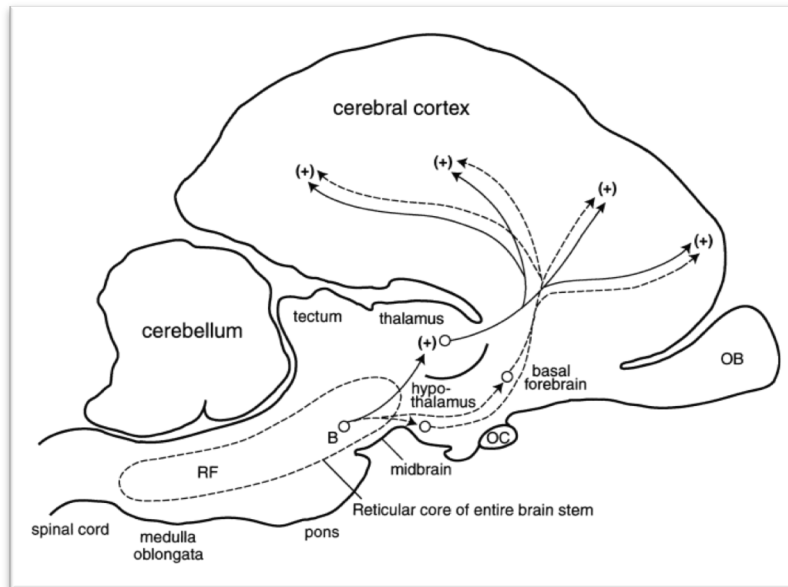


Figura 2. Representación de los componentes ascendentes del sistema de activación. Vista sagital de cerebro de gato que muestra los núcleos y trayectorias de los componentes de las vías dorsal y ventral del sistema activador ascendente que se origina en las células pontomesencefálicas del tallo cerebral (B). La vía dorsal glutamatérgica desde los núcleos intralaminares y medial del tálamo a la corteza cerebral es mostrado con línea sólida. Las líneas de ramificación divergentes representan la naturaleza difusa de este sistema de proyección talamocortical. La vía ventral representada por la línea punteada incluye componentes hipotalámicos histamnérgicos y colinérgicos del cerebro basal anterior, los cuales proyectan ampliamente a la corteza cerebral. Abreviaturas: OB, bulbo olfatorio; OC, quiasma óptico; RF, formación reticular. (Tomado de Siegel 2002, adaptada con permiso de Jones, 2000, p. 138).

A su vez, el componente descendente o fisiológico de la activación, involucra cambios que son producidos por los sistemas autónomos y endocrinos. Estos incluyen el aumento en la frecuencia cardíaca, la presión arterial la respiración, la liberación de hormonas adrenales y el aumento en el tono de los músculos esqueléticos. Algunos de estos procesos a nivel autónomo periférico, endocrino, somático y motor generan una retroalimentación positiva al cerebro que resulta en una mayor activación descendente, de este modo el componente descendente de la excitación y la retroalimentación positiva en el sistema del arousal activa a la corteza y activa al cuerpo (Siegel, 2002). Los componentes descendentes del sistema de activación se observan en la figura 3.

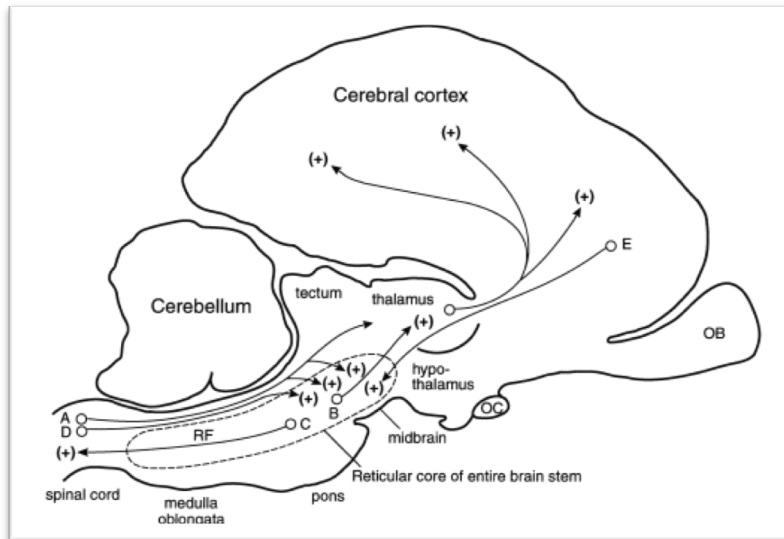


Figura 3. Representación de los componentes descendentes del sistema de activación. Esta figura es duplicada de la figura 2, con la adición de los componentes descendentes de la activación(C) y la retroalimentación positiva del sistema reticular activador del arousal corporal (D) y cortical (E). Abreviaturas: OB, bulbo olfatorio; OC, quiasma óptico; RF, formación reticular (Tomado de Siegel, 2002).

Del mismo modo, existe evidencia científica que indica que el sueño NMOR es generado por la inhibición de una o más de las influencias que producen el arousal, sugiriendo que la inducción del sueño es dada por la inhibición de la actividad neural del sistema de activación reticular. Al respecto se ha reportado que una de las regiones principalmente encargadas de este proceso de inhibición es el núcleo hipotalámico ventrolateral preóptico (VLPO), el cual envía proyecciones a la mayoría de los núcleos del hipotálamo y del tallo cerebral que participan en el sistema del arousal. Las neuronas del VLPO están principalmente activas durante el sueño y contienen los neurotransmisores inhibitorios galanina y GABA, intervando de manera importante a las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar, las cuales están vinculadas con las transiciones entre vigilia y sueño NMOR. A su vez, las neuronas del VLPO inhiben a las del núcleo Rafé dorsal y del Locus Coeruleus, lo cual es importante para la activación del sueño REM. De este modo, el VLPO también recibe aferentes de cada sistema monoaminérgico, donde la noradrenalina y la serotonina inhiben a las neuronas de este núcleo. El VLPO no posee receptores para histamina, pero las neuronas del núcleo tuberomamilar también sintetizan y liberan GABA y galanina, el cual inhibe a las neuronas del VLPO, por lo tanto, el VLPO es inhibido por los mismos sistemas de arousal que inhibe para la generación y mantenimiento del sueño, como se observa en el modelo de flip-flop en la figura 4. (Saper et al., 2005).

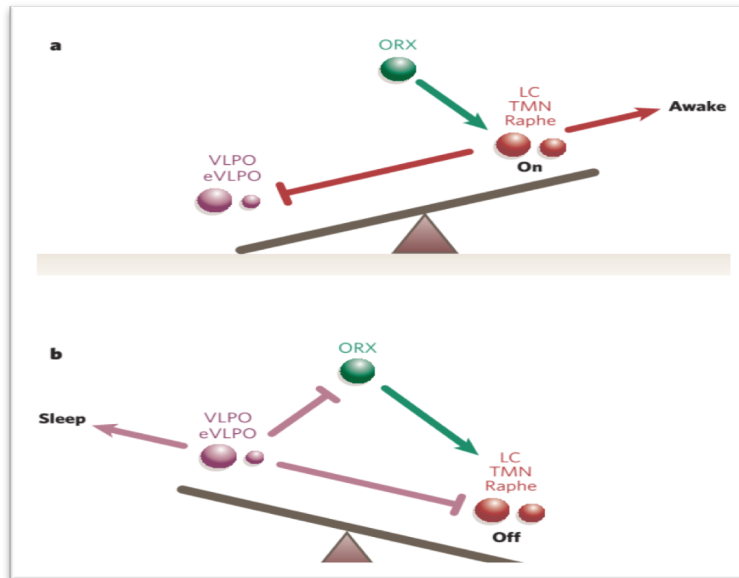


Figura 4. Esquema del modelo del intercambio flip-flop. Durante la vigilia (a), los núcleos monoaminérgicos (rojo) inhiben el núcleo VLPO (violeta), disminuyendo la inhibición de las células monoaminérgicas, orexinérgicas (verde) y colinérgicas del núcleo PPT y LDT (amarillo). Debido a que las neuronas VLPO no tienen receptores de orexina, estas neuronas se encargan principalmente de reforzar el tono monoaminérgico, en lugar de inhibir directamente al VLPO por sí mismas. Durante el sueño (b), la activación de las neuronas VLPO inhiben a los grupos celulares monoaminérgicos, atenuando así su propia inhibición. Esto también le permite inhibir las neuronas de orexina, previniendo aún más la activación monoaminérgica que podría interrumpir el sueño. La directa y mutua inhibición entre el VLPO y las células monoaminérgicas forman el clásico intercambio flip-flop, el cual genera las transiciones bruscas de estado, pero su vez es relativamente inestable. La participación de las neuronas orexinérgicas estabiliza el intercambio. 5-HT, serotonina; ACh, acetilcolina, eVLPO, prolongaciones del núcleo ventrolateral preóptico; GABA, ácido gaba-aminobutírico; gal, galanina; LC, Locus Coeruleus; NA, noradrenalina; PeF, perifornical; REM, rapid eye movement o movimientos oculares rápidos; TMN, núcleo tuberomamilar (Tomado de Saper et al., 2005).

En relación con el sueño MOR, En 1953 Eugene Aserinsky bajo la tutoría de Nataniel Kleitman, describen los movimientos oculares rápidos característicos del sueño de movimientos oculares rápidos, mediante un registro de sueño y vigilia que realizó Aserinsky en uno de sus hijos pequeños. Al mantener los electrodos que se encargaban de registrar los movimientos de los ojos colocados en la piel del niño, observó que los movimientos lentos de los ojos que se presentaban al inicio del sueño de repente cambiaban haciéndose rápidos, coincidiendo con la reducción del movimiento corporal. Estos datos concordaron con los encontrados en registros que más adelante realizaron en sujetos adultos. Su hallazgo se publicó en la revista Science en ese mismo año (Pérez R, Salín R, Valencia M, Castorena A, 2009; Siegel J. 2002).

En 1957 Kleitman junto con uno de sus estudiantes William Dement, publican un artículo donde detallan la relación entre la etapa de movimientos oculares rápidos y las ensoñaciones. Su proyecto consistió en despertar a los voluntarios durante varios periodos de sueño (determinados bajo registro de sueño y vigilia mediante electrodos superficiales) y preguntarles si habían soñado, determinando que era en la etapa de movimientos oculares donde los voluntarios reportaban que habían tenido ensoñaciones (Siegel, 2002). A continuación, en 1958, Michael Jouvet y Nataniel Kleitman describieron la atonía muscular en el sueño MOR utilizando un electromiograma (Pérez et al., 2009), acto que hasta la fecha no se había realizado.

De este modo, el fisiólogo William Dement en 1958 fue el primero en describir el sueño MOR en gatos dada la similitud de la actividad EEG y comportamental a la descrita anteriormente por Kleitman (1957) en humanos. Los siguientes años, Michel Jouvet en Francia y otros investigadores a través de los años, demostraron la presencia de sueño MOR en mamíferos y en aves. Este descubrimiento dio pie a dos importantes avances en la investigación del sueño. El primero consistió en afirmar que el sueño MOR no era exclusivo del ser humano y de sus dinámicas psicoanalíticas Freudianas, sino un fenómeno universal presente en todos los mamíferos adquiriendo, de este modo, la facultad de ser un tópico de investigación biológica y la segunda brindó la posibilidad de emplear modelos animales para desarrollar manipulaciones invasivas que permitieran explorar las bases anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del sueño MOR (Siegel J, 2002).

Una de las características principales del sueño MOR es la actividad EEG similar a la vigilia. Actualmente se reconocen a los núcleos colinérgicos peribraquiales de la unión pontina mesencefálica, en conjunción con las regiones vecinas del puente, como la fuente de activación de la corteza durante el sueño MOR. Del mismo modo, mediante estudios de imagen cerebral se ha observado que la vía ventral del arousal, la cual vincula al hipotálamo y otras estructuras del sistema límbico, favorece el arousal cortical durante el sueño MOR, lo cual explicaría la carga emocional presente en las ensoñaciones durante esta fase. Otra característica importante del sueño MOR es la profunda disminución del tono de los músculos esqueléticos, lo cual es generado por una pequeña región de la protuberancia dorsal, el núcleo subcoreuleus, lesiones en este núcleo extinguen la parálisis muscular del sueño MOR (Siegel, 2004).

La presencia de múltiples componentes del sueño MOR sugiere que varias regiones cerebrales están involucradas en el control de este estado. Se ha sugerido que el inicio y el final del sueño MOR este controlado por núcleos y circuitos conectados con el puente y la médula. Los trabajos publicados por Hobson y McCarley en 1975 en la revista Science, presentan un modelo de interacción recíproca en la actividad neural de las poblaciones de células que generan el inicio y el final de los episodios de sueño

MOR. Este modelo representa el proceso cíclico del sueño de ondas lentas y el sueño MOR el cual se observa en la figura 5.

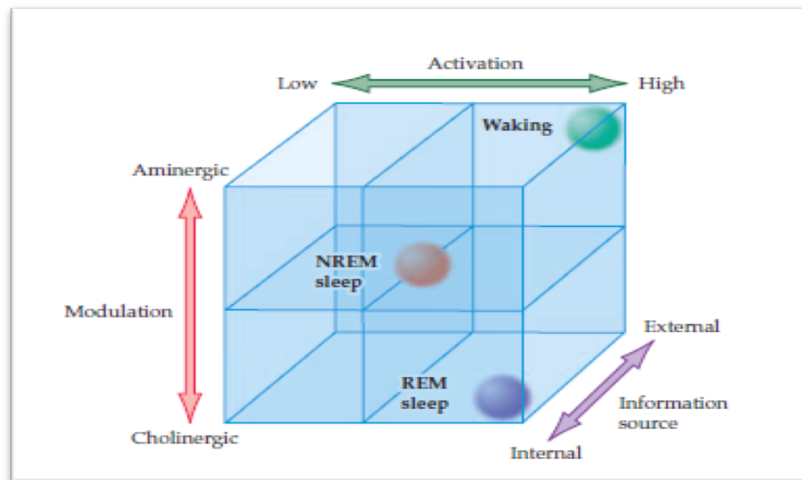


Figura 5. Esquema del modelo de interacción recíproca. Durante la vigilia la activación es elevada y modulada de modo aminérgico y el origen de la información es externo. En el sueño MOR, el nivel de activación también es elevado pero su modulación es colinérgica y el origen de la información es interno. (Hobson, 1989; tomado de Purves 2004).

Actualmente se plantea que el inicio del sueño MOR es generado por el aumento en la actividad de las neuronas colinérgicas peribraquiales de los núcleos PPT y LDT las cuales son llamadas MOR-on (REM-on), ya que se encargan del “encendido” del sueño MOR, el aumento en el disparo de estas células produce la activación cortical y límbica observada durante el sueño MOR. El final de los episodios de sueño MOR es producido por la liberación de serotonina en el núcleo Rafé Dorsal y de noradrenalina en el Locus Coeruleus, por lo que las neuronas de estos núcleos son llamadas MOR-off (REM-off). Estos neurotransmisores aminérgicos tienen un efecto inhibitorio en las neuronas colinérgicas peribraquiales, lo que ocasiona el cese del sueño MOR. La actividad neural de los núcleos encargados del “encendido” del sueño MOR y de su “apagado”, es mediada por interneuronas glutamatérgicas y GABAérgicas. Adicionalmente los núcleos y neurotransmisores de la parte baja del tallo cerebral son reclutados en el proceso, participando en el arousal cortical y en la atonía muscular que ocurre durante el sueño MOR (Siegel, 2004).

PERIODO DE INICIO A SUEÑO

En humanos sanos y bajo condiciones normales el paso de la vigilia al sueño, se lleva a cabo una vez el sujeto se encuentra en cama y con la habitación a oscuras, en este momento mecanismos a nivel central caracterizados por la disminución en la actividad talámica, entran en acción para dar paso a la reducción gradual del arousal o

activación (De Gennaro, Ferrara, & Bertini, 2001), lo cual se ve reflejado en cambios conductuales, fisiológicos y electroencefalográficos específicos.

Tener claridad respecto a los marcadores normales de inicio a sueño es muy importante puesto que alteraciones en los mismos son fundamentales para poder realizar diagnósticos de trastornos del sueño, como la narcolepsia o el insomnio. En el caso particular del insomnio la percepción subjetiva del paciente respecto al momento en el que logra conciliar el sueño es también muy importante, puesto que en algunos casos estos pacientes reportan que no están durmiendo cuando de manera objetiva (mediante polisomnografía), se observa que sí lo están, subestimando de este modo el sueño y sobreestimando la vigilia, lo cual se conoce como falsa percepción de sueño, como lo menciona *International Classification of Sleep Disorders* (2014) en su última versión (ICDS-3).

A nivel conductual, se observa un estado permanente de quietud, donde la respuesta a estímulos externos disminuye hasta que cesa por completo (Casagrande, Violani, De Gennaro, Braibanti & Bertini, 1995; Ogilvie, Wilkinson & Allison, 1989). Mediante estudio polisomnográfico se han observado cambios en diversas variables fisiológicas y en el EEG. A nivel fisiológico el EMG muestra una disminución gradual en el tono muscular a medida que el sueño se aproxima; en el EOG, se observa la aparición de movimientos oculares lentos que surgen en reemplazo de los movimientos rápidos propios de la vigilia previa (Carskadon M y Dement W., 2011), directamente relacionados con los cambios en la actividad electroencefalográfica (De Gennaro, Ferrara, Ferlazzo, & Bertini, 2000). También se observan cambios en la respiración (Ogilvie et al., 1989) y disminución en la temperatura corporal (Kräuchi, Cajochen, Werth, & Wirz-Justice, 2000; Van Den Heuvel, Noone, Lushington & Dawson, 1998).

A pesar de los aspectos fisiológicos y conductuales que caracterizan al periodo de inicio al sueño, los cambios observados en la actividad electroencefalográfica continúan siendo la medida más empleada para definir el paso de la vigilia al sueño y las diferencias entre ambos estados. El momento preciso en la actividad electroencefalográfica en el que se da paso al sueño ha sido motivo de debate, puesto que se han planteado varias propuestas al respecto, entre éstas Rechtschaffen y Kales, 1968 mencionaron que este periodo se daba con el inicio de la fase N1 de sueño; Carskadon y Dement (1979), lo definieron a partir de la primera época de sueño N1 de 30 seg de duración, pues consideraron que es principal signo de cesación de la vigilia y Hori y colaboradores (1985), concluyen que el sueño inicia probablemente, antes de la aparición de la fase N1 hasta unos minutos después de transcurrido la fase N2 de sueño.

Del mismo modo, Johnson (1975), mencionó que la marca distintiva a nivel central del estado consolidado del sueño es la visualización en el EEG de los husos y los complejos K, seguidos de un estado de somnolencia característico de la etapa N1, el cual define como un periodo de transición entre la vigilia y el sueño. Tomando en cuenta este criterio para definir el inicio del sueño, De Gennaro y colaboradores (2001), sugieren que el primer huso o complejo K, es el límite verdadero entre la vigilia y el sueño, puesto que su aparición es el criterio que mejor define los cambios temporales en la actividad EEG, los cuales inician desde los minutos de vigilia previos al inicio de la fase N1.

A su vez, Wright y colaboradores (1995), durante la transición de vigilia a sueño observaron diferencias topográficas entre regiones de la corteza, donde algunas mostraron disminución de la actividad de alfa y beta y aumento en theta, y otras no. Al respecto, las regiones derechas cercanas a la línea media (F4, C4, P4, O2), mostraron cambios significativos en las potencias del EEG durante la transición al sueño, mientras que, las áreas corticales más laterales a la línea media (FP2, F8, T4), mostraron cambios menores en las potencias EEG durante este periodo. Del mismo modo, los autores mencionan que la disminución en alfa ocurre más tarde en las regiones posteriores de la corteza (ej. O2, P4), por lo que se podría decir que estas “comienzan a dormir más tarde”. En específico estas regiones continúan mostrando cambios en las potencias EEG (aumento en theta y disminución en alfa), desde el primer minuto de sueño N1 hasta el último minuto de esta fase, mientras que áreas anteriores muestran estos cambios más prontamente, desde del último minuto de la vigilia hasta el primer minuto de la fase N1, indicando que “ya se han ido a dormir”. Por lo tanto, las regiones posteriores del cerebro son las últimas en las que la actividad EEG cambia de la vigilia al sueño, marcando así este periodo de transición.

Es así como, durante la vigilia previa al inicio de la fase N1 la actividad EEG es caracterizada por la disminución progresiva en la actividad de alfa y beta, y el aumento paulatino de la actividad theta hasta los primeros minutos de la fase N1 (De Gennaro et al., 2001; Wright, Badia, & Wauquier, 1995). A nivel topográfico en el EEG se observa que durante este periodo la potencia beta es mayor en regiones corticales derechas cercanas a la línea media (derivaciones F4, C4, P4, O2) y mayor en el vertex (C4) durante el sueño (Wright et al., 1995), los autores mencionan que este hallazgo, puede en parte, ser un indicador de las oscilaciones tálamocorticales que ocurren durante el inicio del sueño. A su vez, estos autores reportan que la coherencia en alfa y beta disminuyó entre frontales y occipitales durante la transición al sueño, frente a lo que proponen que esta disminución puede estar reflejando un cambio en la conectividad funcional entre estas áreas durante la transición al sueño (Wright et al., 1995).

Del mismo modo, en el estado N1 se da el inicio de la actividad sincronizada que se expresa por el aumento en el rango las potencias para delta, theta y sigma. También se observa la desaparición del ritmo alfa y la continua disminución en la actividad beta (De Gennaro et al., 2001), donde el enlentecimiento de la actividad EEG debido a la disminución en las frecuencias alfa y beta (propias de la vigilia), es consistente con la noción de activación cerebral disminuida durante la transición al sueño (Wright et al., 1995).

Al respecto Corsi – Cabrera y colaboradores (2006), mencionan que la fase 1 de sueño es el inicio del sueño normal, el cual puede ser considerado como la puerta hacia el sueño. Es un estado intermedio y mixto donde la alerta comienza a ser reducida y los mecanismos promotores del sueño aún no están totalmente instalados, por lo que comprender la fisiología de esta fase de sueño es clave en la comprensión de los trastornos del sueño, como el insomnio.

Teniendo en cuenta la importancia de los cambios temporales en la actividad EEG que se llevan a cabo durante este periodo, para fines de este trabajo nos basaremos en la definición del periodo de inicio a sueño, como aquel que comprende las épocas de registro EEG desde la vigilia a partir de que el sujeto se encuentra en cama con las luces apagadas hasta la presencia del primer huso de sueño o complejo K, son considerados grafoelementos que son el indicador EEG más preciso de que el individuo ya se encuentra dormido.

Se ha observado que la transición de vigilia a sueño es generada por el comportamiento neuronal de diferentes estructuras del SNC, donde los cambios particulares en la actividad eléctrica cerebral son los signos que mejor definen la conciliación del sueño, los cuales son la causa, más que el reflejo de un estado conductual de quietud (Steriade, 2003). Es así como, el periodo de inicio a sueño a nivel central, es promovido por la interacción de dos mecanismos diferentes, uno que encargado de la promoción del sueño que involucra al oscilador talámico – cortical, el cual inhibe el paso de estímulos activadores o promotores del estado de vigilia, hacia la corteza cerebral y el otro encargado de la reducción de la alerta, donde participan los mecanismos generadores de activación a nivel del tallo cerebral en la formación reticular (Corsi-Cabrera, Muñoz-Torres, del Río-Portilla & Guevara, 2006). Ambos mecanismos tienen una participación temporal importante en la generación del sueño y su mantenimiento como en el de la vigilia. Al respecto, (Figueredo-Rodríguez, del Río-Portilla, Sánchez-Romero, Pérez-Ortiz & Corsi-Cabrera, 2009), mencionan que un desbalance en los mecanismos mantenedores de la vigilia o en los promotores del sueño, ya sea por exceso de activación en los primeros o debilidad en los últimos, pueden generar dificultad para la conciliación del sueño.

Por su parte, Siegel (2002) menciona que la liberación de ciertos neurotransmisores y hormonas a nivel central como lo son GABA, el factor liberador de hormona de crecimiento y la adenosina, permiten la inhibición en las neuronas de las regiones cerebrales que generan el arousal o vigilia. Al respecto Steriade (2003), propone que en el paso de la vigilia al sueño ocurre una progresiva hiperpolarización de las neuronas tálamo-corticales a medida que el sueño NMOR comienza a instaurarse y hacerse cada vez más profundo, donde esta hiperpolarización es atribuible a la progresiva disminución en el rango de disparos de las neuronas tálamo-corticales, de los núcleos del mesencéfalo y de las neuronas colinérgicas mesopontinas con proyecciones talámicas y de algunos núcleos monoaminérgicos.

A su vez, Steriade (2003) menciona que durante la transición de vigilia a sueño NREM, la actividad de las neuronas tálamo-corticales es caracterizada por periodos prolongados de hiperpolarización y aumento en la conductancia de la membrana neuronal, inhibiendo la entrada de información a la corteza cerebral privándola de señales del entorno. El autor menciona que estos cambios eléctricos a nivel neuronal dan paso a los husos de sueño observados en el registro de la actividad cortical del EEG, los cuales son de hecho las oscilaciones que mejor definen el inicio del sueño y favorecen la inhibición del paso de estímulos a la corteza. Posterior a la aparición de los husos, otros tipos de oscilaciones marcan la etapa tardía del sueño NMOR y la consolidación del mismo, profundizando aún más la inhibición de las neuronas tálamo-corticales. De este modo los husos y las ondas delta son generados por diferentes potenciales en la membrana de las neuronas tálamo-corticales, a -60mV estas neuronas exhiben husos y con potenciales de membrana de -65 o -70mV las oscilaciones entran en el rango de la frecuencia delta promoviendo de este modo el sueño lento o profundo.

