



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA.

FACULTAD DE PSICOLOGÍA; CU.

**“Análisis de micro elementos del sueño en pacientes con
síndrome de Asperger”**

T E S I S

Que para optar por el grado de
Doctor en Psicología

PRESENTA:
Rodolfo Cebreros Paniagua

Tutor principal - **Dr. Fructuoso Ayala Guerrero** - Facultad de Psicología, UNAM
Tutor adjunto - **Dra. Irma Yolanda del Río Portilla** - Facultad de Psicología, UNAM
Tutor externo - **Dr. Ulises Jiménez Correa** - Facultad de Medicina, UNAM
Jurado A - **Dra. Matilde Valencia Flores** - Facultad de Psicología, UNAM
Jurado B - **Dra. Zeidy Vanesa Muñoz Torres** - Facultad de Psicología, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. FEBRERO, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

- **A mis tutores y sinodales, sin su guía y apoyo no hubiera sido posible realizar el presente trabajo**
- **A la Universidad Nacional Autónoma de México, específicamente a la Facultad de Psicología**
- **El desarrollo de esta tesis fue apoyado por el proyecto IG200619 de DGAPA-PAPIIT, UNAM, Mexico.**

Dedicatoria

A mi familia...

Contenido

1. Introducción	1
1.1. Sueño.....	1
1.1.1. <i>Definición</i>	1
1.1.2. <i>Macroestructura de sueño</i>	2
1.1.2.1. <i>Fase N1 de sueño</i>	2
1.1.2.2. <i>Fase N2 de sueño</i>	2
1.1.2.3. <i>Fase N3 de sueño</i>	3
1.1.2.4. <i>Sueño de Movimientos Oculares Rápidos</i>	3
1.1.2.5. <i>Otras variables de la macroestructura de sueño</i>	4
1.1.3. <i>Micro-Estructura de sueño</i>	5
1.1.3.1. <i>Husos de sueño</i>	5
1.1.3.1.1. <i>Definición y características</i>	5
1.1.3.1.2. <i>Mecanismos generadores y propagación de HS</i>	7
1.1.3.1.3. <i>Características poblacionales</i>	9
1.1.3.1.4. <i>Ontogenia de los HS</i>	11
1.1.3.1.5. <i>Funciones de los HS</i>	13
1.1.3.1.6. <i>HS en trastornos de sueño, neurológicos y psiquiátricos</i>	18
1.1.3.2. <i>Complejo K</i>	20
1.1.3.2.1. <i>Definición</i>	20
1.1.3.2.2. <i>Historia y características</i>	20
1.1.3.2.3. <i>Ontogénesis</i>	21
1.1.3.2.4. <i>Mecanismos generadores</i>	22
1.1.3.2.5. <i>Función</i>	22
1.1.3.3. <i>Micro-Alertamientos</i>	25
1.1.3.4. <i>Movimientos Oculares Rápidos</i>	27
1.1.3.5. <i>Anormalidades en distintos padecimientos</i>	28
1.1.3.6. <i>Micro estructura de sueño en trastornos generalizados del desarrollo</i>	28
1.2. <i>Síndrome de Asperger</i>	29
1.2.1. <i>Definición y características principales</i>	29
1.2.2. <i>Características neurofisiológicas</i>	30
1.2.3. <i>Alteraciones cognoscitivas</i>	31

1.3.	<i>Autismo y sueño</i>	32
1.3.1.	<i>Macro-estructura</i>	32
1.3.2.	<i>Micro-estructura</i>	34
1.4.	<i>Planteamiento del problema</i>	35
2.1.	<i>Justificación</i>	36
2.2.	<i>Objetivos e hipótesis</i>	37
2.2.1.	<i>Objetivos</i>	37
2.2.2.	<i>Hipótesis</i>	38
2.3.	<i>Diseño de estudio</i>	39
2.4.	<i>Definición de variables</i>	39
2.5.	<i>Descripción de la muestra</i>	40
2.6.	<i>Materiales e Instrumentos</i>	41
2.7.	<i>Procedimiento</i>	42
2.8.	<i>Análisis de registros polisomnográficos</i>	44
2.9.	<i>Análisis estadístico</i>	44
3.	Resultados	45
3.1.	<i>Prueba de normalidad</i>	45
A continuación se presentan los resultados de las pruebas de normalidad de las diferentes variables.		
3.2.	<i>Descripción demográfica de la muestra</i>	46
3.3.	<i>Parámetros de sueño</i>	48
3.3.1.	<i>Macroestructura de sueño</i>	48
3.3.2.	<i>Microestructura de sueño</i>	49
3.3.2.1.	<i>Densidad de HS</i>	49
3.3.2.2.	<i>Densidad de CK</i>	50
3.3.2.3.	<i>Densidad de alertamientos</i>	51
3.3.2.4.	<i>Densidad de MORs</i>	52
3.3.2.5.	<i>Duración de HS</i>	53
3.3.2.6.	<i>Amplitud de los HS</i>	54
3.3.2.7.	<i>Frecuencia intrínseca de los HS</i>	55
4.	Discusión	56
4.1.	<i>Macroestructura de sueño</i>	57
4.2.	<i>HS</i>	60