INSOMNIO PRIMARIO

DEFINICIÓN, SÍNTOMAS Y PREVALENCIA DEL INSOMNIO

La ICDS-3, y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-V), definen el insomnio desde sus criterios diagnósticos, como la frecuente dificultad para iniciar o mantener el sueño, a pesar de contar con el tiempo y las circunstancias adecuadas, lo que ocasiona insatisfacción general respecto del mismo. La queja sobre la mala calidad del sueño es acompañada de estrés y ocasiona alteraciones en el área familiar, social, vocacional, académica o en otras áreas importantes del funcionamiento de quien lo padece.

Esta alteración del sueño comprende una de las quejas más comunes en la práctica médica y según la ICDS-3 es el trastorno del dormir con mayor prevalencia en la población general. Estimaciones poblacionales indican que el 10% de la población

cumple con los criterios para el diagnóstico de insomnio crónico y del 30% a 35% presentan síntomas de insomnio transitorio o agudo. Es más frecuente en mujeres que en hombres, en sujetos con alteraciones médicas, psiquiátricas o por abuso de sustancias, y en personas con un nivel socioeconómico bajo. Ocurre a cualquier edad, pero es mayormente diagnosticado en adultos mayores, puesto que la edad se relaciona con un mayor deterioro en la continuidad del sueño y aumento en las comorbilidades médicas y el uso de medicamentos aumenta el riesgo de padecer insomnio (American Academy of Sleep Medicine, 2004; Ohayon, 2002). En centros de atención primaria, aproximadamente entre un 10% a 20% de los individuos, presentan una queja importante de síntomas de insomnio. Según Torre-Bouscoulet y colaboradores (2010), su prevalencia en América Latina es del 34.7% y de manera específica en la población de la Ciudad de México es del 35%.

Según la ICDS-3, el insomnio es considerado como agudo o transitorio cuando sus síntomas tienen una duración menor a 3 meses y crónico cuando los síntomas han estado presentes por más de 3 meses. En la última versión de la ICDS-3 se describe la clasificación de insomnio crónico la cual puede tener nombres alternos dentro de los que incluye al insomnio primario, compartiendo los mismos síntomas y criterios diagnósticos. El insomnio es considerado como primario cuando no es ocasionado por otra alteración médica o no coexiste con otro trastorno del sueño, neurológico o psiquiátrico. Para fines prácticos en este trabajo nos referiremos al insomnio como primario desde los criterios de clasificación de la ICDS-3.

Sumado a los síntomas subjetivos que refieren los pacientes con insomnio y que cumplen con los criterios diagnósticos previamente mencionados, mediante estudio polisomnográfico (PSG), se han reportado alteraciones en la arquitectura de sueño de estos pacientes como lo son: aumento en la latencia a sueño, en los despertares intra sueño y en la vigilia intra sueño, mayor cantidad de sueño ligero (sueño No MOR 1 y 2), reducción en la fase de sueño profundo (No MOR 3), y en la fase de sueño MOR, como también, en el tiempo total de sueño (TTS) y en la eficiencia de sueño, definida como el porcentaje del tiempo que pasa el sujeto dormido estando en cama (Eficiencia de sueño = $TTC/TTS * 100$) (Baglioni et al., 2014; Feige et al., 2008; Haro Valencia, 2006).

ETIOLOGÍA DEL INSOMNIO

La perspectiva conductual o modelo de las tres "P", menciona que un individuo puede desarrollar insomnio de manera aguda debido a la interacción entre los factores predisponentes y precipitantes, tornándose crónico con el desarrollo de factores perpetuantes (Spielman, Caruso, & Glovinsky, 1987)

A su vez, Espie y colaboradores (2002), mencionan que los factores predisponentes pueden interactuar con los precipitantes generando insomnio de manera aguda y en ausencia de factores perpetuantes, la plasticidad del ciclo sueño-vigilia podría guiarse

hacia la homeostasis y estabilizar de nuevo el buen dormir, evitando de este modo que el insomnio se torne crónico. Debido a esto, tanto en la investigación como en la intervención terapéutica se ha prestado principal atención a los factores mantenedores o perpetuantes del insomnio los cuales se considera que conllevan a su cronicidad.

Sobre los factores predisponentes la ICDS-3 menciona que sujetos con dificultad para dormir durante periodos de estrés o quienes reportan tener habitualmente un “sueño ligero”, pueden tener una elevada propensión a sufrir insomnio. A su vez, dentro de estos factores se incluyen aspectos psicológicos como rasgos de personalidad ansiosa y la tendencia a internalizar o reprimir los conflictos emocionales. A nivel genético se sugiere la posibilidad que los pacientes con insomnio presenten polimorfismos en los receptores GABA_A y A₂ de Adenosina, como también mutaciones en alguno o algunos de los genes de reloj, como lo son: clock, Bmal, Per1, Per2, Cry1 y Cry2 (Riemann et al., 2010). Dentro de los factores precipitantes, la ICDS-3 menciona principalmente a los estresores psicosociales como lo son, la pérdida del trabajo o de la pareja, el divorcio, un cambio abrupto en el horario de trabajo, la muerte de un ser cercano, entre otros.

Respecto a los factores perpetuantes, se ha reportado que el sujeto con insomnio agudo adopta hábitos y conductas mal adaptativas que desarrollan un aprendizaje aversivo hacia el dormir y su contexto (la hora de ir a la cama, la cama, la habitación, etc.), el cual va a facilitar que el individuo desarrolle un estado de hiperactivación condicionada que va a interferir con el inicio y/o mantenimiento del sueño, conllevando a la cronicidad del insomnio (Perlis, Giles, Mendelson, Bootzin, & Wyatt, 1997).

A su vez, se ha considerado que el insomnio es producto de un desorden en la activación fisiológica y cognoscitiva, por lo tanto diversos autores han considerado que esta alteración surge debido a un estado de activación elevado (*hiperarousal* en inglés), que se refleja a nivel somático, cognoscitivo y cortical, que puede interferir con el inicio y mantenimiento del sueño, como también con sus actividades diarias y el cual se encuentra ausente en durmientes sanos (Bonnet & Arand, 1997; Perlis et al., 1997). A nivel fisiológico, uno de los primeros estudios que buscaron evaluar diferentes variables en sujetos insomnes comparándolos con sujetos sanos, fue el realizado por Monroe (1967) quien reportó que los pacientes con insomnio durante los 30 minutos previos en ir a la cama y durante el sueño, presentaron un aumento significativo en la temperatura rectal, en la resistencia basal de la piel, evidenciando de este modo, un aumento en la actividad simpática en estos pacientes durante la noche.

Del mismo modo Bonnet y Arand (1997) plantean, que el insomnio más que un trastorno del sueño lo sea de la activación. Estos autores sugieren que cada individuo tiene su propio requerimiento de sueño determinado por su sistema de sueño y a su

vez, cada individuo tiene su nivel basal de activación determinado por su sistema de activación (*arousal*), lo cual determina su habilidad para conciliar el sueño. A partir de lo cual proponen, que los pacientes con insomnio podrían tener un nivel basal de activación elevado (hiperactivación), y un bajo requerimiento de sueño, lo que puede predisponerlos a presentar dificultad para conciliar el sueño y permanecer dormidos, y como consecuencia, presentar fatiga diurna producto de este estado de hiperactivación.

A sí mismo, estos autores evaluaron el comportamiento de diversas variables fisiológicas durante las 24 horas en insomnes primarios. En uno de sus estudios observaron que estos pacientes presentaron aumento en su rango metabólico durante las 24 horas, a partir de la medición del volumen de oxígeno consumido y del bióxido de carbono producido (Bonnet & Arand, 1995). A su vez, en otro estudio observaron mediante análisis espectral, aumento en las potencias en el rango de las frecuencias cardiacas relacionadas con la activación del sistema nervioso simpático (Bonnet & Arand, 1998).

Aunado a estos estudios, Michael Perlis (1997) incorpora dentro de la etiología del insomnio la participación de aspectos neurobiológicos, donde menciona la hiperactivación cortical como una extensión de la somática. A partir de este planteamiento, desarrolla el modelo neurocognitivo del insomnio en el cual mantiene los mismos aspectos que explican la etiología del insomnio planteados en el modelo conductual y además se enfoca en la elevada activación o excitación a nivel cortical, lo cual puede indicar la generación de una respuesta eléctrica cortical poco modulada por las propiedades de los estímulos (Pavlova et al., 2001). Al respecto el autor propone que esta hiperactivación cortical en el sujeto con insomnio primario, es caracterizada por un aumento en las frecuencias electroencefalográficas propias de la vigilia como lo son, alfa, beta y gamma, durante el periodo de inicio a sueño y que esta forma de activación condicionada genera una variedad de fenómenos cognoscitivos, como lo son la constante rumiación de pensamientos previo al sueño y la preocupación entorno al dormir que dificultan que el paciente con insomnio logre conciliar el sueño y que no ocurre o se encuentra disminuido en durmientes sanos.

La hiperactivación cortical ha sido estudiada ampliamente en pacientes con insomnio primario mediante el uso del análisis cuantitativo o espectral de las frecuencias electroencefalográficas, el cual es un método que permite descomponer una señal EEG mediante la aplicación del algoritmo matemático de la transformada rápida de Fourier en los componentes de frecuencia que la constituyen y calcular la amplitud de cada uno de ellos, para luego agruparlos en bandas de frecuencias particulares. Estas amplitudes, por frecuencias individuales o agrupadas en bandas, constituyen el espectro de amplitudes de la señal en estudio (Guevara, Hernández, Sanz, 2010). Es así

como, la transformada rápida de Fourier es una herramienta muy útil para describir con alta resolución los cambios en la actividad del SNC que ocurren en los individuos desde la vigilia hasta el sueño (Freedman, 1986).

Mediante el empleo del análisis cuantitativo del EEG, diversos estudios han reportado que los pacientes con insomnio primario tienen un patrón electroencefalográfico, que difiere de los durmientes sanos. Esto se ha observado durante el periodo de inicio a sueño durante la fase 1 y 2 de sueño No MOR y durante el sueño MOR, principalmente al observar mayor potencia en las frecuencias electroencefalográficas propias de la vigilia como lo son alfa, beta y gamma, y que son un indicador de elevada actividad cortical, las cuales pueden estar afectando el inicio y la continuidad del sueño. El primer autor en describir la hiperactivación cortical en pacientes con insomnio, mediante el uso del análisis cuantitativo de las frecuencias electroencefalográficas, fue Freedman (1986), quien reportó que ésta se ve reflejada en el aumento de las frecuencias beta y gamma en el EEG en los pacientes con insomnio, durante el inicio del sueño y que persiste durante el mismo.

De este modo, diversos autores han evaluado la actividad EEG durante el periodo de inicio a sueño en los pacientes con insomnio, debido a que la queja más frecuente en esta alteración se vincula con la dificultad para iniciar el sueño. Estos estudios reportaron que los pacientes con insomnio presentan aumento en la actividad beta y gamma durante la vigilia previa al inicio al sueño, la cual se mantiene durante la fase 1 de sueño NMOR (Corsi-Cabrera et al., 2012; Figueredo-Rodríguez et al., 2009; Freedman, 1986; Lamarche & Ogilvie, 1997; Merica & Gaillard, 1992), y una lenta disminución de beta durante este periodo en sujetos con queja de insomnio de inicio (Cervena et al., 2014). Con respecto a actividad de alfa, se ha reportado que los insomnes primarios no presentan la caída abrupta del ritmo alfa, que ocurre normalmente al inicio de la fase 1 de sueño, contrario a esto, su potencia se mantiene constante durante esta fase (Freedman, 1986; Lamarche & Ogilvie, 1997). A sí mismo, se ha reportado que estos pacientes presentan mayor potencia para la actividad alfa lenta (7-8 Hz), en regiones frontales durante el inicio del sueño, lo cual puede ser un indicador de procesos de atención y memoria durante este periodo, en el cual estos procesos se encuentran disminuidos normalmente, indicando así una mayor vigilancia (Corsi-Cabrera et al., 2012; Figueredo-Rodríguez et al., 2009). De manera similar, se ha observado un lento aumento en la potencia delta en el periodo de inicio al sueño en estos pacientes, contrario a lo observado en los durmientes sanos (Cervena et al., 2014; Lamarche & Ogilvie, 1997; Merica, Blois, & Gaillard, 1998). Estas alteraciones en la actividad de las frecuencias EEG, pueden estar jugando un rol en la etiología de la dificultad para iniciar el sueño en estos pacientes.

A su vez, se ha evaluado el patrón de frecuencias EEG durante las distintas fases del sueño en sujetos con insomnio primario. Los autores han reportado que los insomnes presentan mayor actividad en las potencia de beta (Merica et al., 1998; Perlis, Smith, Andrews, Orff, & Giles, 2001); y gamma (Perlis et al., 2001); durante el sueño NMOR y durante el sueño MOR, como también aumento en alfa lenta en regiones frontales durante NMOR 2 que desaparece al inicio del sueño NMOR 3, lo cual puede estar indicando un cierto nivel de activación de los mecanismos ejecutivos de la atención independientes a la entrada de estímulos sensoriales, lo cual dificulta el desenganche en la atención endógena (Figueredo-Rodríguez et al., 2009). A su vez (Merica et al., 1998), observaron reducción en el rango de frecuencias para theta y delta durante NMOR y MOR. Para sigma no se observan diferencias significativas entre insomnes y sujetos sanos (Lamarche & Ogilvie, 1997).

Igualmente se ha reportado que esta hiperactivación cortical también se encuentra presente durante la vigilia en los sujetos con insomnio primario. En un estudio realizado en estos pacientes mediante la prueba de latencias múltiples del sueño, se observó en cada una de las latencias que conformaron la prueba disminución en la potencia de theta y aumento en la potencia de beta durante la vigilia previa al inicio de sueño y mayor vigilia intrasueño en cada una de las siestas. Los autores mencionan que la disminución de theta y el aumento en beta pueden estar indicando una disminución en los mecanismos homeostáticos que promueven el sueño (Wolynczyk-Gmaj & Szelenberger, 2011). Al respecto también se ha reportado que los insomnes presentan hiperactivación cortical durante los 10 minutos después de finalizado el sueño, es decir al despertar, puesto que al ser comparados con sujetos sanos estos exhibieron una disminución en beta y gamma que se relaciona con la sensación de sueño reparador que no se observó en los insomnes primarios y que se relaciona con la queja de sueño no reparador durante la noche previa, lo cual es característico en estos pacientes (Corsi-Cabrera, Rojas-Ramos & del Río-Portilla, 2016).

De manera contraria, un estudio realizado por Cervena y colaboradores (2014), comparó el patrón EEG durante el periodo de inicio a sueño en sujetos con queja de insomnio de inicio y de insomnio de mantenimiento. En este estudio los autores no observaron la presencia de hiperalertamiento cortical como se había reportado previamente, frente a lo cual plantean la posibilidad que los pacientes con insomnio más que presentar un estado de hiperactivación, su dificultad para conciliar el sueño sea producto de un desfase a nivel central en el mecanismo encargado de apagar o “desenganchar” la vigilia activa, que estaría interfiriendo con la normal iniciación del sueño, como lo plantea el modelo psicofisiológico (Espie, Broomfield, MacMahon, Macphee, & Taylor, 2006). Con base en esto los autores plantean la hipótesis, que la prolongada latencia a sueño en los insomnes de inicio pueda ser resultado de alguna

forma de falla en la inhibición de la vigilia más que la expresión de un hiperalertamiento cortical.

SINDROME DE APNEA/HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (SAHOS)

CARACTERÍSTICAS Y SÍNTOMAS

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS), es definido por la Academia Americana de los Trastornos del Sueño (AASM), como la interrupción temporal de la respiración que ocurre como consecuencia de la obstrucción de la vía aérea superior y que puede ser total (apnea) o parcial (hipoapnea). Estos eventos generan una disminución del flujo de aire hacia los pulmones, reducción en la saturación de oxígeno, y aumento en el nivel de anhídrido carbónico (CO₂) en sangre y usualmente terminan con un breve alertamiento o un despertar, fragmentando de este modo la continuidad del sueño.

La mayoría de los eventos tienen una duración mínima de 10 segundos y pueden durar hasta 1 minuto. Ocurren con mayor frecuencia durante las etapas 1 y 2 de sueño NMOR y durante el sueño MOR, y con menor frecuencia o casi ausentes durante la fase 3 de sueño NMOR. Durante el sueño MOR es más frecuente que se presenten pausas en la respiración más prolongadas que generen una mayor caída en la saturación de oxígeno, lo cual ocurre por efecto de la disminución en el tono muscular propia de esta fase de sueño. A su vez, la frecuencia y severidad de los eventos son mayores cuando el paciente se encuentra en posición supina (acostado boca arriba) (American Academy of Sleep Medicine, 2004).

Las apneas obstructivas del sueño van acompañadas de ronquido, sensación de ahogo, sonido de esfuerzo al respirar como tomar una bocanada de aire y movimientos corporales. La persona que padece esta alteración despierta en la mañana con sensación de sueño no restaurador y cansancio. El SAHOS se exacerba con el consumo de alcohol, sedantes y el aumento de peso (American Academy of Sleep Medicine, 2004)

Durante el día los pacientes presentan somnolencia excesiva diurna (SED), la cual es más evidente cuando el paciente está inactivo o relajado. En algunos casos la somnolencia puede presentarse manejando, conversando, trabajando o caminando y es por este motivo que es una de las principales causas de accidentes laborales o de tránsito. En las mujeres la somnolencia diurna está menos presente, ellas en consulta refieren insomnio, pobre calidad de sueño y fatiga. Esta alteración tiene un impacto en la calidad de vida de quien lo padece y en algunos casos afecta a individuos que no presentan ningún síntoma o que su pareja no lo reporta (American Academy of Sleep Medicine, 2004).

Los principales factores de riesgo asociados al SAHOS son el género (mayor prevalencia en hombres que en mujeres), la edad, el índice de masa corporal (IMC), haciéndose más prevalente en personas con sobrepeso y obesidad, el diámetro de circunferencia del cuello, la proporción de la medida entre la cintura y la cadera (en mujeres), y el ronquido (Heinzer et al., 2015)

A su vez, el SAHOS produce afectaciones a la salud física y mental, como también en el desempeño de las funciones cognitivas, donde se ha observado que afecta la calidad de vida, provoca síntomas de depresión y ansiedad, problemas de memoria, atención, concentración, alteración en las funciones ejecutivas, enfermedades cardiovasculares y diabetes (Kendzierska, Gershon, Hawker, Tomlinson & Leung, 2014; Naëgelé et al., 1995; Peppard, Szklo-Coxe, Hla & Young, 2006; Young & Peppard, 2000)

PREVALENCIA DEL SAHOS

En cuanto a su prevalencia, la ICDS- 3 menciona que esta alteración se observa en un 10% a 20% de la población adulta. A su vez, un estudio reciente realizado en Suiza evaluó la prevalencia de las alteraciones respiratorias del sueño en la población general, mediante estudio PSG en una muestra de 2121 sujetos, reportando que el 75% de la muestra presentaron hipoapneas, el 19% apnea obstructiva, el 4% apnea central y el 2% apnea mixta; el 49.7% de los hombres y el 23.4% de las mujeres presentaron un índice de eventos respiratorios ≥ 15 por hora, correspondiente a nivel de severidad moderado a severo (Heinzer et al., 2015). Del mismo modo, se ha reportado que el 4% de los hombres y 2% de las mujeres presentan apnea obstructiva del sueño, acompañada de somnolencia excesiva diurna (SED) (Young & Peppard, 2000). Su prevalencia en la población latinoamericana fue evaluada en el año 2010 en un estudio llevado a cabo en 5 ciudades de Latinoamérica: Ciudad de México (México), São Paulo (Brasil), Caracas (Venezuela), Montevideo (Uruguay), Santiago (Chile), cuya finalidad fue evaluar la prevalencia de las alteraciones del sueño en la población adulta de estas ciudades, mediante la aplicación del cuestionario de síntomas relacionados con el sueño, la escala de somnolencia diurna Epworth y el registro de la respiración mediante poligrafía nocturna. En la población de la Ciudad de México el estudio reportó una prevalencia de ronquido acompañado de apneas y somnolencia excesiva diurna del 4.4% en hombres y 2.2% en mujeres, y de ronquido más apnea del 8.0% en hombres y 2.7% en mujeres. A su vez los autores mencionan que esta estimación aumenta al incrementarse el índice de masa corporal (IMC), hasta un 10% de la población con un IMC mayor a 40 (Bouscoulet et al., 2008). Un estudio reciente realizado en la población mexicana buscó estimar la prevalencia de síntomas asociados al sueño, reportando un riesgo elevado a sufrir SAHOS en el 27.3% de la muestra de sujetos evaluados (9406 adultos mayores de 20 años), y este se incrementa por el índice de masa corporal, la edad y habitar en región urbana. Los autores concluyen que 1 de cada 4 mexicanos adultos tienen riesgo de sufrir SAHOS por lo que es importante

la detección y tratamiento tempranos para evitar los efectos deletéreos en la salud que este síndrome ocasiona (Guerrero-Zúñiga, Gaona-Pineda, Cuevas-Nasu, Torre-Bouscoulet, Reyes-Zúñiga, Shamah-Levy, Pérez-Padilla, 2018)

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL EEG EN SUJETOS CON SAHOS

Al igual que en los pacientes con insomnio primario, algunos autores han analizado cuantitativamente la actividad EEG durante la vigilia, el sueño NMOR y el sueño MOR en pacientes con SAHOS comparado con la de sujetos sanos, con el fin de evaluar si el deterioro cognitivo generado por esta alteración puede tener un correlato electrofisiológico con la actividad EEG de estos pacientes (D'Rozario et al., 2017).

Durante la vigilia diurna y el sueño MOR, se ha observado que los pacientes con SAHOS comparado con sujetos sanos presentan mayor actividad lenta en el EEG, caracterizada por una mayor proporción en las potencias de delta/theta comparada con alfa/beta en las derivaciones frontales, centrales, parietales y temporales durante la vigilia y en las derivaciones frontales, centrales y parietales durante el sueño MOR. Al analizar estadísticamente cada uno de los anchos de banda por separado, se observa mayor potencia delta en regiones frontales únicamente, en ambos periodos de vigilancia en los sujetos con SAHOS, mientras que theta, alfa y beta se comportan igual entre este grupo y los sujetos sanos. A su vez, se reportó una correlación positiva entre el patrón EEG y la desaturación de oxígeno ocasionada por las apneas (Morisson et al., 1998, 2001; Xiromeritis et al., 2011). Este enlentecimiento en la actividad EEG en casi todas las regiones evaluadas en los pacientes con SAHOS puede estar relacionado con el amplio rango de déficits neuropsicológicos que se observan, en adición con su pobre desempeño en tareas relacionadas con funciones ejecutivas (Morisson et al., 1998).

A su vez, algunos autores han reportado el patrón EEG de los pacientes con alteraciones respiratorias del sueño durante el sueño NMOR, encontrando que estos pacientes presentan una disminución significativa en la actividad lenta correspondiente a delta y a theta comparado con los sujetos sanos. Un estudio realizado por Guilleminault y colaboradores (2001), reportó que los pacientes con SAHOS severo y moderado presentan menos actividad lenta que aquellos con síndrome de resistencia de la vía aérea. A su vez, otro estudio realizado en 2003 evaluó las características EEG durante 4 ciclos de sueño NMOR-MOR, reportando que la actividad lenta de delta y theta disminuyó significativamente desde el primer ciclo hasta el cuarto, a diferencia de los durmientes sanos. Los autores sugieren que esta alteración en la dinámica de la actividad lenta puede ser generada por la fragmentación de sueño propia del trastorno respiratorio, reflejando una alteración en el mecanismo homeostático, como también un desbalance en el eje retículo-talámico

cortical encargado generar la actividad oscilatoria lenta (Ondze, Espa, Dauvilliers, Billiard, & Besset, 2003).

INSOMNIO COMÓRBIDO CON APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y COMORBILIDADES

Anteriormente se diagnosticaba al insomnio como secundario al SAHOS, siendo este considerado como una condición primaria. Un consenso realizado por el National Institutes of Health (NIH), (2005), consideró al insomnio como una alteración que se encuentra coexistiendo en el contexto de otra condición, cambiando de este modo, la conceptualización del insomnio como un síntoma secundario o asociado al SAHOS, para ser definido como insomnio comórbido con apnea obstructiva del sueño, ya que se encuentra presente en el contexto de esta otra alteración. Del mismo modo, en la literatura en el área de los trastornos del sueño se emplea con frecuencia el término “comórbido con” más que “secundario a”, puesto que aún no se conoce la direccionalidad del impacto que tiene una alteración sobre la otra y hasta el momento solo se plantean hipótesis sobre su interacción. A partir de lo anterior, en este trabajo nos basaremos en la categoría diagnóstica de insomnio comórbido con SAHOS mencionado por el NIH dado que es el término que se emplea con mayor frecuencia en la literatura, haciendo referencia al insomnio como una alteración coexistente con otra condición médica y no únicamente como un síntoma asociado a la apnea.

El primero en reportar la comorbilidad entre las alteraciones respiratorias del sueño y el insomnio fue Guilleminault y colaboradores (1973), observándola en tres pacientes que fueron evaluados en su laboratorio por presentar insomnio, encontrando que también presentaban alteraciones respiratorias durante el sueño a partir de lo cual describieron esta coexistencia como un nuevo síndrome clínico de insomnio. De este modo, los autores plantearon la importancia de evaluar la respiración durante el sueño en los pacientes que se quejan de insomnio crónico, en especial el que se caracteriza por despertares conscientes durante la noche y una latencia corta al inicio del sueño (Guilleminault, Eldridge, & Dement, 1973), los cuales entrarían en un cuadro de insomnio de mantenimiento.

Esta coexistencia fue nuevamente reportada por Krakow y colaboradores (2001), quienes evaluaron de manera retrospectiva a un amplio grupo de pacientes norteamericanos ($n=231$), con trastornos respiratorios del sueño (TRS) diagnosticados mediante estudio PSG, de los cuales 211 fueron diagnosticados con SAHOS y 10 con síndrome de resistencia de la vía aérea superior (SRVAS). Del total de los pacientes diagnosticados con TRS, 116 pacientes (más del 50% de la muestra), reportaron síntomas de insomnio mediante el reporte obtenido en la historia clínica y la aplicación de un cuestionario que evaluaba 3 aspectos del insomnio (latencia subjetiva a sueño

mayor a 30 minutos, despertares durante la noche y dificultad para conciliar el sueño nuevamente), aquellos pacientes que puntuaron positivo en 2 a 3 de estos criterios eran nombrados como *TRS-Plus* y aquellos que puntuaron de 0 a 1 como *TRS-solo*, es decir sin síntomas de insomnio. A su vez, estos pacientes reportaron alteraciones en su patrón de sueño: latencia prolongada al sueño, una importante reducción en el tiempo total de sueño y pobre eficiencia de sueño, además de presentar una mayor queja de síntomas físicos y mentales que interfieren con el sueño, y cerca del doble de alteraciones mentales que los pacientes con *TRS-solo* (Krakow, Melendrez, Ferreira, et al., 2001).

A partir de entonces, Al-Jawder & BaHammam (2012), publican una revisión sobre las investigaciones realizadas en estos pacientes, mencionando que la prevalencia de insomnio en los pacientes con SAHOS y TRS, oscila entre un 22% a 54%, (Smith, Sullivan, Hopkins, & Douglas, 2004; Chung, 2005; Krell & Kapur, 2005; Lavie, 2007), donde este amplio rango es principalmente atribuible a la definición de insomnio utilizado en los diferentes estudios. A su vez, en un estudio más reciente se observó que el 67% de una muestra de 94 pacientes con SAHOS presentaban insomnio (Lichstein, Thomas, Woosley, & Geyer, 2013). La tabla 1, resume los estudios que reportan la coexistencia de insomnio en pacientes diagnosticados con TRS.

Estudio	Población	Prevalencia	Insomnio de inicio	Insomnio de mantenimiento	Insomnio de despertar temprano
Krakow et al. (2001)	231 pacientes con TRS	50%	NR	NR	NR
Krell et al. (2005)	228 pacientes con SAHOS	54.9%	33.4%	38.8%	31.4%
Smith et al. (2004)	105 pacientes con SAHOS	39%	NR	NR	NR
Chung et al. (2005)	157 pacientes con SAHOS	42%	6%	26%	19%
Lavie et al. (2007)	358 pacientes con SAHOS	27.9% en mujeres 21.9% en hombres	NR	NR	NR
Gold et al. (2008)	220 SAHOS 137 SRVAS	—	SRVAS: 33.4% IAH >60, 15.6% IAH >30, 18.2% IAH >10, 20.9%	SRVAS: 59.9% IAH >60, 73.9% IAH >30, 62.9% IAH >10, 58.2%	—
Wickwire et al. (2010)	232 pacientes con SAHOS	37%	16.6%	23.7%	20.6%
Chung et al. (2003)	119 pacientes con SAHOS	—	9%	33%	21%
Al otair y BaHamman. (2008)	384 pacientes con SAHOS	39.8% en mujeres 25.9% en hombres	NR	NR	NR

Tabla 1. Prevalencia de insomnio comórbido en pacientes con TRS. (Tomado y modificado de Al-Jawder & BaHamman, 2012). Trastornos Respiratorios del Sueño (TRS), Síndrome de Resistencia de la Vía Aérea Superior (SRVAS), (No Reporta (NR), Índice de Apnea/Hipoapnea (IAH).

Del mismo modo, en la revisión realizada por Al-Jawder & BaHamman (2012) se reporta la presencia de SAHOS en el 25.4% al 75% de los pacientes diagnosticados con insomnio (BaHamman Ahmed, 2004; Guilleminault, Palombini, Poyares, & Chowdhuri, 2002; Krakow, Melendrez, Pedersen, et al., 2001; Lichstein, Riedel, Lester, & Aguillard, 1999). Los autores mencionan que el amplio rango en los porcentajes es dado según

los criterios empleados para definir SAHOS en cada muestra de pacientes pertenecientes a cada estudio. La tabla 2, resume los estudios que reportan la coexistencia de TRS en pacientes diagnosticados con insomnio.

Estudio	Población	Insomnio/ Criterios de inclusión	Criterios de TRS	Prevalencia
Lichstein et al. (1999)	80	LAT>30 min o VIS>30 min, 6 min de duración	IAH >5 o IAH >15	29% o 43% pacientes con SAHOS
BaHamam. (2004)	67	Dificultad para iniciar el sueño o mantenerlo o sueño no reparador durante >3 meses	IAH >5	25.4% SAHOS+1 caso con RCS
Stone et al. (1994)	45	TTS<6.5 h, LAT>30 min, VIS>30 min, 6 de duración.	IDR >10 o IDR>5	40% o 64.4%
Krakov et al. (2001)	44	Episodios semanales de insomnio.	IDR≥15	50% SAHOS 40.9% SRVAS
Guilleminault et al. (2002)	394	LAT>30 min o VIS>20 min, 1-min de duración.	IAH >5	67% SAHOS 15.7% SRVAS
Gooneratne et al. (2006)	100	Dificultad para iniciar o mantener el sueño o despertar muy temprano en la mañana ≥3 noches/semana y por≥3 semanas	IAH≥15	29.3% SAHOS
Krakov et al. (2010)	137	Pacientes con consumo de medicamentos prescritos para dormir cada noche por al menos 6 meses	IAH≥5	71% SAHOS
Krakov et al. (2010)	218	Uso de medicamentos hipnóticos por ≥6 meses	IAH≥5	75% SAHOS

Tabla 2: Prevalencia de SAHOS comórbido en pacientes con insomnio. (Tomado y modificado de Al-Jawder & BaHamam, 2012). Latencia a Sueño (LAT), Vigilia Intra Sueño (VIS), Tiempo Total de Sueño (TTS) Índice de apnea/hipoapnea (IAH), Índice de Desordenes Respiratorios (IDR), Respiración Cheyne-Stokes (RCS), Síndrome de Resistencia de la Vía Aérea Superior (SRVAS)

Respecto a la prevalencia según el género, estudios han reportado que esta comorbilidad se presenta con mayor frecuencia en las mujeres con SAHOS (27.9%-39.8%), que en hombres con SAHOS (21.9%-25.9%), (Alotair & BaHamam, 2008;

Lavie, 2007); su incidencia es también elevada en mujeres en edad postmenopáusica, donde en una muestra de 326 mujeres con esta característica de edad e insomnio crónico, el 83% presentaron alteraciones respiratorias del sueño (Guilleminault et al., 2002). Contrario a estos hallazgos Ong y colaboradores en 2009, reportaron una mayor prevalencia de SAHOS en hombres cuya queja primaria fue de insomnio; al igual que Vozoris (2012), quien reportó que en una muestra de 236 sujetos con insomnio y SAHOS el 56.2% fueron hombres.

En relación con lo anterior, un estudio reportó que aunque en su muestra de sujetos con insomnio y SAHOS (n=233), la prevalencia fue mayor en mujeres (46.5%), que en hombres (33.9%), se observó que los últimos se comportaron similar a lo reportado en insomnes primarios en síntomas como, la sensación de fatiga y alteraciones en la calidad de vida, y también en variables PSG, observándose una disminución en la eficiencia de sueño y el aumento en su latencia. Sobre la mayor prevalencia en las mujeres y la ausencia de impacto del insomnio en este grupo, los autores mencionan que puede ser debido a la elevada prevalencia en las mujeres de depresión mayor y ansiedad, la cual se presenta 1.5 más veces que en los hombres, sugiriendo que estos trastornos pueden estar enmascarando el impacto potencial del insomnio en la comorbilidad con el SAHOS (Lee et al., 2014).

A su vez, se ha observado que la prevalencia de esta comorbilidad aumenta con la edad, mediante estudios en los que se ha reportado una alta incidencia en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de insomnio y en los que mediante PSG se ha detectado la presencia de SAHOS (Crönlein et al., 2012; Lichstein et al., 1999; Ong, Gress, San Pedro-Salcedo, & Manber, 2009).

Respecto al riesgo de presentar mayores comorbilidades, se ha reportado que los pacientes con SAHOS e insomnio presentan más síntomas físicos y mentales, como también, alteraciones psiquiátricas que los pacientes con SAHOS sin insomnio, los cuales pueden estar contribuyendo o exacerbando los síntomas del insomnio, como también aumentando el consumo de medicamentos psiquiátricos en este grupo de pacientes (Krakow, Melendrez, Ferreira, et al., 2001). En conexión con lo anterior, se ha mencionado ampliamente en la literatura científica, que tanto el SAHOS como el insomnio son factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiovasculares y metabólicas, dado que ambas involucran la activación del sistema nervioso simpático (Ong & Crisostomo, 2013), pero pocos son los estudios realizados en pacientes con insomnio y SAHOS, que evalúen su relación con el desarrollo de este tipo de enfermedades. Al respecto, un estudio realizado en población estadounidense, menciona que no existen diferencias en los marcadores objetivos necesarios para el diagnóstico de enfermedad cardiovascular, entre los pacientes con SAHOS e insomnio y los pacientes que presentan solo SAHOS; haciendo a su vez énfasis, en que el

insomnio dificulta el apego al tratamiento con CPAP en pacientes con esta comorbilidad, lo que puede tener consecuencias adversas para su salud (Vozoris, 2012). Del mismo modo, un estudio reciente realizado en población coreana reportó que la coexistencia del insomnio y el SAHOS es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Cho et al., 2018). Lo anterior sugiere que el riesgo a desarrollar alteraciones cardiacas en pacientes con esta coexistencia aún no es clara y se discute si difiere de aquellos que presentan solo SAHOS o insomnio comórbido a SAHOS.

CARACTERÍSTICAS Y FISIOPATOLOGÍA

Es así como, algunos autores han buscado comprender las características y fisiopatología subyacente a esta comorbilidad, correlacionando la queja de insomnio y el índice de apnea/hipoapnea (IAH), obtenido mediante estudio PSG, observando que la queja de insomnio puede estar asociada al nivel de severidad del SAHOS, donde los pacientes con IAH elevados (IAH>30), presentaron con mayor frecuencia, queja de insomnio de mantenimiento y en los pacientes con IAH más bajos (IAH<30), la queja más frecuente fue de insomnio de inicio (Chung, 2005; Gold et al., 2008).

Del mismo modo se ha reportado, que la queja de insomnio más frecuente en pacientes con SAHOS es la de mantenimiento es decir, despertares frecuentes en la noche con dificultad de conciliar nuevamente el sueño, la cual se encuentra asociada a somnolencia diurna; la segunda queja de insomnio es la de despertar temprano (Chung, 2003, 2005; Krell & Kapur, 2005). A su vez, en pacientes insomnes crónicos con consumo de fármacos para inducir el sueño y resistentes al tratamiento farmacológico, la presencia de SAHOS se observa en un 71% a 75% de estos pacientes (Krakow, Ulibarri, & Romero, 2010a, 2010b).

En relación con lo anterior, en el estudio de Chung (2005), se reportó que los pacientes con SAHOS y queja de insomnio de continuidad presentaron un mayor índice de despertares que aquellos con SAHOS e insomnio de inicio. A su vez, este grupo de pacientes, obtuvieron menores puntajes la escala Epworth de somnolencia excesiva diurna y la latencia a sueño fue mayor durante la prueba diurna de latencias múltiples de sueño (PLMS), que el obtenido por los pacientes con SAHOS severo y queja de insomnio de continuidad. A partir de esto, el autor sugiere que la queja de insomnio de inicio en los pacientes con SAHOS puede ser generado por un estado de hiperactivación similar al reportado en pacientes con insomnio primario, mientras que la queja de insomnio de mantenimiento en los pacientes con SAHOS puede ser producto de los continuos despertares ocasionados por las apneas.

A su vez, se han realizado estudios buscando comprender las características psicológicas y conductuales de los pacientes con insomnio comórbido a SAHOS, mediante el uso de pruebas psicométricas. Un primer estudio realizado en 2004,

comparó a este grupo de pacientes contra un grupo de sujetos con SAHOS sin insomnio, en el que reportaron que los pacientes con esta coexistencia puntuaron más alto en escalas de ansiedad, depresión, estrés y creencias disfuncionales entorno al sueño, que los sujetos con solo SAHOS, sugiriendo que estos pacientes experimentan mayores síntomas relacionados con el estado anímico y las creencias disfuncionales respecto al sueño (Smith et al., 2004).

En otro estudio realizado por Yang y colaboradores en 2011, compararon variables PSG y los perfiles psicológicos y conductuales en pacientes con insomnio comórbido a SAHOS, insomnio primario y SAHOS sin insomnio. Encontrando que los pacientes con insomnio y SAHOS puntuaron similar a los sujetos con insomnio primario en las escalas que evalúan: depresión, ansiedad, actitudes y creencias disfuncionales entorno al sueño, hábitos de higiene de sueño y nivel de activación previo al sueño. Los autores concluyeron, que el perfil psicológico y conductual de los pacientes con insomnio y SAHOS es similar al de los pacientes con insomnio primario, a pesar que los pacientes con esta comorbilidad y aquellos con solo SAHOS presentaron similitudes en el índice de alteraciones respiratorias durante el sueño, concluyendo que estos pacientes presentan una patología fisiológica en el trastorno respiratorio y un trastorno psicológico con el insomnio, sugiriendo que los síntomas de insomnio no son un simple reflejo de la alteración del sueño generada por las apneas sino que los aspectos psicológicos y conductuales están también jugando un rol importante (Yang, Liao, Lin, Chou, & Wang, 2011). Estos dos estudios sugieren, que en los pacientes con insomnio comórbido a SAHOS las características propias del insomnio son más prominentes que las del SAHOS dentro de esta coexistencia.

A pesar de la alta prevalencia, poco se conoce respecto a la interacción entre ambas alteraciones, por lo que en la literatura científica se han planteado algunas preguntas e hipótesis sobre la naturaleza de la causalidad entre el insomnio y SAHOS, aunque aún no se han obtenido respuestas definitivas al respecto. Benetó et al., en 2009, reúnen con mucha claridad estos planteamientos: primero, cuestionan si el insomnio y el SAHOS pueden ser alteraciones independientes, mencionando que dado el hecho que ambas alteraciones son las más frecuentes dentro de los trastornos del sueño, la presencia de ambas en el mismo paciente podría ocurrir y plantea la pregunta de si son dos procesos independientes entre ellos o si esta coincidencia puede tener alguna consecuencia fisiopatológica.

Segundo, surge la inquietud de si esta relación no es una mera coincidencia, ¿entonces cómo puede estar incidiendo la una sobre la otra?, al respecto Krakow y colaboradores en 2001 mencionan que es probable que las alteraciones respiratorias asociadas al sueño favorezcan el desarrollo del insomnio a través de un proceso de condicionamiento psicofisiológico en respuesta a los repetidos despertares, donde el

paciente desarrolla conductas y pensamientos disfuncionales en torno al sueño. En este sentido y en conexión con el modelo de insomnio propuesto por Spielman y colaboradores en 1987, la apnea sería un factor precipitante del insomnio el cual inicialmente se manifestaría como de mantenimiento, sin embargo, con el tiempo el insomnio se perpetuaría mediante la preocupación excesiva y las conductas disfuncionales en torno al sueño, las cuales serían mantenedoras del mismo haciéndolo crónico (Lichstein et al., 2013).

A su vez y de manera especulativa, Benetó y colaboradores (2009), mencionan que la fragmentación del sueño, la cual es una característica de arquitectura del sueño del insomnio, puede empeorar las alteraciones respiratorias durante el sueño por medio de la constante exposición a etapas de sueño ligero menos estables o que la fragmentación continua del sueño pueda tener un efecto sobre el tono de la musculatura de la vía aérea superior. Esto conllevaría a la subsecuente aparición de esfuerzos respiratorios asociados al sueño (RERAs), que pueden progresar hacia hipoapneas o apneas en pacientes con otros factores de riesgo a desarrollar SAHOS, ya que las alteraciones respiratorias del sueño tienen a empeorar con el transcurso del tiempo (Lindberg et al., 1999; Svanborgy & Larsson, 1993).

Tercero, ¿Por qué hay pacientes con SAHOS que tienen insomnio y otros que no lo tienen? Para dar respuesta a esta pregunta los autores citan a Krakow y colaboradores (2003) quienes en una nota editorial en la revista Chest, plantean que el insomnio y las alteraciones respiratorias del sueño, son dos trastornos que generan fragmentación del sueño, sin embargo, cuando estas dos alteraciones ocurren juntas, la fragmentación del sueño resultante puede producir un deterioro continuo que oscila desde somnolencia excesiva diurna, en un extremo, e insomnio en el otro. De este modo, una alteración respiratoria del sueño “típica” con despertares recurrentes, se caracterizaría por somnolencia tanto diurna como nocturna, mientras que una “atípica” podría presentar insomnio en algún punto de ese continuo. Un paciente en un punto medio de este continuo podría presentar somnolencia en el día e insomnio en la noche. Los autores mencionan, que la vulnerabilidad individual puede estar jugando un papel importante en el desarrollo del insomnio, en conjunto con las alteraciones respiratorias del sueño. Estos aspectos individuales aún no se han definido, pero se considera que la edad, el género, la intensidad de los eventos respiratorios, la comorbilidad con trastornos psiquiátricos, otras alteraciones del sueño o enfermedades físicas pueden estar contribuyendo (Benetó, Gomez-Siurana, & Rubio-Sanchez, 2009).

En relación con lo anterior, se ha planteado la posibilidad que la activación del eje HHA y del sistema nervioso simpático, sea el vínculo entre el SAHOS y el insomnio, puesto que se ha relacionado a ambas alteraciones con una mayor activación de estos

sistemas. Al respecto, se ha reportado que la activación del eje HHA produce fragmentación del sueño lo que genera un aumento en los niveles de cortisol, lo cual conlleva a la iniciación y perpetuación del insomnio crónico (Buckley & Schatzberg, 2005). De igual manera, el SAHOS genera la constante fragmentación del sueño, la cual aumenta la activación del eje HHA, que en algunos pacientes puede generar el desarrollo del insomnio, como también de otras alteraciones como la depresión (Benetó et al., 2009; Buckley & Schatzberg, 2005) En conclusión, las continuas pausas en la respiración pueden estar generando la activación del sistema nervioso simpático y del eje HHA lo que a su vez, puede estar aumentando la hiperactivación fisiológica propia del insomnio (Ong & Crawford, 2013).

Respecto a su tratamiento, aún se discute en la literatura cuál puede ser el más eficaz en el manejo de esta comorbilidad. Al respecto (Guilleminault, Davis, & Huynh, 2008), reportan que al tratar exitosamente la apnea obstructiva (mediante cirugía), los síntomas de insomnio persisten y que por lo tanto proponen que es importante además del tratamiento para las alteraciones respiratorias, atender la sintomatología del insomnio mediante terapia cognitivo-conductual, puesto que las alteraciones del sueño son un fenómeno multifactorial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El insomnio y el SAHOS han sido consideradas condiciones clínicas opuestas debido a que la primera se caracteriza por ausencia de sueño mientras la segunda por generar somnolencia excesiva diurna (Luyster, Buysse, & Strollo, 2010), aun así es frecuente que estas alteraciones ocurran juntas en un amplio número de pacientes.

A pesar de la alta prevalencia en la coexistencia entre el insomnio y el SAHOS, poco se conoce sobre sus características, fisiopatología y como están interactuando ambas alteraciones dentro de esta comorbilidad, lo cual impacta directamente en la eficacia de los tratamientos, que se hacen necesarios no solo para corregir cada uno de estos trastornos del sueño por separado, sino también para prevenir mayores riesgos a la salud y a la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

A su vez, en nuestra práctica clínica observamos en un número importante de pacientes con comorbilidad entre insomnio y SHAOS, que el principal motivo de consulta son los síntomas de insomnio mientras que los de SAHOS no son relevantes o incluso desconocidos para el paciente. En estos casos se observa que, a pesar de las frecuentes apneas durante el sueño, la queja que prevalece es la de dificultad para iniciar y/o mantener el sueño y la queja de somnolencia diurna es casi ausente en estos pacientes. Al respecto, algunos autores han sugerido que en los pacientes con INSAHOS los síntomas de insomnio son más prominentes que los del SAHOS, los cuales

con frecuencia dentro de la práctica clínica son poco tenidos en cuenta, asumiendo que estos son secundarios a la alteración respiratoria y por lo tanto, al tratar las apneas estos van a ser eliminados (Yang et al., 2011), lo cual se ha reportado que no ocurre con frecuencia (Drab, 2003; Guilleminault et al., 2008).

De este modo algunos autores buscando caracterizar a los pacientes con INSAHOS y comprender la sintomatología del insomnio en el contexto de la comorbilidad con el SAHOS, han descrito las características psicológicas y conductuales de estos pacientes, las cuales son similares a las de los pacientes con insomnio primario y difieren de aquellos con solo SAHOS a pesar de presentar similitudes en la alteración respiratoria, lo cual sugiere que estas características estén actuando como factores predisponentes y ocasionando de este modo que la queja de insomnio sea la que persista con mayor frecuencia dentro de esta coexistencia.

A su vez, en la literatura de la medicina del sueño ha sido ampliamente descrito el patrón de frecuencias EEG en los pacientes con insomnio primario, como también algunos autores han reportado las características EEG de los sujetos con SAHOS, lo cual ha permitido comprender la fisiopatología del insomnio como también algunos de los síntomas del SAHOS y las alteraciones neuropsicológicas ocasionadas por las frecuentes apneas en estos pacientes.

Respecto a los estudios realizados en pacientes con INSAHOS observamos que la mayor parte de estos están orientados a evaluar la prevalencia de esta coexistencia en aquellos pacientes que presenten una u otra alteración (insomnio o SAHOS) y solo algunos autores han buscado describir las características y la fisiopatología subyacente a esta comorbilidad, lo cual hace necesario el desarrollo de estudios que puedan dar respuesta a cuestionamientos que se mencionan en investigaciones realizadas en estos pacientes y que a su vez nos planteamos dentro de la práctica clínica como lo son: ¿Por qué existen pacientes con SAHOS e insomnio y pacientes con SAHOS sin insomnio?, ¿Cuáles son las características fisiológicas que hacen a estos individuos vulnerables a desarrollar esta coexistencia?, ¿Cuáles son las características fisiológicas de la coexistencia entre una alteración que genera somnolencia excesiva con otra que por el contrario ocasiona ausencia de sueño?.

Teniendo en cuenta que previamente se ha descrito el patrón EEG en insomnes y en sujetos con SAHOS por separado, lo cual ha brindado luces sobre los mecanismos centrales subyacentes a los síntomas presentes en ambas alteraciones del sueño, consideramos importante realizar una primera aproximación en la comprensión de los mecanismos generadores de los síntomas de insomnio en el contexto de la comorbilidad con el SAHOS por medio de la descripción del patrón de frecuencias electroencefalográficas mediante el análisis cuantitativo del EEG. De este modo,

consideramos que estos pacientes presentarán características en su EEG propias de esta coexistencia.

Nos enfocamos en describir las características EEG de los pacientes con INSAHOS durante el periodo de inicio a sueño, debido a que los cambios en la actividad cortical que caracterizan a este periodo pueden indicarnos la presencia de alteraciones fisiológicas en la desconexión de los mecanismos subcorticales generadores de la vigilia y en aquellos que se encargan de la puesta en marcha del sueño, lo cual puede estar generando la queja sobre la dificultad para conciliar el sueño en estos pacientes. De este modo, consideramos que el análisis de las características EEG durante este periodo en los pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS, puede brindarnos una mayor comprensión de los síntomas de insomnio presentes en esta comorbilidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características electroencefalográficas de los pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS durante el periodo de inicio a sueño, que puedan brindar una mayor comprensión de la sintomatología presente en esta coexistencia?

HIPÓTESIS

- Si las características EEG de los pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS son diferentes a las de aquellos con solo SAHOS durante el periodo de inicio a sueño, entonces este brindará una mayor comprensión de la sintomatología presente en esta coexistencia.

Hipótesis de trabajo

- La potencia absoluta (PA) de las frecuencias beta y alfa propias de la vigilia, serán mayores en los sujetos que presentan insomnio comórbido con SAHOS que en los sujetos con SAHOS sin insomnio, durante el periodo de inicio a sueño.
- La potencia absoluta (PA) de las frecuencias theta y delta propias del sueño, serán similares entre el grupo de pacientes que presentan insomnio comórbido con SAHOS y el grupo de pacientes con SAHOS sin insomnio.
- La arquitectura de sueño será diferente entre los grupos, siendo la del grupo comórbido la más alterada.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir las diferencias electroencefalográficas entre los pacientes que presentan insomnio comórbido con SAHOS y SAHOS sin síntomas de insomnio, durante el periodo de inicio a sueño.

Objetivos Específicos:

- Comparar las potencias absolutas de alfa y beta durante el periodo de inicio a sueño entre el grupo de pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS, y los pacientes con SAHOS sin insomnio.