4.2.1.	Densidad de HS.....	60
4.2.1.1.	Duración promedio de HS.....	61
4.2.2.	Amplitud máxima promedio de HS	62
4.2.3.	Frecuencia intrínseca promedio de HS.....	62
4.3.	Densidad de CK.....	65
4.4.	Densidad de alertamientos	66
4.5.	Densidad de MORs.....	66
5.	Conclusión.....	66
6.	Referencias.....	67

1. Introducción

1.1. Sueño

1.1.1. *Definición*

El sueño es un proceso fisiológico que se caracteriza conductualmente por un estado de inconsciencia cíclico y reversible en el que disminuye la respuesta del organismo hacia los estímulos sensoriales; suele acompañarse de una postura característica, inmovilidad motora y ojos cerrados. A través de técnicas de registro electro-fisiológicas como la polisomnografía (PSG) se observan cambios en la actividad eléctrica cerebral que diferencian el estado de sueño del estado de vigilia. Además de las diferencias entre el sueño y la vigilia, también se distinguen dos etapas con características diferentes durante el sueño: el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y el sueño No MOR (NMOR). El sueño NMOR a su vez se subdivide en tres etapas más, conocidas como N1, N2 y N3 (Kryger, Thomas & Dement, 2017).

La PSG es una técnica de registro electrofisiológico que utiliza electroencefalografía (EEG), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG), electrocardiograma (EKG) y el registro de otras variables fisiológicas como la respiración y la oxigenación. Gracias a estas técnicas se detallan diferentes características fisiológicas del organismo al transitar cíclicamente por las diferentes etapas de sueño (Valencia, Pérez-Padilla, Salín-Pascual & Meza, 2009; Kryger et al., 2017; Li, Vitiello, & Gooneratne, 2018).

Los electrodos colocados sobre el cuero cabelludo del sujeto de registro captan la actividad eléctrica de grandes grupos de neuronas de la corteza cerebral, lo que da como resultado ondas o ritmos con diferente frecuencia y amplitud dependiendo de la cantidad de neuronas activas o inactivas en la región registrada; las frecuencias cerebrales se agrupan en diferentes bandas dependiendo de la cantidad de ciclos por segundo (Hz) que presentan (Cajochen & Dijk, 2003). Durante la vigilia, las ondas cerebrales que se observan corresponden a las bandas de frecuencia beta (12-30 Hz) y alfa (8-13 Hz) (Corsi-Cabrera, Guevara, Del Río-Portilla, Arce & Villanueva-Hernández, 2000). Las ondas beta se observan durante vigilia activa y tienen una amplitud baja en comparación a las ondas relacionadas con el sueño; su frecuencia y amplitud se deben a actividad desincronizada de diferentes grupos neuronales al efectuar diferentes tareas. Las ondas alfa se observan durante la vigilia relajada, principalmente con ojos cerrados y tienen predominio en zonas occipitales del cerebro; las ondas alfa participan en la coordinación y

comunicación de diferentes circuitos cerebrales (Corsi-Cabrera et al., 2000; Palva & Palva, 2007).

1.1.2. Macroestructura de sueño

La macro-estructura de sueño se refiere a los componentes generales que le dan forma al sueño y se califican de forma visual a través de reglas establecidas por consensos de expertos. A través de la calificación visual se determinan las diferentes etapas de sueño que se describirán a continuación. Además dentro del estudio polisomnográfico se calculan otras variables que suelen utilizarse para determinar la cantidad y calidad del sueño, así como identificar alteraciones al dormir (Weiner & Dang-Vu, 2016).

1.1.2.1. Fase N1 de sueño

La etapa N1 de sueño es la primera en aparecer al transitar de la vigilia al sueño. Las ondas alfa relacionadas con la vigilia con ojos cerrados comienza a desaparecer y son reemplazadas por frecuencias dentro de la banda theta (3.5-7.5 Hz) (Armitage, 1995; Iber, Ancoli-Israel, Chesson & Quan, 2007). En esta etapa se observan ondas agudas con amplitud que sobresale de la actividad de fondo en regiones centrales del cerebro conocidas como ondas agudas del vertex (Louis & Frey, 2016). Junto con los cambios eléctricos cerebrales, la fase N1 se acompaña de una disminución paulatina de tono muscular y un enlentecimiento de los movimientos oculares, que en vigilia suelen ser rápidos y sacádicos. Esta fase de sueño es la de menor duración, siendo considerada como una fase de transición de vigilia a sueño. Esta fase de sueño abarca alrededor del 10% del tiempo total de sueño (Kryger et al., 2017; Li, Vitiello, & Gooneratne, 2018; Berry et al., 2017).

1.1.2.2. Fase N2 de sueño

La fase N2 de sueño suele seguir a la fase N1 y su principal diferenciador es la aparición de dos grafo-elementos que sobresalen de la actividad de fondo que continúa primordialmente dentro de la banda de frecuencia theta, estos elementos son los husos de sueño (HS) y los complejos k (CK) (Iber et al., 2007; Andrillon et al., 2011) los cuales se describirán más adelante. Durante esta etapa de sueño los movimientos oculares se vuelven aún más lentos y el tono muscular continúa disminuyendo. Esta es la fase de mayor duración, llegando a abarcar el 50% del sueño registrado (Kryger et al., 2017; Li, Vitiello, & Gooneratne, 2018).

1.1.2.3. *Fase N3 de sueño*

Después de la fase N2, continúa la fase N3 que se caracteriza por la presencia de ondas dentro de la banda Delta (<3.5Hz), las cuales son las frecuencias más lentas y de mayor amplitud que se observan en el EEG de una persona dormida. Esta fase es donde se presenta el sueño más profundo y reparador de la noche, y es acompañada de tono muscular aún más disminuido que en las fases mencionadas con anterioridad. Esta fase de sueño suele abarcar 20% del tiempo total de sueño (Iber et al., 2007; Kryger et al., 2017; Li, Vitiello, & Gooneratne, 2018).

1.1.2.4. *Sueño de Movimientos Oculares Rápidos*

El sueño MOR suele comenzar alrededor de 90 minutos después de que se inicia el sueño una vez que se transitó por las etapas de sueño NMOR mencionadas anteriormente. Esta etapa de sueño se distingue por la presencia de actividad eléctrica cerebral mixta semejante a la observada en vigilia, además aparecen ondas denominadas “dientes de sierra” en zonas frontales que van de los 2 a los 5 Hz (Takahara, Kanayama & Hori, 2009). En el sueño MOR se presentan movimientos oculares rápidos (MORs) y sacádicos que suelen aparecer en ráfagas; así mismo se presenta atonía muscular en el EMG. Esta fase de sueño se relaciona a ensoñaciones, las cuales suelen ser experiencias visuales y auditivas con componentes narrativos bizarros. Esta fase de sueño abarca alrededor de 20% del tiempo total de sueño (Kryger et al., 2017; Li, Vitiello, & Gooneratne, 2018).

Las fases de sueño se repiten durante una noche normal en ciclos que duran aproximadamente 90 minutos. Los ciclos van sufriendo algunos cambios a lo largo de la noche ya que durante la primera mitad se observa un predominio de la fase N3 en relación a la fase MOR, mientras que en la segunda mitad la fase MOR aumenta y la fase N3 disminuye. Las fases N1 y N2 suelen mantener sus mismas condiciones y duraciones (Berry et al., 2017).

Así mismo, las características de las fases de sueño van cambiando conforme avanza la edad. Desde el nacimiento y en la infancia la fase N3 de sueño es de mayor duración y al transitar por la adolescencia comienza a disminuir paulatinamente. El sueño MOR tiene mayor duración en recién nacidos y también comienza a disminuir paulatinamente. En infantes los ciclos son de menor duración (60 minutos) y la latencia a sueño MOR (Tiempo

que transcurre entre el inicio del sueño y el primer episodio de sueño MOR) tiende a aumentar ya que aparece después de 2 o 3 ciclos de sueño NMOR (Shakankiry, 2011).

1.1.2.5. *Otras variables de la macroestructura de sueño*

En un estudio de sueño rutinario se calculan diferentes variables que indican diversas características de sueño como continuidad, duración y porcentaje en cada fase de sueño. A continuación se resume cada una de las variables más utilizadas:

-Tiempo total de sueño. Número de horas de estudio en la que el paciente permaneció dormido. El tiempo total de sueño varía dependiendo de la persona, sin embargo en promedio se considera adecuado un tiempo total de sueño de 7 a 8 horas (Boulos et al, 2019).

- Latencia de sueño. Tiempo que pasa entre las luces apagadas al inicio del estudio y la primera época marcada como sueño. Latencia de sueño de 20 minutos es lo considerado adecuado en personas sanas; latencia de sueño menor a 8 minutos se considera somnolencia excesiva y latencia de sueño mayor a 20 minutos puede relacionarse con diferentes trastornos de sueño como insomnio o movimiento periódico de extremidades (Boulos et al., 2019).