- Comparar las potencias absolutas de delta y theta durante el periodo de inicio a sueño entre el grupo de pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS, y los pacientes con SAHOS sin insomnio.

- Describir la distribución topográfica de las potencias absolutas para cada ancho de banda en cada uno de los grupos.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para poder dar respuesta a las hipótesis de trabajo planteadas, diseñamos un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, en el que comparamos el patrón de frecuencias EEG entre un grupo de sujetos que presentaron insomnio comórbido con SAHOS y un grupo de referencia conformado por pacientes con SAHOS sin síntomas de insomnio. El estudio fue llevado a cabo siguiendo los lineamientos éticos establecidos en 1964 en la declaración de Helsinki.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS

La muestra de pacientes para cada uno de los grupos fue seleccionada mediante la exploración de los expedientes clínicos, constituidos por el cuestionario de historia clínica realizada por un especialista en trastornos del sueño, el reporte con los datos técnicos obtenidos para cada variable registrada durante el estudio polisomnográfico, el cuestionario nocturno realizado al paciente en la noche previo al inicio del estudio PSG y el cuestionario diurno aplicado al paciente en la mañana siguiente una vez terminado el estudio PSG, el reporte clínico con el diagnóstico emitido según las variables PSG evaluadas y el registro polisomnográfico realizado a cada paciente. Los sujetos fueron seleccionados en el Instituto Mexicano de Medicina Integral del Sueño, respetando la confidencialidad de los datos personales brindados por los pacientes y según criterios de inclusión y exclusión que mencionaremos a continuación

Criterios de inclusión:

Se seleccionaron una muestra de 10 sujetos (3 mujeres 7 hombres) con comorbilidad entre insomnio y SAHOS diagnosticados previamente mediante entrevista clínica y estudio PSG. Los pacientes fueron seleccionados dentro de un rango de edad entre 25 y 50 años, con índice de masa corporal de 18.5 a 34.9 (IMC normal a obesidad tipo I), y horarios regulares de sueño. Las características demográficas se reportan en la tabla 1.

A su vez, los sujetos con INSAHOS fueron seleccionados a partir de los criterios establecidos en la ICDS-3 (American Academy of Sleep Medicine, 2004), para el diagnóstico de insomnio primario y los correspondientes para apnea obstructiva del sueño. Para insomnio se tuvo en cuenta la queja de dificultad para iniciar y/o mantener el sueño o de sueño no reparador, durante un periodo de evolución mínimo de 3 meses, que se encuentra presente a pesar de contar con condiciones adecuadas para dormir, y referir algún tipo de afectación en el funcionamiento diurno, social, laboral, cognoscitivo o emocional. Además, estos pacientes mediante el estudio PSG obtuvieron un índice de apnea/hipoapnea mayor a 5 eventos por hora de sueño (IAH>5) y refirieron en la entrevista clínica síntomas correspondientes a SAHOS como: Somnolencia diurna, despertar con sensación de ahogo, pausas en la respiración y/o ronquido.

El grupo de referencia fue conformado por 10 pacientes (4 mujeres 6 hombres), con diagnóstico previo de SAHOS mediante entrevista clínica y estudio PSG, dentro de un rango de edad de 25 y 50 años, con índice de masa corporal de 18.5 a 34.9 (IMC normal a obesidad tipo I), y horarios regulares de sueño. Las características demográficas se reportan en la tabla 1.

A su vez, los sujetos del grupo de referencia para su selección cumplieron con los criterios diagnósticos establecidos en la ICDS-3 para apnea obstructiva de sueño: queja de somnolencia diurna, cansancio o sueño no reparador, despertar con sensación de ahogo, ronquido y/o reporte del compañero de habitación de cesación en la respiración, ronquido estridente o ambos y un índice de apnea/hipoapnea mayor a 5 eventos por hora (IAH>5).

Se estableció el rango de edad de cada grupo de sujetos entre 25-50 años para los hombres y para las mujeres entre los 25–43 años, para evitar así los cambios en el patrón de sueño generados por la edad como lo menciona Williams (1974), (citado en Corsi – Cabrera, 1983, p.144-156); como también aquellos en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño introducidos por cambios en los niveles hormonales en la mujer adulta (Campbell et al., 2011) y aquellos propios de la edad (Carrier, Land, Buysse, Kupfer, & Monk, 2001; Smith, Karacan, & Yang, 1977).

Criterios de exclusión

Además de los criterios mencionados anteriormente, tuvimos en cuenta criterios de exclusión tanto para el grupo de insomnes comórbidos con SAHOS como del grupo con SAHOS sin insomnio, con la finalidad de tener un mayor control de variables que pudieran alterar el patrón de sueño o de frecuencias electroencefalográficas, los cuales fueron: consumir máximo 5 cigarros, una taza de café, chocolate, té, refrescos de cola u otras bebidas estimulantes y una copa de alcohol al día. No tener historial reciente de consumo de fármacos hipnóticos, psiquiátricos, o de sustancias psicoactivas que puedan alterar el patrón EEG y/o la arquitectura del sueño. No haber recibido tratamiento previo para la apnea obstructiva del sueño, ni para el ronquido. Ausencia de alteraciones respiratorias asociadas al sueño diferentes a la apnea obstructiva, trastornos del ritmo circadiano u otros desordenes del sueño, como también, no presentar enfermedades psiquiátricas, neurológicas, metabólicas, tiroideas, renales, cardiovasculares y sus respectivos tratamientos.

Del mismo modo, se descartaron los estudios PSG cuya señal EEG presentaba artefactos que dificultaban la selección de los segmentos durante el periodo de inicio a sueño y de aquellos donde se observó actividad epileptiforme en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño.

VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES

Variables dependientes:

- Variables electroencefalográficas

La variable EEG evaluada en cada paciente de ambos grupos, fue la potencia absoluta para cada ancho de banda, delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa 1 (8-9 Hz), alfa 2 (10-12 Hz), beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (20-30 Hz), obtenida de la señal EEG del periodo de inicio a sueño conformado por la vigilia previa al inicio del sueño (VPS) (desde “luces apagadas” con el sujeto en cama) y la fase N1 de sueño la cual finaliza con la aparición en el EEG del primer huso de sueño o complejo K (De Gennaro et al., 2001; Johnson, 1975).

- Variables polisomnográficas

Se analizaron las variables polisomnográficas correspondientes a las 3 primeras horas de estudio ya que en algunos de los sujetos se llevó a cabo el procedimiento de noche dividida durante el estudio PSG, que consiste en aplicar el tratamiento para la apnea y el ronquido mediante el equipo CPAP (Presión aérea continua positiva CPAP), a partir de la tercera hora de estudio, con el fin de tratar la alteración respiratoria durante las horas restantes del estudio. Por este motivo tomamos las siguientes variables de arquitectura sueño, sin tratamiento:

- Latencia a sueño (tiempo comprendido desde luces apagadas hasta la aparición de los primeros 30 seg de sueño NMOR 1).
- Latencia a sueño MOR
- Porcentaje eficiencia de sueño (Tiempo total de sueño/Tiempo en cama x 100).
- Porcentaje de vigilia
- Porcentaje de cada una de las fases de sueño (N1, N2, N3 y MOR).
- Porcentaje de vigilia intrasueño (VIS)
- Índice de apnea/hipoapnea (IAH).
- Porcentaje de saturación de oxígeno (%SaO2)
- Valor mínimo de saturación de oxígeno

Variables independientes

- Insomnio (queja de insomnio de inicio, mantenimiento o ambas)
- Apnea obstructiva del sueño

TÉCNICAS EMPLEADAS

Registro polisomnográfico (PSG)

El registro PSG es un estudio cuantitativo que consiste en el registro nocturno durante 8 horas continuas de diferentes variables fisiológicas durante el sueño y vigilia nocturna, por medio de sensores ubicados en regiones muy precisas del cuero cabelludo y del cuerpo, con el fin de obtener datos objetivos de la arquitectura de sueño del paciente, como también de la alteración asociada al sueño que el sujeto pueda estar presentando.

Dado que el diseño del estudio es retrospectivo, se analizaron las variables PSG de una sola noche de registro de cada paciente seleccionado, sin que estos hubieran tenido una noche previa de habituación a las condiciones de registro. Esto sirvió como una ventaja en el diseño del estudio, puesto que se contó con el efecto de la primera noche (Curcio, Ferrara, Piergianni, Fratello, & De Gennaro, 2004), aprovechándolo como “una maniobra para activar el insomnio e igualar a los dos grupos en cuanto al efecto activador del medio circundante sobre el sueño... esta maniobra permite descartar la influencia de factores circunstanciales de forma tal que las diferencias puedan considerarse debidas a factores intrínsecos o persistentes en los insomnes crónicos” (Figueredo, 2008, p 37).

Este estudio se realizó en cada uno de los pacientes que posteriormente fueron seleccionados para ser parte de este protocolo de investigación, el cual fue realizado en las habitaciones del Instituto Mexicano de Medicina Integral del Sueño (IMMIS), las cuales cuentan con las condiciones adecuadas para la realización de estudios PSG como lo son: obscuridad, aislamiento del ruido externo ambiental y temperatura

adecuada. Cada sujeto se fue a la cama alrededor de las 22:00 pm horas, finalizando el estudio a las 6:00 am del día siguiente.

El registro PSG de cada una de las variables fisiológicas, así como su calificación se obtuvieron según los lineamientos establecidos por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM). De este modo se realizó el registro de la actividad eléctrica cerebral EEG en las derivaciones F3, F4, C4, O1 y O2 referidos contralateralmente en los mastoides, electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG) de mentón y de los músculos tibiales anteriores (EMG), electrocardiograma (ECG), esfuerzo respiratorio torácico y abdominal, flujo de aire naso-bucal, ronquido, oximetría y frecuencia cardíaca. Cada variable PSG fue calificada manualmente por técnicos especializados, siguiendo los lineamientos estipulados por en el manual de calificación del sueño y de los eventos asociados en su última edición (American Academy of Sleep Medicine, 2012).

Los registros polisomnográficos (RPSG) se realizaron con equipos Neurovirtual Brain Wave II PSG, en una computadora con procesador Intel core I3, con filtros de corte de la señal EEG de 0.3 y 70 Hz, frecuencia de muestreo de 200 Hz, mediante un convertidor analógico/digital de 12 bits de resolución.

Análisis cuantitativo del EEG

Para realizar el análisis de las frecuencias EEG de los registros PSG previamente realizados, se seleccionaron 30 segmentos de 2 segundos del EEG, libres de artefacto del periodo de inicio a sueño, conformada por vigilia previa al inicio del sueño y fase 1 de sueño NMOR (N1). Se seleccionaron segmentos correspondientes a la actividad EEG de vigilia relajada (con ojos cerrados), durante el periodo de vigilia previa al inicio del sueño, teniendo cuidado de no capturar artefactos generados por movimientos de ojos al igual que en los segmentos seleccionados para la fase N1 de sueño.

Posteriormente los segmentos fueron analizados en ventanas de 1Hz utilizando el programa académico desarrollado para análisis cuantitativo del EEG, POTENCOR (Guevara, Ramos, Hernández-González, Zarabozo, & Corsi-Cabrera, 2003), el cual mediante el algoritmo matemático de la transformada rápida de Fourier (TRF), descompone la señal EEG en las frecuencias que la componen, calculando las potencias absolutas para cada ancho de banda.

De este modo se obtuvieron las potencia absolutas (PA) de la banda ancha para delta (0.5-3 Hz), theta (4-7 Hz), alfa 1 (8-9 Hz), alfa 2 (10-12 Hz), beta 1 (13-19 Hz) y beta 2 (20-30 Hz de la vigilia previa al inicio del sueño y de la fase 1 de sueño NMOR, para cada sujeto de cada grupo y derivación: F3, F4, C3, C4, O1, O2.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicó la prueba de normalidad Shapiro-Wilks para evaluar las variables demográficas (IMC y edad), las polisomnográficas y las potencias absolutas, la cual dio como resultado que los datos de las variables PSG y las PA en ambos grupos no presentan una distribución normal, por lo que para su comparación entre grupos usamos estadística no paramétrica; las variables demográficas presentaron una distribución normal por lo cual para la comparación entre grupos empleamos estadística paramétrica.

De este modo, se empleó la prueba no paramétrica U Mann-Whitney con el fin de comparar entre grupos las variables polisomnográficas y la mediana de las potencias absolutas de la señal EEG de cada derivación y paciente durante la vigilia previa al inicio del sueño y de la fase N1 de sueño, estableciendo un nivel de probabilidad de $p \leq 0.05$. Los valores de las PA se transformaron previamente a logaritmos con el fin de normalizarlos antes del análisis estadístico.

A su vez, la media del índice de masa corporal (IMC) y de la edad de cada paciente, fueron comparadas entre grupos con la prueba paramétrica t-student, con un nivel de probabilidad de $p \leq 0.05$.

Aplicamos la prueba de correlación de spearman (rho) para evaluar la relación entre la variable delta en N1 y la eficiencia de sueño en los pacientes con INSAHOS con el objetivo de evaluar la existencia de una relación entre ambas variables, con un nivel de probabilidad de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

VARIABLES DEMOGRAFICAS, NIVEL DE SEVERIDAD EL SAHOS EN AMBOS GRUPOS Y QUEJA DE INSOMNIO EN EL GRUPO CON INSAHOS

Tabla 1. Variables demográficas, nivel de severidad del SAHOS de ambos grupos y queja de insomnio en los pacientes con INSAHOS. Se muestran las medias y desviación estándar para las variables de edad e índice de masa corporal (IMC). Estas dos variables se compararon entre grupos con la prueba t-student ($p \leq 0.05$), no se observan diferencias entre grupos.

VARIABLE	SAOS	INSAHOS	<i>p</i>
N	10	10	-----
SEXO			-----
% HOMBRES	60	70	-----
% MUJERES	40	30	-----
EDAD	41.6 ± 7.6	38.7 ± 5.05	0.329
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	28.1 ± 4.12	26.03 ± 4.6	0.303
HORARIO DE SUEÑO	REGULAR	REGULAR	-----
%INSOMNIO DE INICIO	-----	10	-----
%INSOMNIO DE CONTINUIDAD	-----	30	-----
%INSOMNIO DE INICIO Y CONTINUIDAD	-----	60	-----
% SAOS LEVE	20	50	-----
%SAOS MODERADO	40	40	-----
%SAOS SEVERO	40	10	-----

La tabla 1 muestra las variables demográficas, nivel de severidad del SAHOS de ambos grupos y queja de insomnio predominante en el grupo de insomnio comórbido con SAHOS. Se observa que los sujetos cumplieron con los criterios de edad, IMC, horarios de sueño y nivel de severidad del SAHOS. No se observan diferencias entre grupos para los criterios de edad e IMC. A su vez, un mayor porcentaje de pacientes con INSAHOS tienen un IAH correspondiente a leve, a diferencia de los pacientes con SAHOS sin insomnio cuyo índice de severidad, en su mayoría, se encuentra en moderado y severo. A su vez, la queja de insomnio de inicio y mantenimiento es la que más prevalece en el grupo con INSAHOS.

VARIABLES POLISOMNOGRÁFICAS DE AMBOS GRUPOS DE LAS TRES PRIMERAS HORAS DE ESTUDIO

Tabla 2: Se muestran las variables PSG de las tres primeras horas de estudio para ambos grupos. Se observan diferencias significativas para la variable eficiencia de sueño, no se observan diferencias para las demás variables. Se aplicó la prueba U Mann-Whitney ($p \leq 0.05$). Índice de apnea/hipoapnea (IAH), vigilia intra-sueño (VIS), saturación de oxígeno (SAT), saturación de oxígeno mínima (MIN).

VARIABLE	SAOS		INSAHOS		<i>P</i>
	MEDIANA	(IQR)	MEDIANA	(IQR)	
TRES PRIMERAS HORAS DE ESTUDIO					
LATENCIA A SUEÑO (MIN)	10.3	(10.2)	11.75	(12.1)	0.38
LATENCIA A SUEÑO MOR (MIN)	86	(48.8)	101	(60)	0.75
% EFICIENCIA DE SUEÑO	91.95	(6.9)	82.5	(8.3)	0.05 *
% VIGILIA	6.85	(10.4)	17.07	(12.2)	0.14
% 1 NMOR	9.5 2	(7.4)	15.5	(9.9)	0.28
% 2 NMOR	53.85	(10.5)	49.8	(10.7)	0.3
% 3 NMOR	15.48	(11.9)	19.9	(29.7)	0.61
% MOR	14.3	(4.9)	10.4	(7.67)	0.16
VIS (MIN)	5.75	(17.0)	10.75	(11.2)	0.56
IAH	22.35	(20.3)	11.5	(16.4)	0.13
%O ₂ SAT (MEDIA)	90.5	(2.7)	90.5	(2)	0.95
%O ₂ SAT (MIN)	82	(8.75)	86.5	(5)	0.32

La tabla 2 muestra las variables polisomnográficas (PSG), para ambos grupos durante las tres primeras horas de estudio sin tratamiento. Se observan diferencias significativas entre los dos grupos únicamente para la variable de eficiencia de sueño.

PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO DISTINTIVO DE LOS PACIENTES CON COMORBILIDAD ENTRE INSOMNIO Y SAHOS DURANTE EL PERIODO DE INICIO A SUEÑO

Comparación de potencias absolutas durante la vigilia previa al inicio de sueño (VPS) entre ambos grupos

La figura 1 muestra las potencias absolutas propias de la vigilia (beta y alfa) para cada uno de los grupos durante la VPS para las derivaciones correspondientes al hemisferio izquierdo y derecho. Se observan diferencias significativas en el grupo INSAHOS comparado con el grupo con SAHOS, para la potencia absoluta de beta 1 (13-19 Hz), en las derivaciones frontal ($p=0.023$) y central ($p=0.023$), izquierda. No se observan diferencias entre grupos para la potencia absoluta de beta 2 (20-30 Hz), alfa 1 (8-9 Hz), alfa 2 (10-12 Hz), en las derivaciones registradas (F3, F4, C3, C4, O1 y O2).

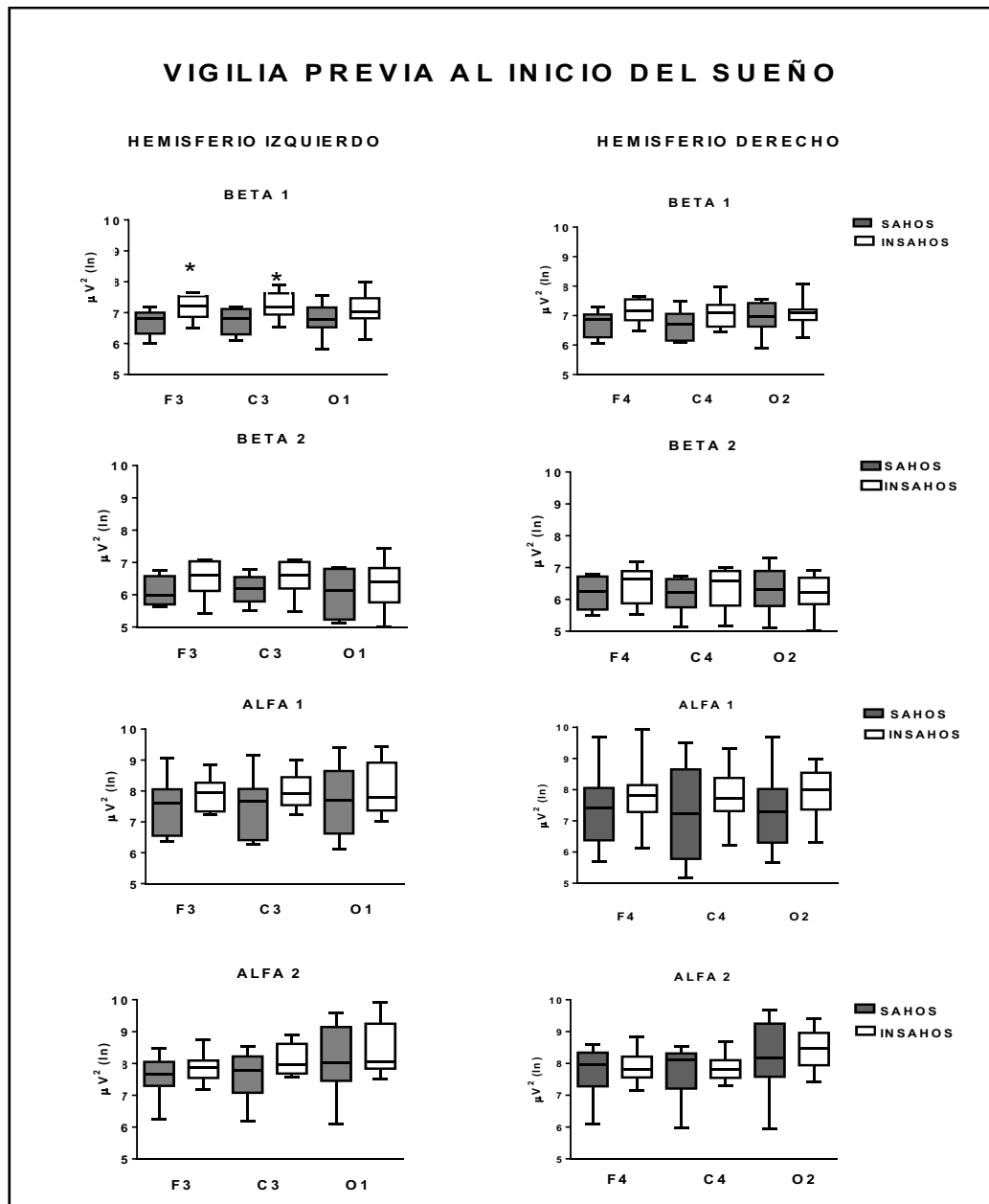


Figura 1: Comparación entre grupos de las potencias absolutas (μ^2) expresadas en logaritmos, durante la VPS para beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (20-30 Hz), alfa 1 (8-9 Hz), alfa 2 (10-12Hz). U Mann-Whitney ($p \leq 0.05$). El asterisco (*) indica la diferencia significativa entre los dos grupos.

La figura 2 muestra la potencia absoluta de theta (4-7 Hz) y delta (1-3 Hz), en cada uno de los grupos durante la VPS para las derivaciones correspondientes al hemisferio izquierdo y derecho. No se observan diferencias significativas en el grupo INSAHOS comparado con el grupo con SAHOS, en las derivaciones registradas.

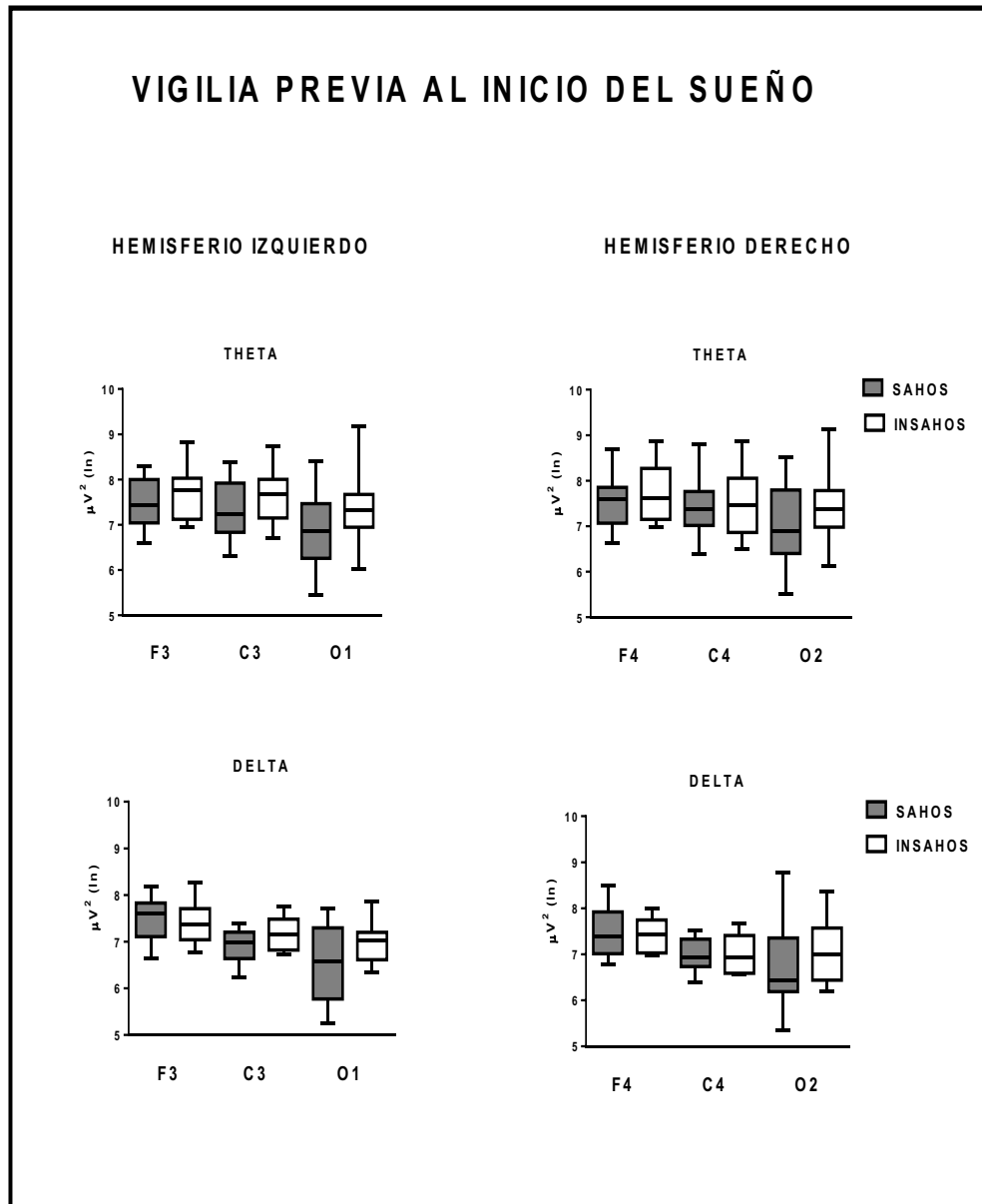


Figura 2: Comparación entre grupos de las potencias absolutas (μ^2) expresadas en logaritmos, de theta (4-7 Hz), delta (1-3 Hz). U Mann-Whitney ($p \leq 0.05$). No se observan diferencias significativas entre ambos grupos

Comparación de potencias absolutas durante la fase 1 de sueño NMOR (N1) entre ambos grupos

La figura 3 muestra la potencia absoluta de beta y alfa, en cada uno de los grupos durante la fase 1 de sueño NMOR, para las derivaciones correspondientes al hemisferio izquierdo y derecho. No se observan diferencias significativas en el grupo INSAHOS comparado con el grupo con SAHOS, en las derivaciones registradas.

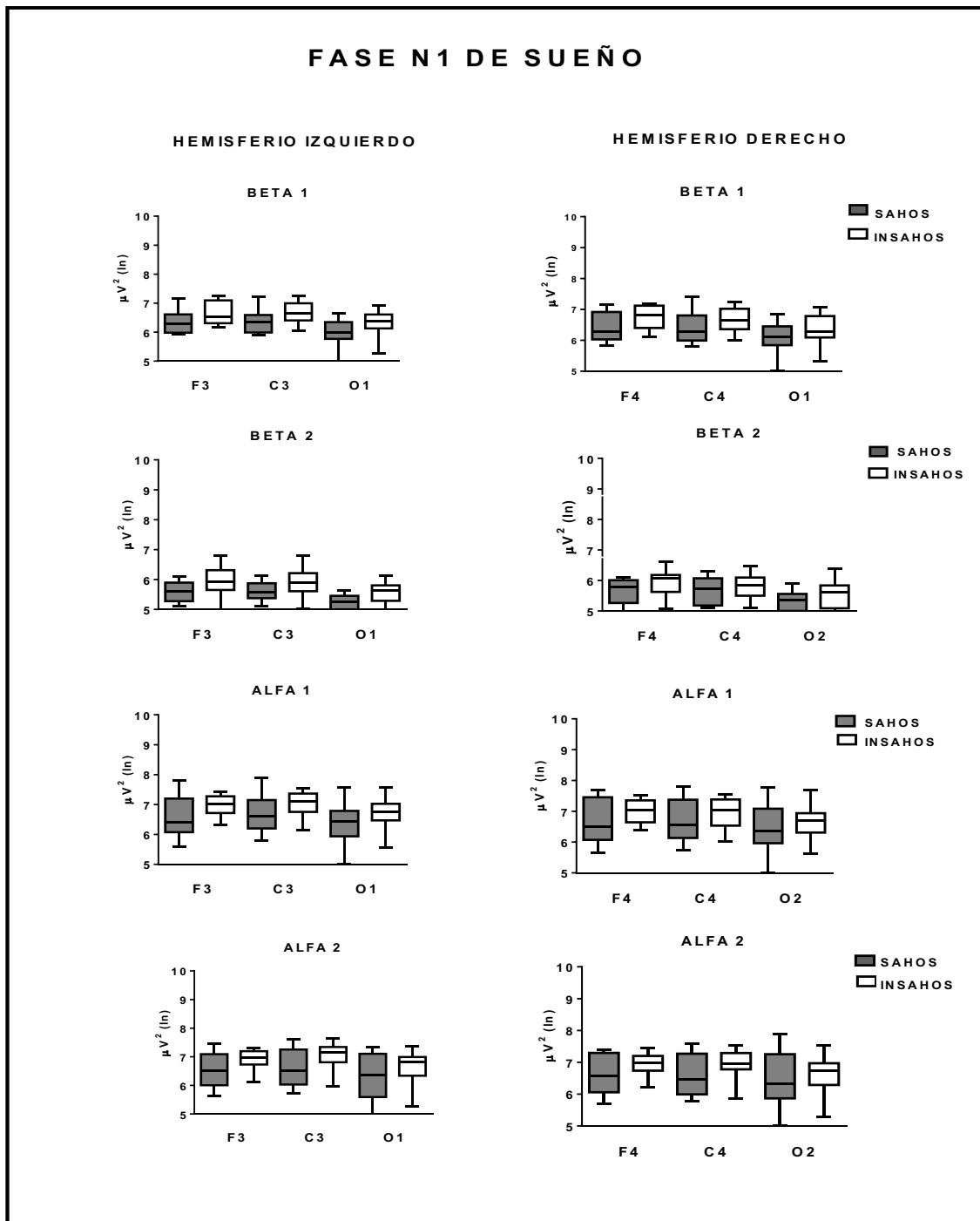


Figura 3: Comparación entre grupos durante la fase N1 de sueño de las potencias absolutas (μ^2) expresadas en logaritmos, para beta 1 (13-19 Hz), beta 2 (20-30 Hz), alfa 1 (8-9 Hz), alfa 2 (10-12Hz). U Mann-Whitney ($p \leq 0.05$).

La figura 4 muestra la potencia absoluta de theta y delta, en cada uno de los grupos durante la fase 1 de sueño NMOR, para las derivaciones correspondientes al hemisferio izquierdo y derecho. Se observan diferencias significativas para la potencia delta en el grupo de INSAHOS comparado con el grupo con SAHOS en las derivaciones frontal izquierda ($p=0.043$) y central izquierda ($p=0.023$). No se observan diferencias para la potencia de theta entre grupos en las derivaciones registradas.

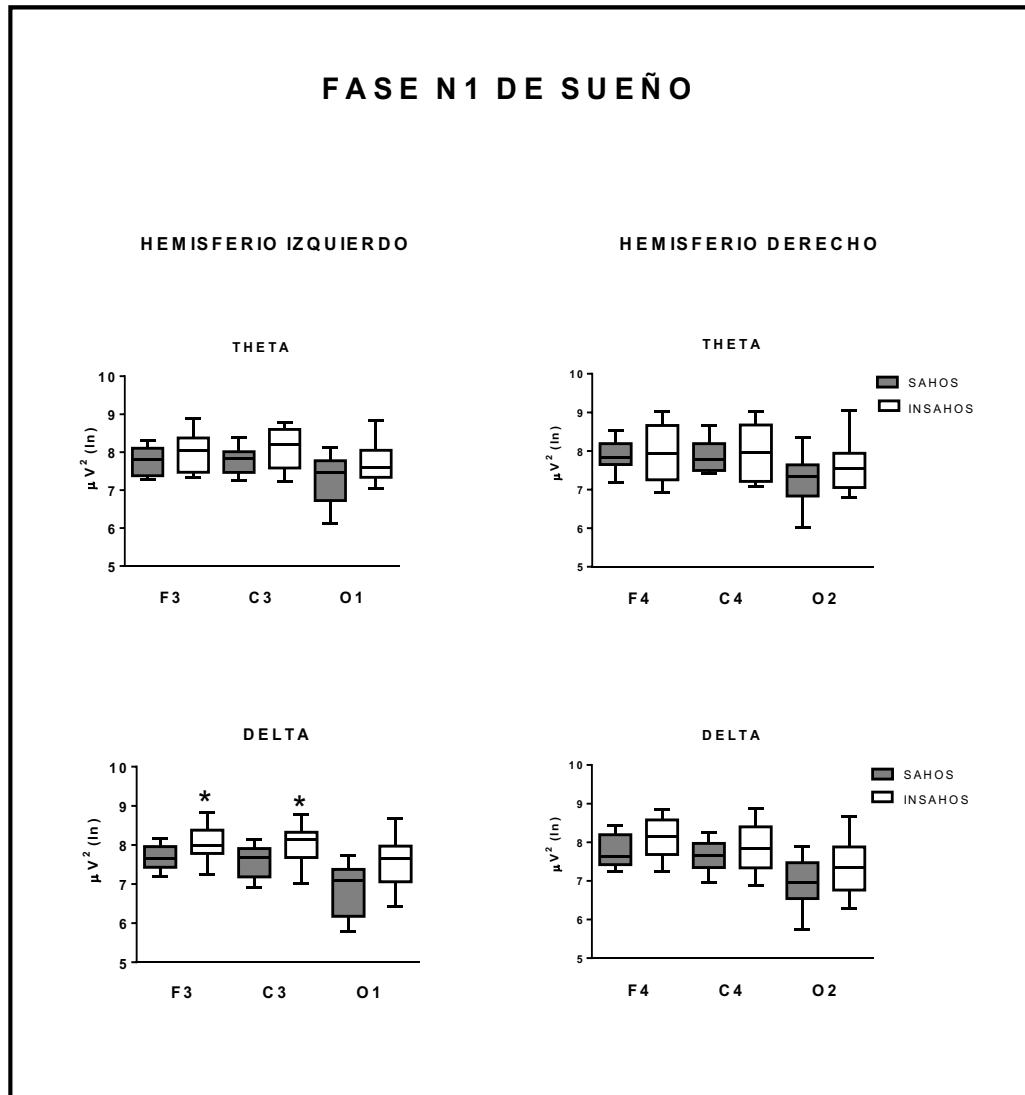


Figura 4: Comparación entre grupos durante la fase 1 de sueño NMOR de las potencias absolutas (μ^2) expresadas en logaritmos para theta (4-7 Hz) y delta (1-3 Hz). U Mann-Whitney ($p \leq 0.05$). El asterisco (*) representa la diferencia significativa entre ambos grupos.

Correlación entre eficiencia de sueño y PA Delta durante N1 en la derivación F3

La figura 5 muestra la correlación entre la PA absoluta de delta en la derivación F3 durante la fase N1 de sueño y la eficiencia de sueño de los pacientes con INSAHOS durante las tres primeras horas de estudio PSG.

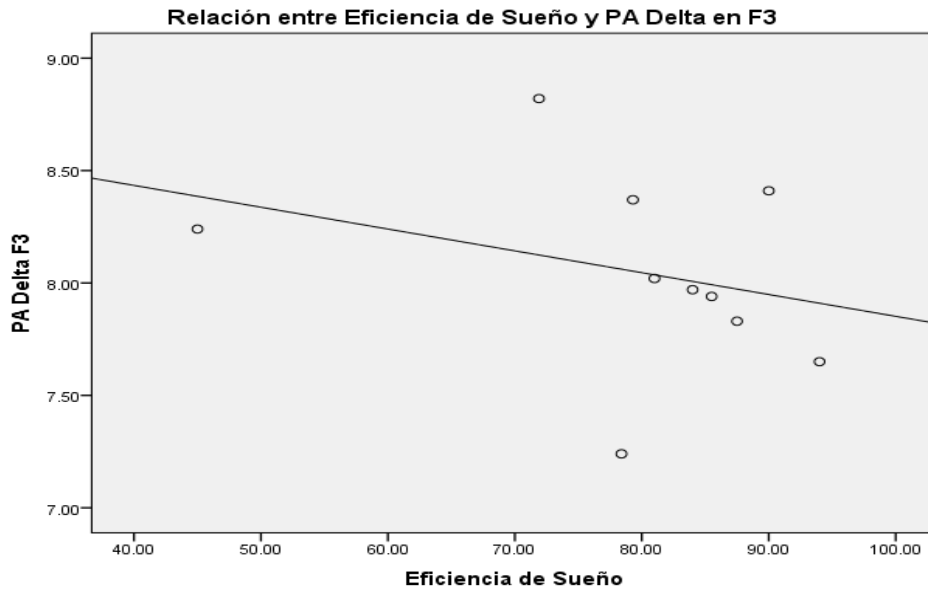


Figura 5: Gráfico de correlación entre la PA de delta en F3 durante la fase N1 de sueño y la eficiencia de sueño de los pacientes con INSAHOS. Se observa una correlación negativa $R=-0.302$ entre las variables con $p= 0.396$ la cual indica que la relación entre las variables no es significativa ($p=0.05$)

Correlación entre eficiencia de sueño y PA Delta durante N1 en la derivación C3

La figura 6 muestra la correlación entre la PA absoluta de delta en la derivación C3 durante la fase N1 de sueño y la eficiencia de sueño de los pacientes con INSAHOS durante las tres primeras horas de estudio PSG.

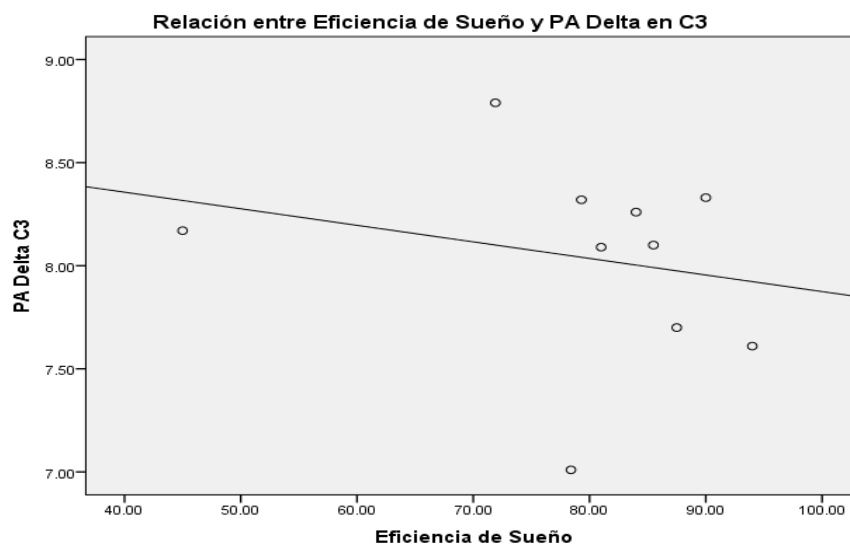


Figura 6: Gráfico de correlación entre la PA de delta en C3 durante la fase N1 de sueño y la eficiencia de sueño de los pacientes con INSAHOS. Se observa una correlación negativa $R=-0.225$ entre las variables con $p= 0.532$ la cual indica que la relación entre las variables no es significativa ($p=0.05$)

DISCUSIÓN GENERAL

En este estudio realizamos una primera aproximación a la neurofisiología y fisiopatología subyacente a la comorbilidad entre insomnio y SAHOS mediante la descripción del patrón de frecuencias electroencefalográficas en estos pacientes con el fin de comprender la sintomatología del insomnio en esta coexistencia. Exploramos el patrón EEG en el periodo de inicio a sueño porque la descripción de los cambios electroencefalográficos que ocurren durante este periodo nos permiten comprender el funcionamiento cerebral durante la transición de vigilia a sueño (De Gennaro et al., 2001), y es en este periodo en el que los pacientes con insomnio presentan la queja sobre su dificultad para conciliar el sueño.

Reportes previos en sujetos sanos, han observado que desde los primeros minutos de la vigilia previa al inicio del sueño la potencia beta comienza a disminuir de manera significativa, continuando su caída en la fase N1 de sueño (Corsi-Cabrera et al., 2006; De Gennaro et al., 2001; Wright et al., 1995), hasta alcanzar su punto más bajo al inicio de la fase N2 de sueño (De Gennaro et al., 2001). Contrario a lo observado en sujetos sanos, los pacientes con insomnio primario no presentan esta normal reducción en beta durante el periodo de inicio a sueño manteniendo aumentada su potencia, lo cual se ha definido como parte de un estado de hiperactivación cortical que dificulta el inicio y mantenimiento del sueño en estos pacientes (Corsi-Cabrera et al., 2012; Figueredo-Rodríguez et al., 2009; Lamarche & Ogilvie, 1997; Merica & Gaillard, 1992). A su vez, estudios de análisis cuantitativo del EEG en pacientes con SAHOS durante la vigilia diurna han observado un aumento en la potencia de delta y theta y un comportamiento en la potencia beta similar al de los sujetos sanos (Morisson et al., 1998, 2001; Xiromeritis et al., 2011). Hasta el momento no se reporta en la literatura científica las características EEG de los pacientes con SAHOS durante el periodo de inicio a sueño.

En relación con lo anterior, al comparar el patrón EEG y las variables polisomnográficas de los pacientes con comorbilidad entre insomnio y SAHOS con un grupo de sujetos con SAHOS sin síntomas de insomnio, observamos que a pesar de no presentar diferencias significativas en la mayoría de las variables PSG entre grupos, siendo su arquitectura de sueño similar, el patrón de frecuencias EEG difiere entre estos durante el periodo de inicio a sueño. Es así como, durante la VPS los pacientes con INSAHOS presentaron mayor potencia absoluta de beta que el grupo de referencia, lo cual es similar a lo reportado en los sujetos con insomnio primario (Corsi-Cabrera et al., 2012; Figueredo-Rodríguez et al., 2009; Freedman, 1986; Lamarche & Ogilvie, 1997; Merica & Gaillard, 1992); indicando que los sujetos con INSAHOS presentan características EEG similares al de los insomnes durante el periodo de inicio a sueño, lo cual podría

explicar síntomas de insomnio presentes en esta coexistencia como la frecuente queja sobre la dificultad para iniciar el sueño, que fue reportada durante la entrevista clínica por la mayoría de los pacientes con esta coexistencia que conformaron nuestra muestra (alrededor del 70%).

A nivel subcortical, el aumento en beta durante la VPS observado en los pacientes con INSAHOS puede estar indicando que el mecanismo a nivel central que facilita la desconexión de la vigilia, se encuentra alterado en estos pacientes del mismo modo que se ha sugerido para los pacientes con insomnio, en los cuales puede haber un retraso en la inhibición de los disparos de las neuronas de los núcleos del mesencéfalo y en las neuronas colinérgicas mesopontinas que proyectan hacia las neuronas cortico-talámicas impidiendo que estas sean hiperpolarizadas de manera progresiva (Steriade 2003), retrasando así el paulatino aumento en la potencia de las frecuencias lentas (propias del sueño) y la disminución de la potencia beta (propia de la vigilia), característico de la vigilia previa al inicio del sueño.

Es así como, Cohn (1946), reportó que el estado fisiológico y psicológico de ansiedad genera un aumento de la potencia beta en la actividad eléctrica cortical (citado en Neidermeyer, 2005, p. 179). A su vez, se ha reportado que los pacientes con INSAHOS puntúan más alto en escalas de ansiedad, depresión y estrés que los sujetos con solo SAHOS, sugiriendo que estos pacientes experimentan mayores síntomas relacionados con este estado anímico (Smith et al., 2004), como también, características psicológicas y conductuales similares a los pacientes con insomnio primario, evaluadas por medio de escalas psicométricas de ansiedad y nivel de activación previo al sueño (Yang et al., 2011). Por lo que consideramos que es probable que la mayor potencia beta observada en los pacientes con INSAHOS durante la VIS en comparación con los sujetos con SAHOS, pueda estar siendo reflejo de un estado de ansiedad presente en estos pacientes y que según lo reportado previamente es una de las características psicológicas en los sujetos con esta coexistencia. En nuestro estudio no aplicamos escalas de ansiedad ni de activación previa al sueño, por lo que sugerimos importante realizarlas en futuros estudios donde se busque evaluar el patrón EEG de pacientes con INSAHOS con el fin de poder correlacionar estas variables y de este modo tener una mayor comprensión de los resultados observados a nivel cortical.

A su vez, Berger (1938), reportó que la actividad beta es un fenómeno concomitante de la actividad mental (citado en Neidermeyer, 2005, p. 179). También se ha reportado que esta actividad es reflejo de procesos cognoscitivos y emocionales (Ray & Cole, 1985). Como mencionamos anteriormente en los pacientes con insomnio primario se ha observado que presentan mayor potencia beta durante la VPS, que puede ser reflejo de una elevada actividad cognoscitiva caracterizada por la constante rumiación de pensamientos o preocupaciones lo cual les impide conciliar el sueño (Bonnet &

Arand, 1997; M. L Perlis et al., 1997). Al respecto, en nuestros resultados para el grupo de pacientes con INSAHOS consideramos que la mayor potencia beta observada en las derivaciones frontal y central izquierda durante la VPS, además de poder estar reflejando un estado emocional de ansiedad, también puede estar indicando una mayor actividad cognoscitiva, puesto que las regiones corticales observadas están involucradas en los mecanismos ejecutivos de la atención (en la región frontal), y el procesamiento de la información sensorial (en la región central), donde el mantenimiento de estos procesos durante el periodo de latencia a sueño (VPS), puede dificultar la desconexión de la atención endógena manteniendo la queja de insomnio en los pacientes con INSAHOS, similar a lo reportado en los pacientes con insomnio primario (Figueredo-Rodríguez et al., 2009).

Del mismo modo, en la literatura científica se ha propuesto que los pacientes con INSAHOS presentan un estado de hiperactivación similar al de aquellos con insomnio primario (Chung, 2005), en quienes se ha reportado que presentan hiperactivación cortical observada en una mayor potencia beta durante la vigilia previa al inicio del sueño, en la fase N1 y N2 de sueño NMOR y en MOR (Freedman, 1986; Krystal, Edinger, Wohlgemuth, & Marsh, 2002; Merica et al., 1998; Perlis et al., 2001). Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio consideramos apresurado inferir que los pacientes con INSAHOS se encuentren bajo este mismo estado de activación puesto que en nuestro grupo de pacientes observamos una mayor actividad cortical durante la vigilia previa al inicio al sueño la cual desaparece durante el sueño N1, contrario a lo reportado en sujetos con insomnio primario. Por tal motivo en estudios futuros realizados en estos pacientes sugerimos describir el patrón EEG en todas las fases de sueño y en varios periodos del sueño con el fin de obtener más información sobre las características EEG de estos pacientes.

A partir de lo anterior, teniendo en cuenta que tanto en el grupo con INSAHOS como en el grupo con SAHOS la latencia a sueño se encuentra dentro de los valores normales y que la mayor potencia beta en los sujetos con INSAHOS observado durante la VPS desaparece una vez que se da el inicio del sueño en la fase N1, podemos inferir que el mecanismo generador del sueño se encuentra estable en nuestro grupo de interés del mismo modo que en los pacientes con SAHOS. Esto se observa en el EEG por la presencia de la actividad lenta, la cual es generada a nivel central por periodos prolongados de hiperpolarización y aumento en la conductancia de las membranas de las neuronas tálamocorticales, lo cual conlleva a la inhibición de la entrada de información a la corteza cerebral, privándola de las señales del mundo exterior, facilitando así la consolidación del sueño (Steriade M, 2003), observada en ambos grupos de pacientes.

Del mismo modo, en sujetos sanos se ha reportado que una vez iniciada la fase N1 de sueño se da el inicio de la actividad sincronizada con el aumento en las potencias de delta y theta (De Gennaro et al., 2001), lo cual es consistente con la noción de disminución en la activación cerebral durante el inicio del sueño (Wright et al., 1995). A su vez, en los pacientes con insomnio primario algunos autores han reportado que presentan disminución en la potencia delta durante el sueño NMOR, (Merica et al., 1998; Perlis et al., 2001; Pigeon & Perlis, 2006), lo que puede estar indicando una compromiso de la homeostasis del sueño en estos pacientes (Pigeon & Perlis, 2006) puesto que en sujetos sanos se observa que una transitoria pérdida de sueño es asociada con aumento de la actividad lenta durante la noche de recuperación (Brunner, Dijk, & Borbély, 1993). Esta misma disminución en la actividad de delta ha sido observada en pacientes con insomnio secundario a depresión (Perlis et al., 2001), en insomnes con consumo de benzodiazepinas (Bastien, LeBlanc, Carrier, & Morin, 2003), en pacientes con insomnio y movimientos periódicos de extremidades (Karadeniz, Ondze, Besset, & Billiard, 2000), y en pacientes con síndrome de fatiga crónica (Neu, Mairesse, Verbanck, & Le Bon, 2015).

Respecto a la actividad delta en los pacientes con SAHOS sin insomnio, se ha reportado que presentan disminución en su potencia durante el sueño NMOR (Guilleminault et al., 2001; Ondze et al., 2003). A su vez un estudio realizado en un modelo animal con ratones, buscó evaluar el efecto en la actividad EEG de la frecuente fragmentación del sueño durante 4 semanas, similar a lo que ocurre en los pacientes con SAHOS durante el sueño producto de las apneas, observando que la fragmentación de sueño genera una reducción de la potencia delta durante el sueño principalmente durante las dos primeras horas del periodo de luz (Li et al., 2014).

Contrario a lo reportado para cada trastorno de manera independiente durante la fase N1 de sueño observamos que el grupo de pacientes con INSAHOS presenta mayor potencia absoluta delta en las derivaciones frontales y centrales izquierdas comparado con el grupo con SAHOS sin insomnio, respecto a lo cual teniendo en cuenta lo mencionado por diversos autores (Merica et al., 1998; Perlis et al., 2001; Guilleminault et al., 2001; Ondze et al., 2003; Pigeon & Perlis, 2006), esperábamos un comportamiento similar para esta potencia entre ambos grupos, consistente con la disminución reportada en ambas alteraciones. Por lo tanto consideramos que este aumento en delta puede sugerir un aumento en el acoplamiento o sincronización cortical en las regiones frontales y centrales, provocado por un acoplamiento funcional a nivel subcortical que podría estar siendo vinculado con los procesos de mantenimiento del sueño provenientes desde el puente por las rutas colinérgicas y serotoninérgicas, como también hipotalámicas por medio de la liberación de GABA y adenosina las cuales facilitan la inducción del sueño y la producción de ritmos oscilatorios a nivel talamocortical y actividad delta a nivel cortical.