-Porcentaje en cada una de las fases. Porcentaje del tiempo total de sueño en la que el paciente o participante pasa en N1, N2, N3 y MOR. Diferentes trastornos de sueño pueden provocar alteraciones en los porcentajes de cada fase, así como el desarrollo típico de las personas.

- Eficiencia de sueño. Relación entre el tiempo total de sueño y el tiempo total en cama. Se representa como un porcentaje y se calcula como: tiempo total de sueño / tiempo total de cama X 100. Se considera una eficiencia de sueño adecuada a 85%-95% (Boulos et al., 2019).

- Tiempo de vigilia después del inicio de sueño. WASO por sus siglas en inglés (Wakefulness After Sleep Onset). Se calcula como el tiempo total de vigilia que se presenta en el estudio polisomnográfico una vez que el paciente comenzó a dormir. Esta medición indica continuidad de sueño y capacidad del organismo para volver a iniciar el sueño.

-Latencia a sueño MOR. Tiempo que pasa entre la primera época calificada como sueño y la primera época calificada como sueño MOR. En adultos sanos suele aparecer alrededor

de 90 minutos. Puede variar si se presentan trastornos de sueño como la narcolepsia, en la que la persona presenta latencias de sueño menores a 20 minutos (Boulos et al., 2019). La latencia a sueño MOR, además, se modifica conforme avanza la edad; en edades tempranas la latencia a sueño MOR suele ser mayor, inclusive de 120 minutos o más, conforme avanza la edad la latencia a sueño disminuye hasta llegar a la cantidad estándar de 90 minutos (Robert et al., 2006).

1.1.3. Micro-Estructura de sueño

A los elementos individuales que caracterizan a las diferentes fases de sueño y que se observan en el EEG al realizarse la PSG se le conoce como micro-estructura; algunos ejemplos de elementos que componen a la micro-estructura de sueño son las ondas agudas del vertex, los HS, los CK, los micro-alertamientos, los MORs, las ondas en diente de sierra y la potencia y densidad de las diferentes bandas de frecuencia observadas. Todos estos elementos tienen funciones importantes relacionadas con la estabilidad del sueño y con diferentes procesos cognoscitivos (Weiner & Dang-Vu, 2016).

1.1.3.1. Husos de sueño

1.1.3.1.1. Definición y características

Los HS son uno de los grafo-elementos que distinguen a la fase N2 del sueño NMOR y fueron inicialmente descubiertos y nombrados en la década de los 30s al realizarse los primeros estudios electroencefalográficos durante el sueño. Se describen como una serie de ondas con frecuencia de 10 a 16 Hz aproximadamente y se caracterizan por un aumento en el voltaje en la primera mitad del huso seguida por un decremento del voltaje en la segunda mitad del mismo, se observan con mayor voltaje en canales frontales, centrales y parietales dentro del EEG, sin embargo, también se pueden distinguir en el resto del cerebro. Los HS se identifican de forma visual o de forma automática a través de software de análisis cuantitativo del EEG identificando frecuencias dentro de la banda sigma, que corresponde a la de los HS (De Gennaro & Ferrera, 2003).

Los HS también se pueden observar dentro de la fase N3 aunque en menor medida. La densidad de los HS, comúnmente determinada por número de HS por minuto de sueño, varía dentro de cada ciclo de sueño por el que se transita siguiendo una forma U; al principio de los primeros ciclos de sueño se observa una gran densidad de HS, la cual disminuye en la mitad del ciclo para volver a aumentar al final. Por otro lado se observa un