A su vez, consideramos que la mayor potencia delta observada en las regiones frontales y centrales izquierdas en los sujetos con INSAHOS puede ser producto de una respuesta homeostática al déficit en la eficiencia del sueño presente en la arquitectura de sueño reportada mediante PSG en nuestra muestra de pacientes, cuya disminución puede ser ocasionada por las características propias de la coexistencia entre las dos alteraciones. Al respecto, se ha reportado que, al someter a un grupo de sujetos a privación de sueño durante 40 horas seguidas, se observa un aumento en la actividad delta en las regiones frontales con predominio izquierdo en las primeras horas de sueño NMOR durante la noche de recuperación. Los autores sugieren que este hallazgo puede estar reflejando una asimetría hemisférica en la regulación del sueño y una mayor "necesidad de recuperación" de las áreas frontales encargadas de procesos cognoscitivos complejos como las funciones ejecutivas y la memoria de trabajo (Achermann, Finelli, & Borbély, 2001; Finelli, Borbély, & Achermann, 2001). A su vez, se ha reportado que las apneas presentes durante el sueño, producen alteraciones en las funciones cognoscitivas propias de las regiones frontales y prefrontales de la corteza, por lo que consideramos que el aumento en delta observado en la fase N1 en los sujetos con INSAHOS puede ser reflejo de una mayor "necesidad de recuperación" en la región frontal que puede estar siendo afectada tanto por la disminución en la eficiencia de sueño como también por los eventos respiratorios presentes en esta coexistencia.

Es así como, buscando definir si existe una relación entre el aumento en delta y el déficit en la eficiencia de sueño observada en el grupo de sujetos con INSAHOS, decidimos correlacionar la potencia absoluta de delta durante el sueño N1 y el porcentaje de eficiencia de sueño en estos sujetos. Como resultado obtuvimos una correlación negativa (a menor eficiencia de sueño, mayor potencia delta), pero esta no fue significativa, probablemente debido al pequeño tamaño de muestra en nuestro grupo de pacientes, por lo que es posible que al aumentarlo esta correlación pueda dar un resultado concluyente.

Así mismo, teniendo en cuenta que los estudios mencionados anteriormente evalúan la homeostasis del sueño durante toda la noche de recuperación seguida de privación de sueño, en nuestro estudio únicamente evaluamos las características EEG durante un minuto de sueño N1 por lo que consideramos necesario realizar el análisis EEG durante toda la noche, tanto de los episodios de sueño NMOR como de MOR para poder obtener información concluyente sobre la participación de la homeostasis del sueño en las características EEG observadas en este grupo de pacientes.

Para la selección de la muestra de sujetos con INSAHOS, seleccionamos pacientes que tuvieran queja de insomnio de inicio, de mantenimiento o de ambas sin diferenciar entre estas, puesto que nuestro interés se centró en las características

electroencefalográficas durante el inicio del sueño y los pacientes tanto con queja de inicio como de mantenimiento presentan dificultades para conciliar el sueño (Perlis et al., 2001). A pesar de la queja de dificultad para iniciar el sueño reportada en la entrevista clínica en estos sujetos, su latencia a sueño durante el estudio PSG estuvo dentro de los valores normales (11.7 min), por lo que podríamos considerar que estos pacientes presentan falsa percepción del tiempo de sueño similar a lo reportado en pacientes con insomnio primario. Esto sugiere la presencia de factores predisponente en la etiología del insomnio en los pacientes con INSAHOS que ante ciertas circunstancias precipita sus síntomas y que pueden estar participando en la perpetuación de este, como ocurre en los pacientes con insomnio primario.

CONCLUSIONES

Consideramos que el estudiar a ambos grupos de pacientes bajo las mismas circunstancias ambientales durmiendo por primera vez en un ambiente desconocido para ellos, como es el de las instalaciones de la clínica de sueño, y el no presentar diferencias significativas en la mayoría de las variables PSG permitió que se hiciera evidente el patrón de actividad EEG distintivo de los pacientes con INSAHOS durante el periodo de inicio de sueño y que difiere de manera importante de aquellos con solo SAHOS, evidenciando la posibilidad de que los síntomas de insomnio no estén siendo provocados por las apneas en estos pacientes si no que sean producto de una alteración permanente, que haya surgido por causa de factores predisponentes propios de los pacientes con insomnio y que las apneas estén jugando como un factor perpetuante en la coexistencia del insomnio con el SAHOS.

El aumento en la potencia beta observado en los pacientes con INSAHOS durante la vigilia previa al inicio de sueño en las regiones frontal y central, indica que estos pacientes se encuentran más alertas y activados a nivel cortical previo al inicio del sueño similar a lo reportado en los pacientes con insomnio primario, lo que puede explicar la queja sobre la dificultad para conciliar el sueño característico del insomnio y dar luces sobre la respuesta a la pregunta planteada en la literatura, sobre cómo está coexistiendo una alteración que se caracteriza por la “ausencia” de sueño junto con otra que por el contrario genera somnolencia excesiva diurna, explicando de este modo algunos de los síntomas de insomnio presentes en esta coexistencia.

A su vez, la ausencia de este aumento en beta una vez iniciada la fase N1 de sueño, pondría en duda si estos pacientes se encuentran bajo un estado de hiperactivación similar al de los insomnes primarios planteado previamente en la literatura, puesto que en los insomnes este aumento en beta se ha observado tanto en el periodo de inicio a sueño como durante las fases de sueño NMOR y MOR y en nuestro estudio solo lo observamos en la vigilia previa al inicio de sueño. A partir de lo anterior consideramos necesario que se evalué el patrón EEG de estos pacientes durante toda

la noche para poder concluir si se encuentran bajo este estado de hiperactivación cortical o no, que hace parte de la etiología del insomnio primario.

Del mismo modo el aumento en la potencia delta una vez iniciada la fase de sueño N1 en los pacientes con INSAHOS nos puede estar indicando que estos pacientes pueden tener una mayor presión de sueño como consecuencia del déficit ocasionado por el insomnio y la fragmentación en la continuidad del sueño propio de las apneas, que pueda estar generando una mayor “necesidad de recuperación” en estos pacientes, particularmente en las regiones frontales heteromodales encargadas de procesos cognoscitivos complejos. Consideramos necesario evaluar el patrón EEG de estos pacientes durante toda la noche con el fin de observar si este aumento en delta se mantiene y de este modo obtener un resultado más concluyente sobre la homeostasis del sueño en los pacientes con INSAHOS.

En conclusión consideramos que los resultados de este estudio indican que los pacientes con INSAHOS presentan características electroencefalográficas distintivas de ambas alteraciones que constituyen esta coexistencia, ya que a pesar de tener una arquitectura de sueño similar a los que presentan SAHOS sin insomnio difieren de estos en su actividad cortical en la región frontal y central izquierda, lo cual es un primer acercamiento hacia la comprensión de las características fisiológicas propias de esta coexistencia y de los síntomas, presentes en la misma, en especial aquellos característicos del insomnio. Del mismo modo, estos resultados indican que estos pacientes presentan factores que los predisponen a desarrollar insomnio de manera independiente a la alteración en el sueño ocasionada por el SAHOS. Lo anterior hace necesario que el tratamiento sea enfocado a atender el insomnio a la par con el SAHOS, sin considerar que al tratar las apneas los síntomas de insomnio desaparecerán, ya por medio de este estudio consideramos que son dos alteraciones con características fisiopatológicas independientes y el éxito en el tratamiento de la coexistencia dependerá de que el manejo terapéutico sea dado a ambas alteraciones de manera simultánea

LITERATURA CITADA

- Achermann, P., Finelli, L. A., & Borbély, A. A. (2001). Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Research, 913*(2), 220–223. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02796-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02796-2)
- Al-Jawder, S. E., & BaHammam, A. S. (2012). Comorbid insomnia in sleep-related breathing disorders: an under-recognized association. *Sleep and Breathing, 16*(2), 295–304. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0513-1>
- Alotair, H., & BaHammam, A. (2008). Gender differences in Saudi patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing, 12*(4), 323–329. <https://doi.org/10.1007/s11325-008-0184-8>
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorder. Third Edition*. Darien, IL. USA.
- American Academy of Sleep Medicine. (2012). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events 2012 (2.0)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-5*. Editorial Médica Panamericana. Recuperado de <https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4949/DSM5-Manual-Diagnostico-y-Estadistico-de-los-Trastornos-Mentales.html>
- Baglioni, C., Regen, W., Teghen, A., Spiegelhalder, K., Feige, B., Nissen, C., & Riemann, D. (2014). Sleep changes in the disorder of insomnia: A meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Medicine Reviews, 18*(3), 195–213. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2013.04.001>
- BaHammam Ahmed. (2004). Polysomnographic Characteristics of Patients with Chronic Insomnia. *Sleep and Hypnosis, 6*(4), 163–168. Recuperado de <http://www.sleepandhypnosis.org/ing/abstract.aspx?MkID=142>
- Bastien, C. H., LeBlanc, M., Carrier, J., & Morin, C. M. (2003). Sleep EEG Power Spectra, Insomnia, and Chronic Use of Benzodiazepines. *Sleep, 26*(3), 313–317. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.3.313>
- Benetó, A., Gomez-Siurana, E., & Rubio-Sanchez, P. (2009). Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Medicine Reviews, 13*(4), 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2008.09.006>
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1997). Hyperarousal and insomnia. *Sleep Medicine Reviews, 1*(2), 97–108. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(97\)90012-5](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(97)90012-5)

- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1998). Heart rate variability in insomniacs and matched normal sleepers. *Psychosomatic Medicine*, *60*(5), 610–615. <https://doi.org/10.1097/00006842-199809000-00017>
- Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). 24-Hour Metabolic Rate in Insomniacs and Matched Normal Sleepers. *Sleep*, *18*(7), 581–588. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.7.581>
- Borbély, A. A. (1982). A two-process model of sleep regulation. *Human Neurobiology*, *1*(3), 195–204. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7185792>
- Bouscoulet, L. T., Vázquez-García, J. C., Muiño, A., Márquez, M., López, M. V., de Oca, M. M.,... PLATINO Group. (2008). Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *4*(6), 579–585. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110888>
- Brunner, D. P., Dijk, D.-J., & Borbély, A. A. (1993). Repeated Partial Sleep Deprivation Progressively Changes the EEG During Sleep and Wakefulness. *Sleep*, *16*(2), 100–113. <https://doi.org/10.1093/sleep/16.2.100>
- Buckley, T. M., & Schatzberg, A. F. (2005). On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 3106–3114. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1056>
- Campbell, I. G., Bromberger, J. T., Buysse, D. J., Hall, M. H., Hardin, K. A., Kravitz, H. M., ... Gold, E. (2011). Evaluation of the Association of Menopausal Status with Delta and Beta EEG Activity during Sleep. *Sleep*, *34*(11), 1561–1568. <https://doi.org/10.5665/sleep.1398>
- Carrier, J., Land, S., Buysse, D. J., Kupfer, D. J., & Monk, T. H. (2001). The effects of age and gender on sleep EEG power spectral density in the middle years of life (ages 20-60 years old). *Psychophysiology*, *38*(2), 232–242. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3820232>
- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (1979). Effects of Total Sleep Loss on Sleep Tendency. *Perceptual and Motor Skills*, *48*(2), 495–506. <https://doi.org/10.2466/pms.1979.48.2.495>
- Casagrande, M., Violani, C., De Gennaro, L., Braibanti, P., & Bertini, M. (1995). Which hemisphere falls asleep first? *Neuropsychologia*, *33*(7), 815–822. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00004-M](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00004-M)
- Cervena, K., Espa, F., Perogamvros, L., Perrig, S., Merica, H., & Ibanez, V. (2014). Spectral analysis of the sleep onset period in primary insomnia. *Clinical Neurophysiology*, *125*(5), 979–987. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.010>

- Cho, Y. W., Kim, K. T., Moon, H., Korostyshevskiy, V. R., Motamedi, G. K., & Yang, K. I. (2018). Comorbid Insomnia with Obstructive Sleep Apnea: Clinical Characteristics and Risk Factors. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *14*(3), 409–417. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6988>
- Chung, K. F. (2003). Relationships between insomnia and sleep disordered breathing. *Chest*, *123*(1), 311–313.
- Chung, K. F. (2005). Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, *72*(5), 460–465. <https://doi.org/10.1159/000087668>
- Corsi Cabrera, M. (1983). *Psicofisiología del sueño*. Editorial Trillas.
- Corsi-Cabrera, M., Muñoz-Torres, Z., del Río-Portilla, Y., & Guevara, M. A. (2006). Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. *International Journal of Psychophysiology*, *60*(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2005.05.004>
- Corsi-Cabrera, M., Figueredo-Rodríguez, P., del Río-Portilla, Y., Sánchez-Romero, J., Galán, L., & Bosch-Bayard, J. (2012). Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep*, *35*(4), 501–511. <https://doi.org/10.5665/sleep.1734>
- Corsi-Cabrera, M., Rojas-Ramos, O. A., & del Río-Portilla, Y. (2016). Waking EEG signs of non-restoring sleep in primary insomnia patients. *Clinical Neurophysiology*, *127*(3), 1813–1821. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.08.023>
- Crönlein, T., Geisler, P., Langguth, B., Eichhammer, P., Jara, C., Pieh, C., ... Hajak, G. (2012). Polysomnography reveals unexpectedly high rates of organic sleep disorders in patients with prediagnosed primary insomnia. *Sleep and Breathing*, *16*(4), 1097–1103. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0608-8>
- Culebras A. Clinical Handbook of Sleep Disorders. 1996. Butterworth – Heinemann.
- Curcio, G., Ferrara, M., Piergianni, A., Fratello, F., & De Gennaro, L. (2004). Paradoxes of the first-night effect: a quantitative analysis of antero-posterior EEG topography. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *115*(5), 1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.018>
- De Gennaro, L., Ferrara, M., & Bertini, M. (2001). The boundary between wakefulness and sleep: quantitative electroencephalographic changes during the sleep onset period. *Neuroscience*, *107*(1), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00309-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00309-8)

- De Gennaro, L., Ferrara, M., Ferlazzo, F., & Bertini, M. (2000). Slow eye movements and EEG power spectra during wake-sleep transition. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 111(12), 2107–2115. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00476-4](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00476-4)
- Drab, D. (2003). The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and insomnia: implications for treatment. *LSU Doctoral Dissertations*. Recuperado de https://digitalcommons.lsu.edu/gradschool_dissertations/903
- D’Rozario, A. L., Cross, N. E., Vakulin, A., Bartlett, D. J., Wong, K. K. H., Wang, D., & Grunstein, R. R. (2017). Quantitative electroencephalogram measures in adult obstructive sleep apnea – Potential biomarkers of neurobehavioural functioning. *Sleep Medicine Reviews*, 36, 29–42. <https://doi.org/10.1016/J.SMRV.2016.10.003>
- Espie, C. A., Broomfield, N. M., MacMahon, K. M. A., Macphee, L. M., & Taylor, L. M. (2006). The attention-intention-effort pathway in the development of psychophysiological insomnia: a theoretical review. *Sleep Medicine Reviews*, 10(4), 215–245. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2006.03.002>
- Feige, B., Al-Shajlawi, A., Nissen, C., Voderholzer, U., Hornyak, M., Spiegelhalder, K., ... Riemann, D. (2008). Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *Journal of Sleep Research*, 17(2), 180–190. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00651.x>
- Figueredo-Rodríguez, P., del Río-Portilla, Y., Sánchez-Romero, J. I., Pérez-Ortiz, A., & Corsi-Cabrera, M. (2009). La actividad Alfa frontal en insomnes primarios con dificultad para iniciar el sueño. *Salud Mental*, 32(1), 59–67. Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252009000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Finelli, L. A., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2001). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, 13(12), 2282–2290. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01597.x>
- Freedman, R. R. (1986). EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 63(5), 408–413. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90122-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90122-7)
- Gold, A. R., Gold, M. S., Harris, K. W., Espeleta, V. J., Amin, M. M., & Broderick, J. E. (2008). Hypersomnolence, insomnia and the pathophysiology of upper airway resistance syndrome. *Sleep Medicine*, 9(6), 675–683. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.08.013>
- Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE, Bellamy SL, SchutteRodin S, Dinges DF, Pack AI (2006) Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med* 166(16):1732–1738

- Guevara Pérez Miguel Ángel, Hernández González Marisela, S. M. A. (2010). *Programas computacionales para análisis de señales bioeléctricas y evaluación cognoscitiva*. (U. de Guadalajara, Ed.) (Primera). Zapopan, Jalisco, México.
- Guevara, M., Ramos, J., Hernández-González, M., Zarabozo, D., & Corsi-Cabrera, M. (2003). POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 72(3), 241–250. [https://doi.org/10.1016/S0169-2607\(02\)00128-1](https://doi.org/10.1016/S0169-2607(02)00128-1)
- Guerrero-Zúñiga, S., Gaona-Pineda, E., Cuevas-Nasu, L., Torre-Bouscoulet, L., Reyes-Zúñiga, M., Shamah-Levy, T., Pérez-Padilla, R. (2018). Prevalencia de síntomas de sueño y riesgo de apnea obstructiva del sueño en México. *Salud Pública Mex.* 2018; 60:347-355. Recuperado de <https://doi.org/10.21149/9280>.
- Guilleminault, C., Do Kim, Y., Chowdhuri, S., Horita, M., Ohayon, M., & Kushida, C. (2001). Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. *The European Respiratory Journal*, 17(5), 838–847. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11488314>
- Guilleminault, C., Eldridge, F. L., & Dement, W. C. (1973). Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science*, 181(4102), 856–858. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.181.4102.856>
- Guilleminault, C., Davis, K., & Huynh, N. T. (2008). Prospective randomized study of patients with insomnia and mild sleep disordered breathing. *Sleep*, 31(11), 1527–1533. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014072>
- Guilleminault, C., Palombini, L., Poyares, D., & Chowdhuri, S. (2002). Chronic insomnia, postmenopausal women, and sleep disordered breathing: part 1. Frequency of sleep disordered breathing in a cohort. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(1), 611–615. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00445-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00445-2)
- Haro Valencia, R. (2006). Polisomnografía e Insomnio. *Vigilia-Sueño*, 18(1), 45–50.
- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Haba-Rubio, J. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(4), 310–318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., & Miller, G. A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*, 106(3), 376–385. <https://doi.org/10.1037//0021-843X.106.3.376>
- Hori, T. (1985). Spatiotemporal Changes of Eeg Activity During Waking-Sleeping Transition Period. *International Journal of Neuroscience*, 27(1–2), 101–114. <https://doi.org/10.3109/00207458509149139>

- Iber C, Ancoli-Israel S, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specifications. 1st ed. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine.
- Johnson, L. C. (1975). The Effect of Total, Partial, and Stage Sleep Deprivation on EEG Patterns and Performance. In *Behavior and Brain Electrical Activity* (pp. 1–30). Boston, MA: Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-4434-6_1
- Jones BE (2000). Basic mechanisms of sleep–wake states. En Kryger MH, Roth T, Dement WC (Ed), *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd ed. pp (134 – 154). Philadelphia: WB Saunders.
- Jones BE (2003). Arousal Systems. *Front Biosci*, 8-S438-451.
- Karadeniz, D., Ondze, B., Besset, A., & Billiard, M. (2000). Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *European Journal of Neurology*, 7(3), 331–336. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2000.00070.x>
- Kendzerska, T., Gershon, A. S., Hawker, G., Tomlinson, G., & Leung, R. S. (2014). Obstructive Sleep Apnea and Incident Diabetes. A Historical Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 190(2), 218–225. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2209OC>
- Krakow, B., Melendrez, D., Ferreira, E., Clark, J., Warner, T. D., Sisley, B., & Sklar, D. (2001). Prevalence of Insomnia Symptoms in Patients with Sleep-Disordered Breathing. *Chest*, 120(6), 1923–1929. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1923>
- Krakow, B., Melendrez, D., Pedersen, B., Johnston, L., Hollifield, M., Germain, A., ... Schrader, R. (2001). Complex insomnia: insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. *Biological Psychiatry*, 49(11), 948–953. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)01087-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01087-8)
- Krakow, B., Ulibarri, V. A., & Romero, E. (2010). Persistent Insomnia in Chronic Hypnotic Users Presenting to a Sleep Medical Center. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(10), 734–741. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181f4aca1>
- Krakow, B., Ulibarri, V. A., & Romero, E. A. (2010). Patients with treatment-resistant insomnia taking nightly prescription medications for sleep: a retrospective assessment of diagnostic and treatment variables. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 12(4). <https://doi.org/10.4088/PCC.09m00873bro>
- Kräuchi, K., Cajochen, C., Werth, E., & Wirz-Justice, A. (2000). Functional link between distal vasodilation and sleep-onset latency? *American Journal of Physiology-*

Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 278(3), R741–R748.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.3.R741>

- Krell, S. B., & Kapur, V. K. (2005). Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 9(3), 104–110.
<https://doi.org/10.1007/s11325-005-0026-x>
- Krystal, A. D., Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., & Marsh, G. R. (2002). NREM Sleep EEG Frequency Spectral Correlates of Sleep Complaints in Primary Insomnia Subtypes. *Sleep*, 25(6), 626–636. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.6.626>
- Lamarche, C. H., & Ogilvie, R. D. (1997). Electrophysiological changes during the sleep onset period of psychophysiological insomniacs, psychiatric insomniacs, and normal sleepers. *Sleep*, 20(9), 724–733. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9406324>
- Lavie, P. (2007). Insomnia and sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine*, 8 Suppl 4, S21-5. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70005-4](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70005-4)
- Lee, M., Lee, S.-A., Lee, G., Ryu, H.-S., Chung, S., Chung, Y.-S., & Kim, W. S. (2014). Gender differences in the effect of comorbid insomnia symptom on depression, anxiety, fatigue, and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 18(1), 111–117. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0856-x>
- Li, Y., Panossian, L. A., Zhang, J., Zhu, Y., Zhan, G., Chou, Y.-T., ... Veasey, S. (2014). Effects of Chronic Sleep Fragmentation on Wake-Active Neurons and the Hypercapnic Arousal Response. *Sleep*, 37(1), 51–64.
<https://doi.org/10.5665/sleep.3306>
- Lichstein, K. L., Justin Thomas, S., Woosley, J. A., & Geyer, J. D. (2013). Co-occurring insomnia and obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 14(9), 824–829.
<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.02.008>
- Lichstein, K. L., Riedel, B. W., Lester, K. W., & Aguillard, R. N. (1999). Occult sleep apnea in a recruited sample of older adults with insomnia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(3), 405–410. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.67.3.405>
- Lindberg, E., Elmasry, A., Gislason, T., Janson, C., Bengtsson, H., Hetta, J., Boman, g. (1999). Evolution of Sleep Apnea Syndrome in Sleepy Snorers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159(6), 2024–2027.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9805070>
- Merica, H., Blois, R., & Gaillard, J. M. (1998). Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *The European Journal of Neuroscience*, 10(5), 1826–1834.
Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9751153>

- Merica, H., & Gaillard, J. M. (1992). The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. *Physiology & Behavior*, *52*(2), 199–204. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1523243>
- Monroe, L. J. (1967). Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*, *72*(3), 255–264. <https://doi.org/10.1037/h0024563>
- Morisson, F., Décary, A., Petit, D., Lavigne, G., Malo, J., & Montplaisir, J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, *119*(1), 45–52. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157583>
- Morisson, F., Lavigne, G., Petit, D., Nielsen, T., Malo, J., & Montplaisir, J. (1998). Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *The European Respiratory Journal*, *11*(5), 1135–1140. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9648968>
- Naëgelé, B., Thouvard, V., Pépin, J.-L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J. E., ... Feuerstein, C. (1995). Deficits of Cognitive Executive Functions in Patients With Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, *18*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.1.43>
- National Institutes of Health. (2005). National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, *28*(9), 1049–1057. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16268373>
- Neu, D., Mairesse, O., Verbanck, P., & Le Bon, O. (2015). Slow wave sleep in the chronically fatigued: Power spectra distribution patterns in chronic fatigue syndrome and primary insomnia. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *126*(10), 1926–1933. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.016>
- Ogilvie, R. D., Wilkinson, R. T., & Allison, S. (1989). The Detection of Sleep Onset: Behavioral, Physiological, and Subjective Convergence. *Sleep*, *12*(5), 458–474. <https://doi.org/10.1093/sleep/12.5.458>
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, *6*(2), 97–111. <https://doi.org/10.1053/SMRV.2002.0186>
- Ondze, B., Espa, F., Dauvilliers, Y., Billiard, M., & Besset, A. (2003). Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *114*(5), 867–874. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00389-9](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00389-9)

- Ong, J. C., & Crawford, M. R. (2013). Insomnia and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Clinics*, 8(3), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2013.04.004>
- Ong, J. C., & Crisostomo, M. I. (2013). The More the Merrier? Working Towards Multidisciplinary Management of Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Insomnia. *Journal of Clinical Psychology*, 69(10), 1066–1077. <https://doi.org/10.1002/jclp.21958>
- Ong, J. C., Gress, J. L., San Pedro-Salcedo, M. G., & Manber, R. (2009). Frequency and predictors of obstructive sleep apnea among individuals with major depressive disorder and insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(2), 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.03.011>
- Pavlova M, Berg O, Gleason R, Walker F, Roberts S and Regestein Q. (2001). Self-reported hyperarousal traits among insomnia patients. *J Psychosom Res.*, 51 (2): 435-41.
- Pérez R, Salín R, Valencia M, Castorena A. Capítulo 1, La medicina del sueño, evolución histórica y situación actual. Trastornos del dormir. Segunda edición. 2009 McGraw Hill.
- Peppard, P. E., Szklo-Coxe, M., Hla, K. M., & Young, T. (2006). Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression. *Archives of Internal Medicine*, 166(16), 1709. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1709>
- Perlis, M. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H., & Giles, D. E. (2001). Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls. *Sleep*, 24(1), 110–117. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11204046>
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Mendelson, W. B., Bootzin, R. R., & Wyatt, J. K. (1997). Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *Journal of Sleep Research*, 6(3), 179–188. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1997.00045.x>
- Perlis, M. L., Kehr, E. L., Smith, M. T., Andrews, P. J., Orff, H., & Giles, D. E. (2001). Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. *Journal of Sleep Research*, 10(2), 93–104. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00247.x>
- Pigeon, W. R., & Perlis, M. L. (2006). Sleep homeostasis in primary insomnia. *Sleep Medicine Reviews*, 10(4), 247–254. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.09.002>