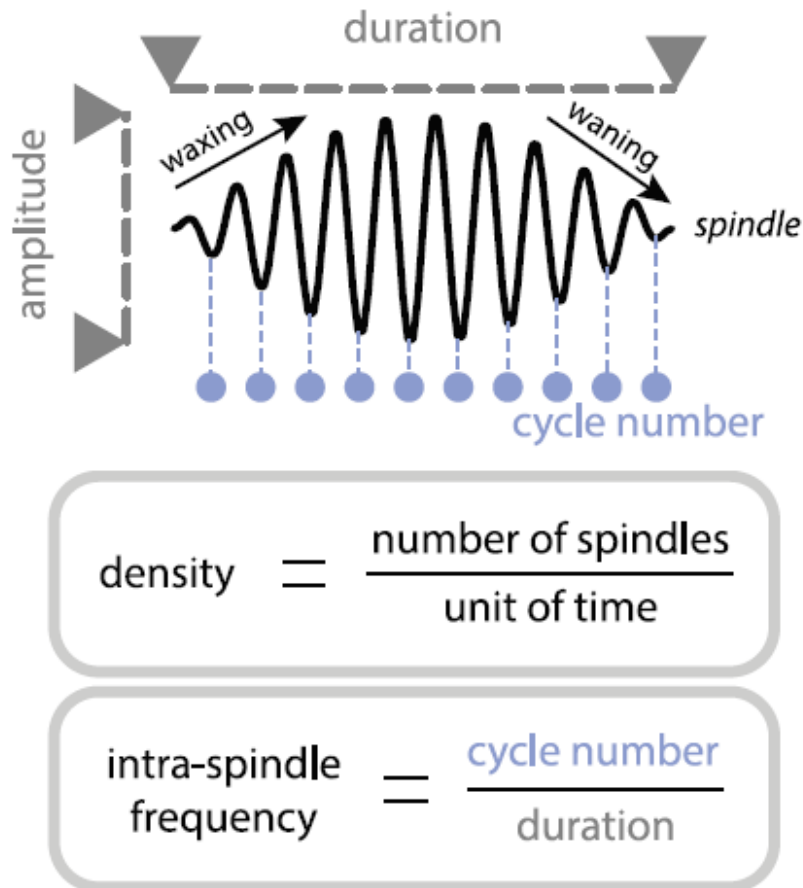
incremento de HS desde el inicio hasta el final del dormir (De Gennaro & Ferrera, 2003). Los HS suelen variar entre diferentes personas, pero se mantiene relativamente estable en una misma persona a través de diferentes noches, lo que sugiere que los HS son una característica diferenciable entre personas y poblaciones (Fernandez & Luthi, 2021).

Los HS presentan diferentes variables observables relevantes para la investigación en sueño y en funciones cognitivas:

- Densidad de HS. Se refiere a la cantidad de HS por unidad de tiempo. Esta variable indica que tantos HS se presentan a lo largo de la noche de registro PSG o EEG (Fernandez & Luthi, 2021). (Fig 1.)
- Duración de HS. Los HS en general tienen una duración de .5 a 2.5 segundos. Las diferencias en la duración de los HS pueden deberse a diferencias en la maduración de los sistemas encargados de producción y transmisión de los HS y a alteraciones dentro de estos mismos sistemas (Fernandez & Luthi, 2021). (Fig 1.)
- Amplitud de HS. Se refiere al voltaje máximo observable de los HS. Al igual que con la duración, variaciones en la amplitud de los HS indican niveles de maduración del sistema nervioso y alteraciones estructurales del mismo. En general se observa mayor amplitud en HS frontales en comparación con HS parietales (Fernandez & Luthi, 2021).(Fig 1.)
- Frecuencia intrínseca de HS. Esta variable se refiere a la cantidad de ciclos por segundo presentes dentro de cada HS. Los cambios en la frecuencia intrínseca de los HS se relaciona directamente con el nivel de maduración del sistema nervioso y con alteraciones en las estructuras que generan y propagan los HS. De forma general se observa en personas sanas una distinción en la frecuencia intrínseca de los HS en zonas frontales, donde los HS son más lentos (<13Hz), en comparación con zonas parietales, donde los HS tienden a ser más rápidos (>13Hz) (Fernandez & Luthi, 2021).(Fig 1.)

Figura 1.

Elementos principales de los husos de sueño



Nota: Tomado de "Sleep Spindles: Mechanisms and Functions" por Fernandez L. y Luthi A. 2020. *Physiol Rev.* 805-868

1.1.3.1.2. Mecanismos generadores y propagación de HS.

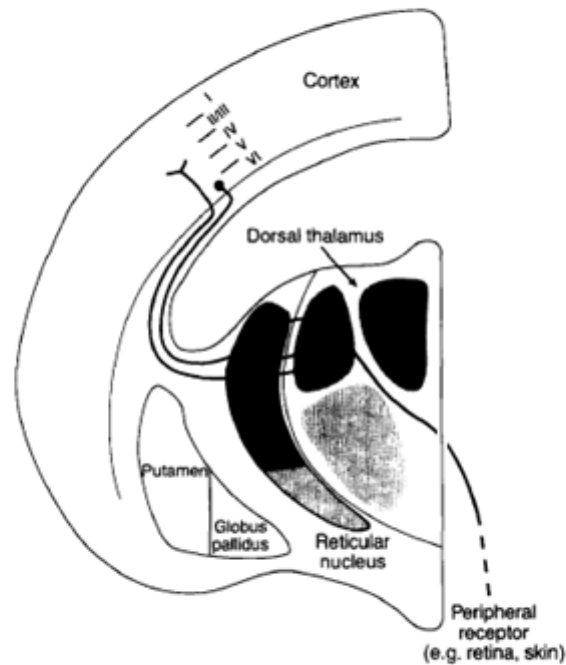
La generación de HS se encuentra en el tálamo dentro del sistema nervioso central. El tálamo es un conjunto de núcleos neuronales encargados de la comunicación y regulación de la información que llega desde los sistemas sensoriales y de alerta; a través de los diferentes núcleos del tálamo la información es enviada a zonas específicas de la corteza cerebral encargadas de procesar los diferentes tipos de información recibida. Esto se realiza a través de un sistema de comunicación denominado Tálamo-Cortical (TC) (Mitrofanis & Guillery, 1993; De Gennaro & Ferrera, 2003; Andrillon et al., 2011).