- Purves, D., George J. Augustine, David Fitzpatrick, William C. Hall, Anthony-Samuel Lamantia, James O. McNamara, & S. Mark Williams. (2004). *Neuroscience*. Sinauer Associates, Publishers.
 Recuperado de <https://www.passeidireto.com/arquivo/4031404/purves-d--et-al-eds-neuroscience-3ed-2004832s>.
- Ray, W. J., & Cole, H. W. (1985). EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science (New York, N.Y.)*, 228(4700), 750–752. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.3992243>
- Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., & Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 14(1), 19–31.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.002>
- Saper C, Scammell T & Lu J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437.
- Siegel, J. (2002). The Neural Pathways That Produce Arousal. In: *The Neural Control Of Sleep and Waking*. Chap 5. Pp 47-52. Springer-Verlag (eds).
- Siegel, J. (2004). Brain mechanisms that control sleep and waking. *Naturwissenschaften*. 91:355–365
- Smith, J., Karacan, I., & Yang, M. (1977). Ontogeny of delta activity during human sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 43(2), 229–237.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90130-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90130-4)
- Smith, S., Sullivan, K., Hopkins, W., & Douglas, J. (2004). Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Medicine*, 5(5), 449–456. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.03.005>
- Spielman, A. J., Caruso, L. S., & Glovinsky, P. B. (1987). A behavioral perspective on insomnia treatment. *The Psychiatric Clinics of North America*, 10(4), 541–553.
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332317>
- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 8, d878-99. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700074>
- Stone JMC, Hart RP, Remsberg S, Mercer J (1994) Neuropsychological functioning in older insomniacs with or without obstructive sleep apnea. *Psychol Aging* 9(2):231–236.
- Svanborgy, E., & Larsson, H. (1993). Development of Nocturnal Respiratory Disturbance in Untreated Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, 104(2), 340–343. <https://doi.org/10.1378/chest.104.2.340>

- Van Den Heuvel, C., Noone, J., Lushington, K., & Dawson, d. (1998). Changes in sleepiness and body temperature precede nocturnal sleep onset: Evidence from a polysomnographic study in young men. *Journal of Sleep Research*, 7(3), 159–166. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1998.00112.x>
- Velázquez J, Teran G. Sueño Normal. Material del VI diplomado en polisomnografía. Sociedad Mexicana para la investigación y medicina del sueño. 2010
- Vozoris, N. T. (2012). Sleep apnea-plus: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Medicine*, 13(6), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.01.004>
- Williams, R. L. (Robert L., Karacan, I., & Hirsch, C. J. (1974). *Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications*. New York: Wiley. Recuperado de <http://www.worldcat.org/title/electroencephalography-eeg-of-human-sleep-clinical-applications/oclc/754471>
- Wolynczyk-Gmaj, D., & Szelenberger, W. (2011). Waking EEG in primary insomnia. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 71(3), 387–392. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22068747>
- Wright, K. P., Badia, P., & Wauquier, A. (1995). Topographical and Temporal Patterns of Brain Activity During the Transition from Wakefulness to Sleep. *Sleep*, 18(10), 880–889. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.10.880>
- Xiromeritis, A. G., Hatziefthimiou, A. A., Hadjigeorgiou, G. M., Gourgoulianis, K. I., Anagnostopoulou, D. N., & Angelopoulos, N. V. (2011). Quantitative spectral analysis of vigilance EEG in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: EEG mapping in OSAS patients. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 15(1), 121–128. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0335-6>
- Yang, C.-M., Liao, Y.-S., Lin, C.-M., Chou, S.-L., & Wang, E.-N. (2011). Psychological and behavioral factors in patients with comorbid obstructive sleep apnea and insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(4), 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.12.005>
- Young, T., & Peppard, P. (2000). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep*, 23 Suppl 4, S122-6. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893084>

APÉNDICE, ARTÍCULO REQUISITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO.

OF. CPCB/1037/2019

C.P. AGUSTÍN MERCADO

Director de Certificación y Control Documental
Dirección General de Administración Escolar
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente

Por medio del presente me permito informar a usted, que el Subcomité de Biología Experimental y Biomedicina del Posgrado en Ciencias Biológicas en su sesión ordinaria del día 7 de octubre del año en curso, acordó aprobar el Artículo publicado en la Revista *Sleep and Breathing* "**DIFFERENCES IN ELECTROENCEPHALOGRAPHIC SPECTRA DURING PRESLEEP WAKEFULNESS, N1 SLEEP AND R SLEEP IN COMORBID INSOMNIA AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**" presentado por la alumna de Doctorado en Ciencias **ANGELA MARÍA PÁRAMO BRANDO** con número de cuenta 509451875.

De acuerdo con lo anterior, el Artículo cubre el punto 3.4.7. inciso c) Requisitos para obtener el grado de Doctora del Posgrado en Ciencias Biológicas, y así la alumna pueda solicitar el examen de grado correspondiente.

Agradeciendo la atención que se sirva dar al presente sin más por el momento le envío un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 8 de octubre del 2019


DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA
COORDINADOR

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
UNIDAD DE POSGRADO
Edificio D, 1º Piso. Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria
Alcaldía Coyoacán. C. P. 04510 CDMX
Tel. (+5255)5623 7002 <http://pcbiol.posgrado.unam.mx>

Sleep and Breathing

Differences in Electroencephalographic Spectra during Presleep Wakefulness, N1 Sleep and R Sleep in Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	SLBR-D-18-00405R3
Full Title:	Differences in Electroencephalographic Spectra during Presleep Wakefulness, N1 Sleep and R Sleep in Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea
Article Type:	Original Article
Keywords:	insomnia; Sleep apnea; electroencephalographic spectra; Polysomnography
Corresponding Author:	Adrián Poblano, DSc. Mexico City, MEXICO
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Angela M. Páramo-Brando
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Angela M. Páramo-Brando Pilar Durán Irma y. del Río-Portilla Adrián Poblano, DSc. Reyes Haro
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Purpose. The neuropsychobiological effects of the comorbidity of insomnia and obstructive sleep apnea are not well studied. Our objective was to compare electroencephalographic spectra of patients with comorbid insomnia and sleep apnea syndrome to those of patients with sleep apnea syndrome alone during pre-sleep wakefulness and the N1 and R sleep periods.</p> <p>Method. We performed electroencephalography and polysomnography on ten patients with comorbid insomnia and sleep apnea and ten with only sleep apnea. Electroencephalography spectra analysis was performed for absolute power in clinical bands in six derivations.</p> <p>Results. Compared to sleep apnea patients, comorbid patients had lower sleep efficiency and total sleep time, higher beta-1 power in the left frontal and central derivations during pre-sleep wakefulness, higher delta power in the left frontal and central derivations during the N1 stage, and higher beta-2 power in the left frontal and central, and right central derivations during the R stage.</p> <p>Conclusions. Data suggest that patients with Insomnia and Sleep apnea compared to patients with only sleep apnea, presented higher left high frequency rhythms during pre-sleep wakefulness and R sleep stage, and may be for increased emotional and cognitive-related activity, while in stage N1, presented higher left delta power, which suggest some slowing after sleep deprivation.</p>

Differences in Electroencephalographic Spectra during Pre-sleep Wakefulness, N1, and R Sleep between Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea

Angela M. Páramo-Brando^{a,b}, Pilar Durán^c, Irma Y. del Río-Portilla^d, Adrián Poblano^{e,f}, Reyes Haro^a

^aLaboratory of Sleep, Mexican Institute of Integral Sleep Medicine. Mexico City, Mexico

^bPosgrado en Ciencias Biológicas, Unidad de Posgrado, Circuito de Posgrados, Ciudad Universitaria, Mexico City, Mexico

^cLaboratory of Developmental Neurophysiology-Laboratory of Experimental Animal Biology, School of Sciences, National University of Mexico (UNAM). Mexico City, Mexico

^dDepartment of Psychobiology and Neuroscience, School of Psychology, National University of Mexico (UNAM). Mexico City, Mexico

^eLaboratory of Cognitive Neurophysiology, National Institute of Rehabilitation. Mexico City, Mexico

^fClinic of Sleep Disorders, National University of Mexico (UNAM), Mexico City, Mexico

Correspondence: A. Poblano MD, DSc. Calzada México-Xochimilco 289. Col. Arenal-Guadalupe. Tlalpan 14389. Ciudad de México, México. E-mail: drdislexia@yahoo.com.mx

Abstract

Purpose. The neuropsychobiological effects of the comorbidity of insomnia and obstructive sleep apnea are not well studied. Our objective was to compare electroencephalographic spectra of patients with comorbid insomnia and sleep apnea syndrome to those of patients with sleep apnea syndrome alone during pre-sleep wakefulness and the N1 and R sleep periods.

Method. We performed electroencephalography and polysomnography on ten patients with comorbid insomnia and sleep apnea and ten with only sleep apnea. Electroencephalography spectra analysis was performed for absolute power in clinical bands in six derivations.

Results. Compared to sleep apnea patients, comorbid patients had lower sleep efficiency and total sleep time, higher beta-1 power in the left frontal and central derivations during pre-sleep wakefulness, higher delta power in the left frontal and central derivations during the N1 stage, and higher beta-2 power in the left frontal and central, and right central derivations during the R stage.

Conclusions. Data suggest that patients with Insomnia and Sleep apnea compared to patients with only sleep apnea, presented higher left high frequency rhythms during pre-sleep wakefulness and R sleep stage, and may be for increased emotional and cognitive-related activity, while in stage N1, presented higher left delta power, which suggest some slowing after sleep deprivation.

Key words: insomnia; sleep apnea; electroencephalographic spectra; polysomnography

Introduction

Insomnia is characterized by frequent and persistent difficulty to initiate and maintain sleep that results in dissatisfaction, accompanied by distress after poor sleep and impairment in social, academic, or other areas of functioning [1].

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by episodes of complete or partial upper airway obstruction (apnea, hypopnea). These events may result in reduction of blood oxygen saturation and arousals [1]. Events last 10-30 s and occur in any sleep stage, but are most frequent during N1 and N2 [1].

Nofzinger and collaborators [2] studied basis of disturbances and daytime fatigue in patients with insomnia using fluorodeoxyglucose Positron emission tomography (FDG-PET). Compared with controls, patients with insomnia showed increased cerebral glucose metabolism (CMR_{glu}), but did not present reduction in CMR_{glu} in the regions promoting sleep states. During wakefulness, patients with insomnia had a reduction in CMR_{glu} intake in the prefrontal cortex, thalamus, and activating the reticular system. This finding evidenced a lack of normal progress from waking to sleep due to a lack of reduction in wake-promoting activity and a delay in sleep-promoting activity in relevant subcortical structures in transition from wakefulness to sleep [2].

Patients with insomnia may present increases in electroencephalography (EEG) beta activity during pre-sleep wakefulness (PSW), which is maintained through N1 and rapid eye movement (R) sleep; this is an indicator of cortical hyperactivation and the difficulty in falling and remaining asleep [3]. This “hyperarousal” could be the product of a lack of inhibition of the central mechanisms of wakefulness and the activation of sleep promoters [4]. Patients with insomnia presented decreased delta activity during non-rapid eye movement sleep (non-R sleep) [5], but whether cortical rhythms change along all sleep states remains under research.

When patients with OSAS were monitored using FDG-PET, they showed a decrease in CMR_{glu} uptake in: precuneus, middle-posterior cingulate gyrus, and in parieto-occipital and prefrontal cortex [6]. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a loss of gray matter in the frontal and temporo-parietal-occipital cortices, thalamus, hippocampus, and basal ganglia, mainly in the right hemisphere [6]. Cerebral changes may lead to some neuropsychopathology [6].

Patients with OSAS may present increased delta activity during wakefulness at frontal derivations and decreased delta activity during non-R sleep, which could be a consequence of fragmented sleep and imbalance in the reticular-thalamic loop [7].

Insomnia and the OSAS are sleep alterations with the highest prevalence in population, and frequently occur together (Comorbid Insomnia and Obstructive Sleep Apnea Syndrome, COMISA) [8, 9]. The National Institutes of Health recommend the use of the term “comorbid insomnia” [10]. Both insomnia and OSAS have been well-studied when they present alone, but there are few studies that have sought to characterize the comorbidity involved and to explain the coexistence of the two sleep alterations [11,12,13]. For example, it is still unknown whether the effects of the two alterations are additive or are synergistic; more research is needed.

Understanding the basis of this comorbidity, could help to explain how treating the alterations simultaneously, using cognitive therapy for insomnia and/or Continuous positive airway pressure (CPAP) for OSAS, improves total sleep time, sleep quality, and the ease of falling asleep [14]. At the same time, electrophysiological characteristics and the similarity of patients with COMISA to primary insomnia could aid in explaining the role of symptoms in complying with CPAP treatment [15,16].

Our objective was to identify the EEG-spectra (EEG) characteristics of patients with COMISA during PSW, N1, and R stages and to compare to patients with OSAS alone. We concentrated on these periods because patients’ complaints most frequently involved in transition to sleep, and because these are the periods when the most alterations in the EEG pattern occur [3,4]. The hypothesis was that patients with COMISA would present higher beta absolute power in the PSW and R stages, and more delta absolute power in the N1 sleep stage, than patients with OSAS alone due to a complex additive effect.

Methods

Subjects

Participants were from a specialized center in diagnosis and treatment of sleep disorders in Mexico City (Mexican Institute of Integral Sleep Medicine), and were selected retrospectively according to following criteria: age 25-50 years old, body mass index (BMI) 18.5-29.9, no use of drugs that alter Electroencephalogram (EEG)-sleep architecture; no genetic, metabolic, cardiovascular, neurological, psychiatric diseases, or other sleep disorders. Demographic variables are presented in Table 1.

Patients with COMISA and OSAS were saw in the clinic for first time, had no previous treatment (i.e. CPAP device) and fulfilling criteria of the International Classification of Sleep Disorders (ICDS-3) [1]. Subjects in the OSAS group were selected based on symptoms related to apnea described in the ICD-3 and apnea/hypoapnea index (AHI) >5 from PSG report. Patients included in the COMISA group additionally presented the following complaints: 1) difficulty in initiating-maintaining sleep and sensation that sleep is not restorative, for at least one month, 2) associated alterations including: social, occupational, or other areas. Research committees approved protocol according to standards. Participants were informed of objectives in accordance with the Declaration of Helsinki.

Polysomnography (PSG)

We performed all-night PSG between 22:00-06:00 with Neurovirtual PSG/EEG equipment model BWII (Fort Lauderdale, FL), following international guidelines [17]. Given objectives of the study, we analyzed only the first three hours of the recording. Six disk EEG electrodes were placed on scalp after cleaning: F3, F4, C3, C4, O1, O2, with contralateral mastoid reference: (M1, M2); left and right oculogram (EOG); chin electromyogram (EMG); air flow from nose (Flow), thorax (Thx) and abdomen (Abd) movements; oxygen saturation (O2Sat); heart rate (BPM), and leg movements over anterior tibial muscles (EMG). Each variable was visually scored following guidelines of the American Academy of Sleep Medicine [17], and were scored for: sleep latency, R sleep latency; percentages of sleep efficiency, wakefulness, N1, N2, N3, and R stages; intra-sleep wakefulness percentage (WASO), total sleep time (TST), AHI, mean-minimum oxygen saturation. Data are presented in Table 2.

EEGs

Neurovirtual PSG/EEG equipment was used: PSW period was defined as the time between lights-off and the first epoch of N1, alert with eyes closed and in a state of physical-mental rest. Sleep onset was defined as the time between lights-off and the appearance of sleep spindles [18], PSW, N1 and R epochs were analyzed, in first three hours of sleep (mainly the first two cycles). Electric signal from F3, F4, C3, C4, O1, O2 electrodes were sampled at 200 Hz with band filters 0.03-100 Hz, and notch filters at 60 Hz, at 12 bits resolution without anti-aliasing filter. Amplitude calibration was performed before each recording at 50 and 100 μ V. Thirty epochs of 2 seconds (60 seconds total) of artifact-free EEG were studied during: PSW, N1, and R periods, following the recommendation of the International Federation of Clinical Neurophysiology [19] for the minimum epoch length for EEG spectral analysis.

We calculated absolute power spectra for bands using the fast Fourier transformation with program POTENCOR 2.0 (Potencor, Mexico City) for 200 Hz of sample rate analysis [20]. The bands, were analyzed at 1 Hz resolution from 1 to 30 Hz, and were: delta (1-3 Hz), theta (4-7 Hz), alpha-1 (8-9 Hz), alpha-2 (10-12 Hz), beta-1 (13-19 Hz), and beta-2 (20-30Hz).

Statistical analysis

Sample size was calculated with a beta power of 80%, after standard deviation differences of the EEG between groups of patients with insomnia and controls [21,22]. Variables' normality was tested using the Shapiro-Wilks test. Age and BMI were compared with Student's t- test. PSG and EEGs during PSW, N1 and R sleep stage for each bandwidth were compared using Mann-Whitney U tests. Absolute power by band was log-transformed prior to analysis to improve normality. All tests considered a significance level of $p \leq 0.05$.

Results

There were no significant differences in age or BMI between groups (Table 1). Sixty percent of patients in the COMISA group reported difficulty initiating and maintaining sleep during the test, and had significantly lower sleep efficiency and shorter TST than patients with OSAS ($p = 0.05$, Table 2).

During PSW, patients with COMISA had higher beta-1 power in the left frontal and central derivations ($p = 0.02$) for both derivations. No differences were observed in alpha (Figure 1), delta or theta bands (Figure 2).

In N1 sleep, we observed no differences in alpha, beta (Figure 3), or theta bands (Figure 4). The delta band had significant higher power in the left frontal ($p = 0.04$) and central ($p = 0.02$) derivations in patients with COMISA (Figure 4).

In the R stage we observed higher beta-2 power in the left frontal, and central and right central derivations in patients with COMISA (Figure 5). There were no differences in any other band or derivation.

Discussion

Main Findings

This study is one of the first using EEG-spectra analyses to identify characteristics of patients with COMISA in PSW, N1, and R sleep. We found higher beta power in left frontal-central derivations in PSW, higher delta power in left frontal-central derivations in N1, and higher beta power in left frontal and central derivations; and in right central derivations in R sleep. The magnitude of EEG differences between groups was sufficient to be significant and was higher than normal variations among subjects. Our data also suggested that delta band homeostasis may extend to N1 in partial sleep deprivation. Asymmetric increase of beta power in PSW and R stages, and delta power in N1 stage in the left hemisphere, suggests lateralization of sleep homeostasis. We also found decreased sleep efficiency in patients with COMISA.

Comparison with Other Studies and Explanations

In controls, EEG recordings during sleep onset are characterized by a progressive loss of alpha and beta rhythm [18]. In patients with insomnia, studies have reported that they present more beta power during the PSW [4,5]; this finding is in agreement with reports of patients with primary insomnia [4,5]. An increase in beta rhythms has been considered an indicator of hyperarousal and is component of the pathophysiology of insomnia [4,5,22,23,24]. Greater beta power could indicate failure of the mechanism that facilitates the disconnection of wakefulness, similarly to what has been reported in primary insomnia [24]. This may occur due to a delay in the inhibition of the noradrenergic neurons of the locus coeruleus and the cholinergic mesopontine neurons that project toward cortico-thalamic neurons that prevents from being progressively hyperpolarized, delaying the decrease in beta potential during PSW [25]. A similar scenario could be taking place in the patients with COMISA studied here. Beta activity is a reflection of cognitive and emotional processes, related to the worry, rumination and anxiety surrounding sleep in patients with insomnia [26], and is consistent with the psychological pattern reported in subjects with COMISA [22,24]. The increased beta activity in the frontal derivation could also be related to attention processes [4], and to the processing of sensory information [22]. Persistence of these processes during PSW may hamper the disconnect of attention to internal or external stimuli, leading to the complaint of insomnia in patients with COMISA, as has been reported in primary insomnia [4].

Given that the increase in beta power disappeared during the N1 stage in COMISA, we consider it premature to infer that patients with COMISA present the same type of hyperarousal state as subjects with primary insomnia [4,5,7]. However, the increase in beta power in patients with COMISA observed in R sleep may suggest the reactivation of cortical arousal during this period, similar to that reported in patients with primary insomnia [22,24]. This cortical activation, expressed as higher beta power, may explain the difficulty in initiating sleep and that reconciling it again after each awakening, as occurs in 60% of our patients with an onset and maintenance insomnia complaint. EEG spectra analysis in patients with COMISA during all sleep stages are needed to make more conclusive statements regarding the similarity in cortical hyperarousal between patients with primary insomnia and COMISA.

In the N1 stage, we observed that patients with COMISA presented higher absolute delta power in the left frontal and central derivations. This may be a product of an alteration in sleep homeostasis generated by a deficit in sleep efficiency, due to the combined features. Apneas during sleep have been reported to lead to alterations in cognitive functions. It is likely that the increase in delta power observed during stage N1 in patients with COMISA may reflect an increased need for recovery of the frontal region that may be affected by both decreased sleep efficiency and apnea events. In sleep-deprivation studies in healthy subjects, an increase in delta activity in the left frontal region occurred during first hours of non-R sleep during the recovery night, which may reflect hemispheric asymmetry in sleep regulation as we observed here [27], and an increased need for sleep recovery in regions that support cognition, executive functions, and the working memory [24]. We consider it important to evaluate both non-R and R sleep stages in order to understand more about the alteration of homeostatic mechanisms.

Clinical Implications

Our data contribute to a better understanding of COMISA, and may help answer some of the questions proposed in the literature and in practice [21,22,24]. We consider that patients with COMISA have EEG patterns similar to patients with primary insomnia which can explain the symptoms of insomnia differentially from those of patients with OSAS alone.

The majority of our patients presented complaints of both onset and maintenance insomnia, even though their sleep latency and other PSG variables were generally similar to those of the OSAS-only group

(with the exception of TST and sleep efficiency). This suggests that differences in EEG power spectra are independent of the PSG features between groups.

It is possible for a neurophysiologist to detect these findings in EEG spectra differences in patients with COMISA during PSW, N1, and R sleep, when there is sufficient information, and a clinician suggests paying attention to these EEG features [5,7,22]. This point can be studied in future studies.

Findings suggests a complex interaction between insomnia and OSAS that merits more attention from clinicians in order to identify and treat the combined conditions rather than treating each one separately. This has important clinical implications: in some cases, patients with COMISA are treated for only one of the alterations because the clinician is unaware of the other disorder. Another common scenario is that clinicians treat OSAS with the assumption that the symptoms of insomnia are caused by the apneas and will thus improve spontaneously once the apneas are resolved. This assumption is likely flawed, and the symptoms of insomnia may make it difficult for patients to adapt to and tolerate CPAP therapy.

Proposed Hypothesis

It is possible that patients with COMISA have intrinsic physiological factors similar to those previously reported in patients with primary insomnia, such as cortical arousal, which can be observed as increased absolute beta power during PSW and R sleep. This elevated cortical activation can manifest as a higher degree of cognitive and emotional activity during PSW, which plays an important role in the symptoms of insomnia. Therefore, it is possible that in COMISA, insomnia has arisen independently from the OSAS, caused by intrinsic predisposing factors such as more cortical activity. Continuous awakenings then activate the sympathetic nervous system, and the hypothalamic-hypophysis-adrenal axis (HHA) enhances this physiological activation, such that apneas act as a perpetuating factor in the chronicity of the symptoms of insomnia. Increased delta power in N1 can emerge as a compensatory effect of sleep debt and the patient's need for the slow waves of deep sleep. This EEG pattern in patients with COMISA suggests, at first glance, the complexity of the characteristics and pathophysiology of this comorbidity, and these possibilities merit increased research in order to arrive at more integrated explanations.

Proposals for Future Research in Patients with COMISA

We consider it important for future research in patients with COMISA to explore the effects of the treatment of OSAS (CPAP, surgery, or the mandibular advancement device) on EEG patterns during PSW, non-R, and R sleep, and the use of cognitive behavioral therapy, in order to evaluate whether the treatment of apnea exerts a positive effect on the EEG pattern observed in comorbid patients. This would allow a better understanding of the role of apneas in the symptoms of insomnia within the context of this comorbidity.

The spectral analysis carried out in this study, with a resolution of 1Hz, did not permit the analysis of frequencies between 0.5 and 1 Hz, which fall within the delta band range (0.5-3 Hz). We therefore think it is important that future research use EEG spectral analysis in order to consider the full range of the delta band, including frequencies below 1 Hz during PSW, and R and non-R sleep stages. This would provide more fine-grained information on delta activity, which is an important indicator of sleep homeostasis and which would be helpful in evaluating whether or not patients are in a state of sleep deprivation due to the characteristics of the two sleep alterations. The possibility of delta band homeostasis extending to N1 in cases of partial sleep deprivation must be explored in future research. The asymmetric increase of beta power in PSW and R stages, and delta power in the N1 stage to the left hemisphere, suggest a possible lateralization of sleep homeostasis and merits more research

Future research may include high-density EEG spectra analysis with >40 electrodes, correlating with functional Magnetic resonance imaging (MRI) with spectra analysis and PET in order to search for physiological-neurochemical correlations in the genesis of COMISA with the possible engagement of some neurotransmitters such as catecholamines, GABA, and cortisol. As well, this research may include a greater sample of patients, prospective observations, and a search for relationships with other variables such as daytime sleepiness tests.