Dentro del tálamo se encuentran los núcleos reticulares del tálamo, los cuales se extienden alrededor de los diferentes núcleos talámicos y regulan su actividad y la forma

en la que transmiten la información a la corteza cerebral a través del TC. Las neuronas de los núcleos reticulares tienen la característica de poder disparar ráfagas de potenciales de acción cuando se encuentran hiperpolarizadas, lo cual ocurre cuando dejan de recibir información excitatoria de los sistemas sensoriales y de alerta del organismo, cuando los principales sistemas se encuentran activamente inhibidos por los centros neuronales hipotalámicos que se encargan de la regulación del sueño. Las neuronas de los núcleos reticulares, al disparar en ráfagas, inhiben a través del neurotransmisor GABA a los núcleos talámicos a los que mandan sus axones, lo que produce que estos núcleos se hiperpolaricen, también en forma de ráfagas. Estos núcleos, que también presentan la característica de producir potenciales de acción al estar hiperpolarizados, mandan ráfagas excitatorias glutamatérgicas a la corteza cerebral lo que produce la aparición de HS en la corteza. Dentro de la corteza los HS se propagan a través de las diferentes capas de neuronas piramidales y es así como se pueden observar a través de los electrodos de superficie colocados en la polisomnografía. Para observar HS sincrónicos a lo largo del cerebro se requiere, no solo de núcleos reticulares funcionales, sino también de circuitos talamo-corticales y cortico-talámicos funcionales (Mitrofanis & Guillery, 1993; De Gennaro & Ferrera, 2003; Andrillon et al., 2011). (Fig 2).

Figura 2

Núcleos Reticulares del tálamo y sus conexiones con el resto del tálamo y la corteza cerebral



Nota: Tomado de "New views of the Thalamic reticular nucleus in the adult and the developing brain" por Mitrofanis J. & Guillery RW. 1993. TINS 16

1.1.3.1.3. Características poblacionales

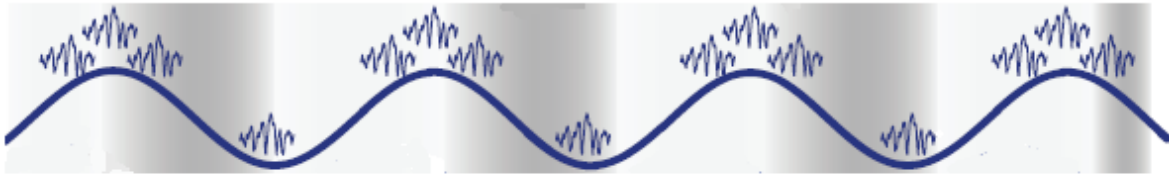
La media poblacional en adultos de densidad de HS es de 1.88 ± 1 HS por minuto de sueño en N2 (Purcell et al., 2017), mientras que otros los sitúan en una media de densidad de 2.3 ± 2 HS por minuto de sueño en NMOR (Fernandez & Luthi, 2021). La media poblacional de la frecuencia intrínseca de HS se encuentra en 13.3 ± 1 Hz. La duración promedio de HS en la población adulta se encuentra en $.75 \pm .27$ segundos mientras que la amplitud promedio de HS es de $27 \pm 11 \mu V$. Todas estas mediciones fueron realizadas en adultos sanos con edades entre 18 y 70 años tomando en cuenta las fases N2 y N3 del sueño NMOR (Nicolas et al., 2001).

Los HS suelen aparecer en cúmulos; esto significa que a lo largo de un registro de sueño los HS se aglomeran en algunas épocas de sueño NMOR mientras que en otras épocas aparecen de forma aislada o están ausentes. Se sugiere que la aparición de cúmulos de

HS sigue una frecuencia de .02Hz. En investigación básica en modelos con ratones se observó que al momento de presentarse las acumulaciones de HS es más difícil despertar al ratón, confirmando una de las funciones más sobresalientes de los HS: la protección y estabilidad del sueño (Lecci et al., 2017) (Fig 3).

Figura 3

Cambios oscilatorios en la acumulación de husos de sueño a lo largo del tiempo



Nota: Tomado de "Sleep spindles: Mechanisms and Functions" por Fernandez L. & Luthi A. 2020. *Physiol Rev* 805-868.

Los HS cambian su densidad dependiendo de la etapa de sueño en la que se encuentra la persona. Durante la fase N2 de sueño su densidad es de 2 a 8 HS por minuto mientras que en N3 es de 1 a 6 HS por minuto. Se observa, además, una relación directa entre la aparición de HS y oscilaciones lentas (Lecci et al., 2017).

La densidad, amplitud y duración de los HS aumenta justo antes de la transición de sueño NMOR a sueño MOR y a vigilia, lo que está relacionado con el paso de sueño de ondas lentas a estados de consciencia con ondas más rápidas (theta, beta y alfa). Por otro lado, se observa que en personas con privación aguda de sueño la densidad de HS disminuye mientras que la cantidad de ondas lentas aumenta, teóricamente este fenómeno puede significar prioridad en la función de la restauración que produce el sueño NMOR en sacrificio a la reactividad y a los procesos cognoscitivos relacionados con los HS (Lecci et al., 2017).

Existen diferencias en las características de los HS dependiendo de la localización topográfica; en adultos se observan HS de menor frecuencia (<13Hz) en zonas frontales del cerebro, mientras que se observan HS de mayor frecuencia (>13Hz) en áreas parietales del cerebro, varios estudios proponen generadores y circuitos corticales que procesan la información talámica de forma independiente para las diferentes frecuencias observadas. Estos estudios proponen que los HS frontales surgen en la corteza prefrontal

al recibir información tálamo-cortical y transmiten la información al resto del lóbulo frontal; mientras que una zona cerebral denominada precuña en el lóbulo parietal se encarga de generar HS rápidos en la corteza parietal al recibir también información proveniente del tálamo; los HS rápidos presentan mayor densidad en la fase de sueño N2 en comparación a N3, mientras que los HS lentos tienden a permanecer estables durante todo el sueño NMOR (De Gennaro & Ferrera, 2003; Mölle, Bergmann, Marshall & Born, 2011; Cox, Schapiro, Manoach & Stickgold, 2017; Hahn et al., 2018). Además se observa que los HS tienen mayor amplitud en regiones frontales que en regiones parietales (Purcell et al., 2017).

1.1.3.1.4. Ontogenia de los HS

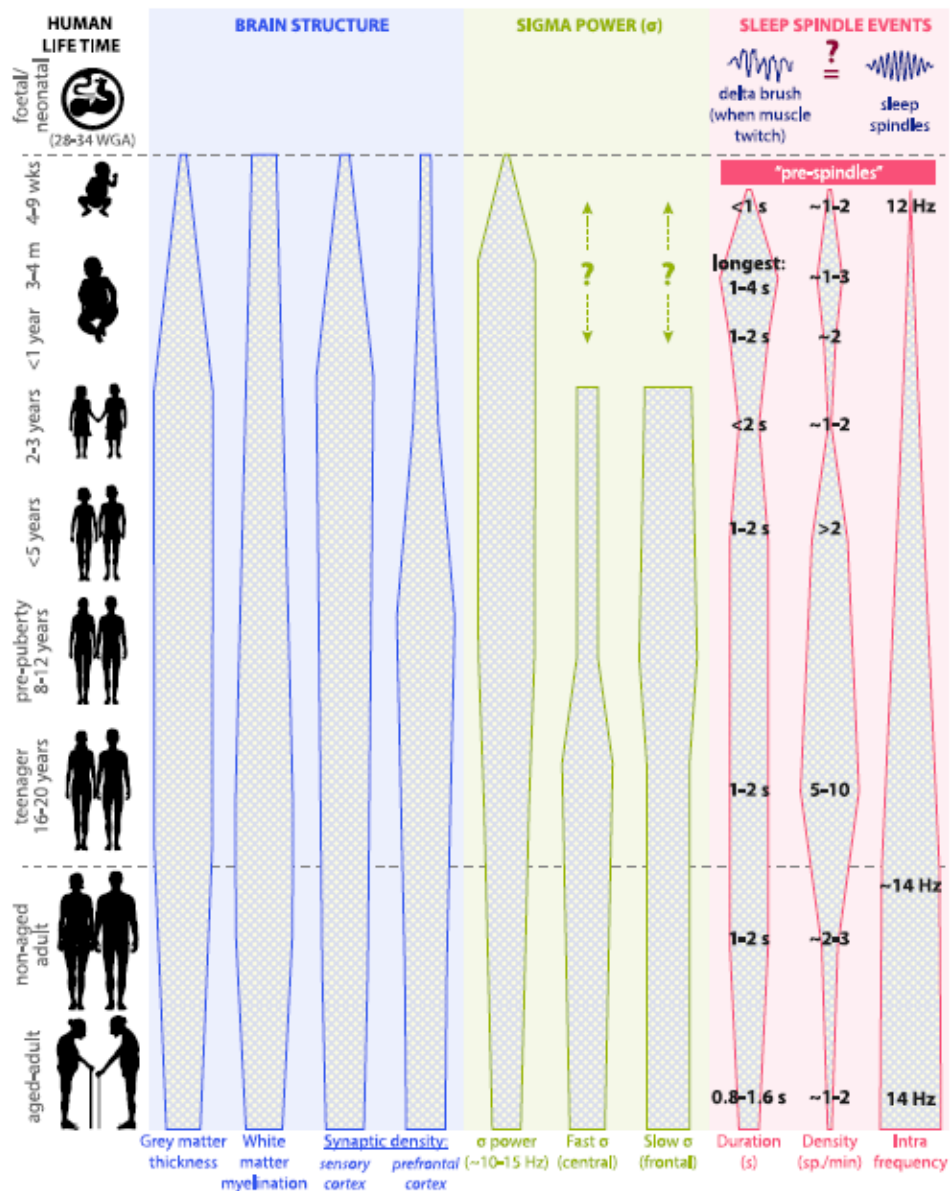
Los HS cambian a lo largo del ciclo de vida, a medida que aumenta la maduración cerebral y el desarrollo de los mecanismos reguladores talamo-corticales. En neonatos y recién nacidos se observa actividad semejante a HS denominados pre-HS, sin embargo aparece en forma de trenes más largos y frecuencia más elevada (12-20Hz). Esta actividad se relaciona con el desarrollo neuronal intenso que caracteriza a esta etapa de la maduración y la formación de conexiones tálamo-corticales (Louis, Zhang, Revol, Debilly & Challamel, 1992).