Conclusions

Patients with COMISA showed an increase in beta-1 in left fronto-central derivations during PSW; and in left frontal and central, and right central derivations in R stage, which could reflect increased cortical activity that alters sleep homeostasis and its maintenance. We also observed an increase in delta power in fronto-central derivations in N1, which may reflect slowing, and the increased need for sleep recovery.

Acknowledgments

We thank the Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM and CONACyT for support to AMPB during her doctoral studies. This article is a requirement to obtain a Doctorate degree in Biological Sciences in the field of knowledge of experimental biology.

Compliance with Ethical Standards

Ethical standards: Our manuscript submitted for possible publication contains a statement that the study has been approved by the appropriate ethics committee and has been performed in accordance with the ethical standards laid out in the Declaration of Helsinki and its later amendments, in Methods section, Subjects subsection, last paragraph, page 4.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding: The authors declare that the study has no industry-supported funding.

References

- [1] American Academy of Sleep Medicine (2013) International Classification of Sleep Disorders, Third edition, Darien, IL, USA.
- [2] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ (2004) Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 161:2126–2129.
- [3] Levenson J, Daniel B, Kay D, Buysse D (2015) The pathophysiology of insomnia. *Chest* 147:1179-1192.
- [4] Corsi-Cabrera M, Figueredo-Rodriguez P, del Rio-Portilla Y, Sánchez-Romero J, Galán L, Bosch-Bayard J (2012) Enhanced fronto-parietal synchronized activation during wake-sleep transition in patients with primary insomnia. *Sleep* 35:501-511.
- [5] Merica H, Blois R, Gaillard JM (1998) Spectral characteristics of sleep EEG in chronic insomnia. *Eur J Neurosci.* 10:1826-1834.
- [6] Khalidyaouhi F, Bertran F, Clochon P, Mezenger F, Denise P, Foret J, Eustache F, Desgranges B (2009) A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 18:36-48.
- [7] Ondze B, Espa F, Dauvilliers Y, Billiard M, Besset A (2003) Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clin Neurophysiol.* 114:867-874.
- [8] Ong JC, Crawford MR (2013) Insomnia and obstructive sleep apnea. *Sleep Med Clin* 8:389-398.
- [9] Bjorvatn B, Pallesen S, Grønli J (2014) Prevalence and correlates of insomnia and excessive sleepiness in adults with obstructive sleep apnea symptoms. *Percept Mot Skills* 118:571-586.
- [10] National Institutes of Health. National Institutes of Health State of the Science (2005) Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *Sleep* 20:1049-1057.
- [11] Chung KF (2003) Relationships between insomnia and sleep disordered breathing. *Chest* 123:310-311.
- [12] Yang CM, Liao YS, Lin CM, Chou SL, Wang EN (2011) Psychological and behavioral factors in patients with comorbid obstructive sleep apnea and insomnia. *J Psychosomat Res.* 70:355-361.
- [13] Lee, M., Lee, S.-A., Lee, G., Ryu, H.-S., Chung, S., Chung, Y.-S., & Kim, W. S. (2014). Gender differences in the effect of comorbid insomnia symptom on depression, anxiety, fatigue, and daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 18:111-117.
- [14] Krakow B., Melendrez D, Lee SA, Warner TD, Clark J.O, Sklar D (2004) Refractory insomnia and sleep-disordered breathing: a pilot study. *Sleep Breath.* 8:15-29.

- [15] Pieh C, Bach M, Popp R, Jara C, Crönlein T, Hajak G, Geisler P (2013) Insomnia symptoms influence in CPAP compliance. *Sleep Breath.* 17:99-104.
- [16] Philip P, Bioulac S, Altena E, Morin CM, Ghorayeb I, Coste O, Monteyrol PJ, Micoulaud-Franchi JA (2018) Specific insomnia symptoms and self-efficacy explain CPAP compliance in a sample of OSAS patients. *PLoS One.* 13:e0195343.
- [17] American Academy of Sleep Medicine (2012) *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events 2012 (2.0).* Darien, IL, USA.
- [18] De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M (2001) The boundary between wakefulness and sleep: quantitative electroencephalographic changes during the sleep onset period. *Neuroscience* 107:1-11.
- [19] Nuwer MR, Lehman D, Lopes da Silva F, Matsuoka S, Sutherling W, Vibert JF (1994) IFCN guidelines for topographic and frequency analysis of EEG and EPs. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 91:1-5.
- [20] Guevara MA, Ramos J, Hernández-González M, Zarabozo D, Corsi-Cabrera M (2003) POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *Comput Methods Programs Biomed.* 72:241-250.
- [21] Brower WS, Black D, Newman TB, Hulley SB (1997) Calculation of the size of the sample and the statistic power. In: Hulley S, Cummings SR (Editors.), *Clinical Research. An Epidemiologic Approach [in Spanish].* Madrid, Spain: Harcourt Brace. pp. 153-165.
- [22] Perlis ML, Kher EL, Smith MT, Andrews PJ, Orff H, Gilles DE (2001) Temporal and stagewise distribution of high frequency EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and in good sleeper controls. *J Sleep Res.* 1110:93-104.
- [23] Benetó, A., Gómez-Siurana, E., & Rubio-Sánchez, P. (2009). Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev.* 13(4);287-293.
- [24] Freedman, R.R. (1986). EEG power spectra in sleep-onset insomnia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 63(5):408-413. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90122-7](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90122-7)
- [25] Steriade M (2003) The cortico-thalamic system in sleep. *Front Biosci.* 8:d878-d899.
- [26] Ray WJ, Cole HW (1985) EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes. *Science* 228:750-752.

[27] Acherman P, Finelli LA, Borbély AA (2001) Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Res.* 913:220-223.

Legends

Figure 1. Box and whisker plots showing the pre-sleep wakefulness stage (PSW) log-transformed absolute power (μ^2) for beta-1 (13-19 Hz), beta-2 (20-30 Hz), and alpha (8-12 Hz) bandwidths in frontal, central, and occipital locations of the left and right hemispheres. Asterisks indicate the significant differences between groups in beta-1 (13-19 Hz) in the left frontal ($p = 0.02$) and central ($p = 0.02$) derivations. Each box and whisker in the plot is based on 10 patients x 60 sec of EEG each for comparison between groups.

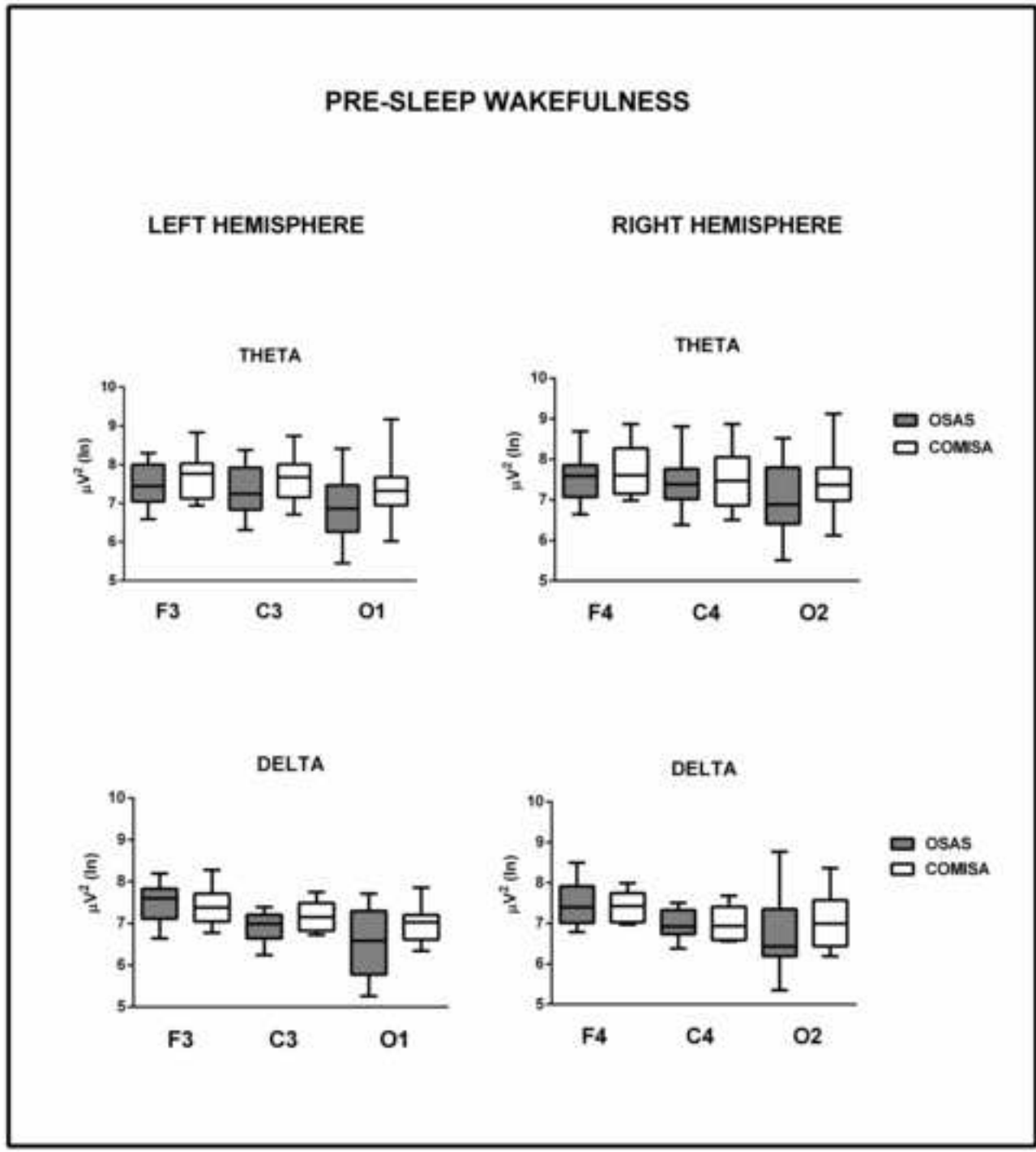
Figure 2. Box and whisker plots showing the pre-sleep wakefulness stage (PSW) log-transformed absolute power (μ^2) for theta (4 – 7 Hz) and delta (1-3 Hz)-bandwidths in frontal, central, and occipital locations of the left and right hemispheres. No significant differences were observed between groups. Each box and whisker in the plot is based on 10 patients x 60 sec of EEG each for comparison between groups.

Figure 3. Box and whisker plots showing N1 stage log-transformed absolute power (μ^2) for beta-1 (13-19 Hz), beta-2 (20-30 Hz), and alpha (8-12 Hz) bandwidths in the frontal, central, and occipital locations of the left and right hemispheres. No significant differences were observed between groups. Each box and whisker in the plot is based on 10 patients x 60 sec of EEG each for comparison between groups.

Figure 4. Box and whisker plots showing the N1 stage of log-transformed absolute power (μ^2) for theta (4 – 7 Hz) and delta (1-3 Hz) bandwidths in frontal, central, and occipital locations of the left and right hemispheres. Asterisks indicate the significant differences between groups in delta in left frontal ($p = 0.02$) and central ($p = 0.02$) derivations. Each box and whisker in the plot is based on 10 patients x 60 sec of EEG each for comparison between groups.

Figure 5. Box and whisker plots showing R stage log-transformed absolute power (μ^2) for theta (4 – 7 Hz), delta (1-3 Hz), beta-1 (13-19 Hz), beta-2 (20-30 Hz), and alpha (8-12 Hz) bandwidths in the frontal, central, and occipital locations of the left and right hemispheres. The asterisk indicates the significant differences between groups in beta-2 (13-19 Hz) in left frontal ($p = 0.02$) and central ($p = 0.02$) derivations, and in beta-2

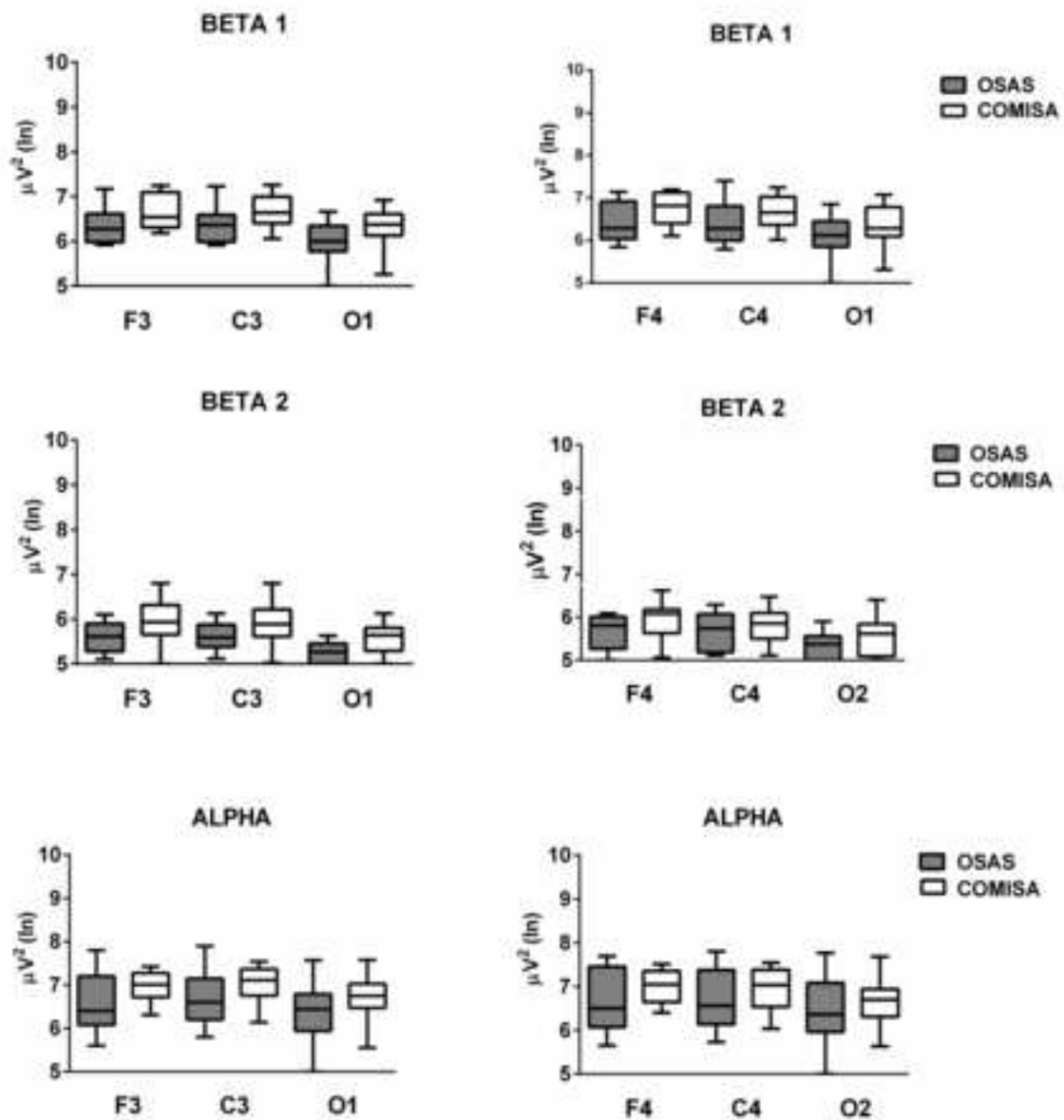
(13-19 Hz) in the right central derivation ($p = 0.02$). Each box and whisker in the plot is based on 10 patients x 60 sec of EEG each for comparison between groups.

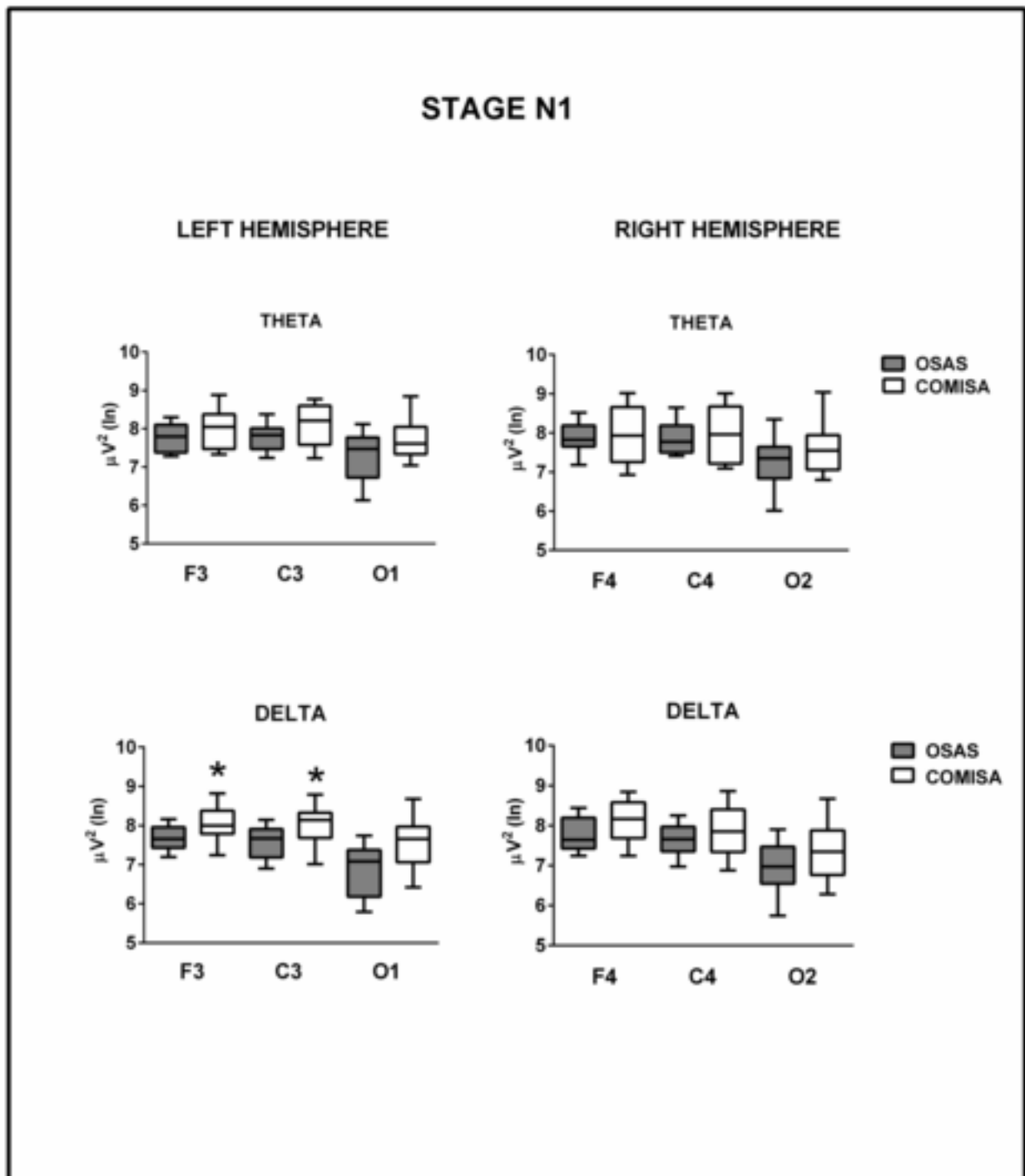


STAGE N1

LEFT HEMISPHERE

RIGHT HEMISPHERE





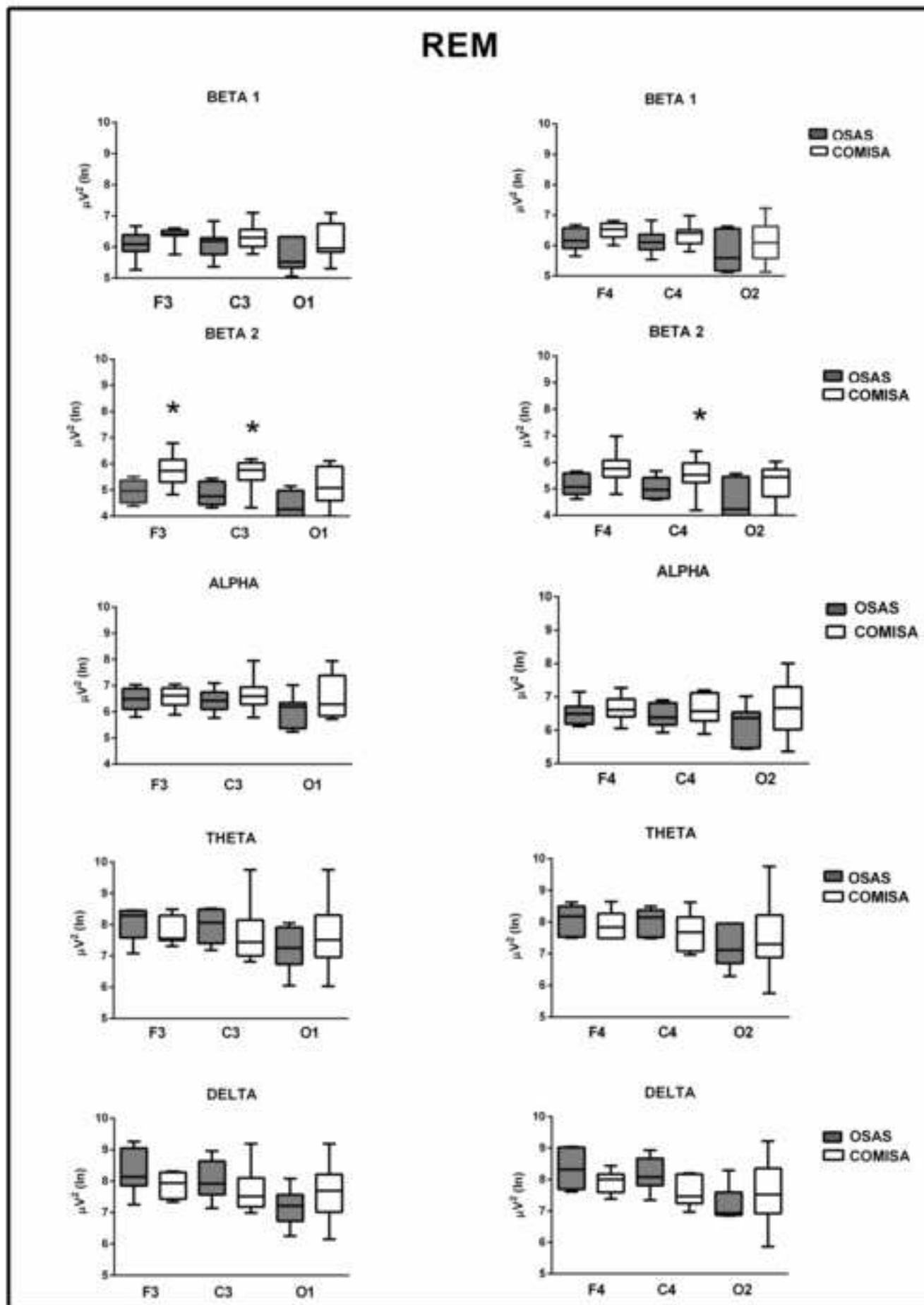


Table 1. Comparison of some demographic characteristics of patients with comorbid insomnia and obstructive sleep apnea syndrome (**COMISA**) and OSAS alone (sample size=10 per group).

Variable	COMISA	OSAS	P
Gender:			
% men	70	60	---
% women	30	40	
Age	38.7 ± 5.0	41.6 ± 7.6	0.32
Body mass index	26.0 ± 4.6	28.1 ± 4.1	0.30
% reporting onset insomnia	10	---	---
% reporting maintenance insomnia	30	---	---
% reporting onset insomnia and maintenance insomnia	60	---	---

p = probability.

Table 2. Comparison of Polysomnographic (PSG) variables in patients with comorbid insomnia and obstructive sleep apnea (**COMISA**) and OSAS alone during the first three hours of sleep.

Variable	COMISA		OSAS		<i>p</i>
	Median	(r)	Median	(r)	
Sleep latency (min)	11.7	(12.8)	11.3	(11.9)	0.38
R sleep latency (min)	101	(80.8)	86	(59.2)	0.75
Total sleep time (min)	148.5	(20.4)	165.5	(17.4)	0.05*
% sleep efficiency	82.5	(11.3)	91.9	(9.6)	0.05*
% awake	17.7	(13.8)	6.8	(14.8)	0.14
% N1	15.5	(15.1)	9.5	(8.5)	0.28
% N2	49.8	(16.9)	53.8	(11.8)	0.30
% N3	19.9	(34.9)	15.4	(16.1)	0.61
% R	10.4	(11.1)	14.3	(7.5)	0.16
WASO (min)	10.7	(12.5)	5.7	(26.5)	0.56
AHI	11.5	(26.7.)	22.3	(25.8)	0.13
% O ₂ Sat	90.5	(2.2)	90.5	(3.7)	0.95
% O ₂ Sat (MIN)	86.5	(7)	83	(12)	0.32

r = IQR. p = probability. R = Rapid eye movement. WASO = Wake after sleep onset. AHI = Apnea/hypopnea index. % O₂Sat = Oxygen saturation. % O₂Sat (MIN), Minimal oxygen saturation. * statistically significant.