Los HS con las características típicas mencionadas anteriormente comienzan a distinguirse visualmente en el EEG de recién nacidos entre los 1.5 a los 3 meses de edad. A partir de los 3 meses de edad la densidad de HS comienza a aumentar junto con la maduración de los sistemas de generación e integración talámico-corticales. Hasta antes de los 6-9 meses de edad los HS se observan de forma unilateral, a partir de esta edad se observa mayor sincronización interhemisférica (Louis, Zhang, Revol, Debilly & Challamel, 1992) Durante la infancia y el paso a la adolescencia los HS comienzan a aumentar en densidad, amplitud y frecuencia intrínseca; al llegar a la edad adulta la densidad y la amplitud de los HS comienzan a disminuir paulatinamente, mientras que la frecuencia intrínseca continúa aumentando. Por otro lado, la duración de los HS disminuye de forma continua durante la adultez, en niños estos grafo-elementos son más largos que los detectados en adultos, siendo los 5 meses de edad, aproximadamente, el momento en el que se observan los HS más largos. Los HS lentos en áreas frontales alcanzan su pico en edades más tempranas que los HS rápidos, que tardan más en establecerse (Purcell et al., 2017). Estos cambios están relacionados a los cambios en la sinapto-génesis, la

mielinización y la apoptosis que se dan durante el desarrollo del sistema nervioso central (Scholle, Zwacka & Scholle, 2007; Hahn et al., 2018) (Fig 4).

Figura 4

Cambios en las principales características de los husos de sueño conforme avanza la edad



Nota: Tomada de "Sleep Spindles: Mechanisms and Functions" por Fernandez L. & Luthi A. 2020. *Physiol Rev* 100.

1.1.3.1.5. *Funciones de los HS*

- Protección y estabilización de sueño

Una de las primeras funciones con las que se relacionan los HS es la protección, estabilidad y continuidad de sueño al modular la información sensorial que recibe el sistema nervioso. Yamadori (1971) fue uno de los primeros investigadores en demostrar que la estimulación auditiva a través de tonos no produce despertares en la persona dormida cuando se administra de forma contingente a la aparición de HS, lo que comenzó a generar la hipótesis sobre la función protectora de sueño de este elemento.

Elton et al. (1997) replicaron el estudio de Yamadori, pero con herramientas tecnológicas más avanzadas; estos investigadores también utilizaron tonos auditivos mientras el paciente dormía, sin embargo en lugar de observar si el paciente despertaba con la presencia del tono, observaron la aparición de potenciales evocados relacionados con el procesamiento de información sensorial observados en el EEG del sujeto de estudio. Se observó que durante la fase N2 de sueño, la presencia de los HS provocó atenuación del potencial evocado relacionado al tono auditivo en comparación a cuando el tono se presentó en vigilia y en fase N1 de sueño.

Existe una relación entre la densidad de HS y la presencia de trastornos de sueño dentro de la categoría de las hipersomnias centrales, los cuales son un grupo de padecimientos caracterizados por aumento en la somnolencia diurna y el tiempo total de sueño. En un estudio se encontró que las personas con Narcolepsia e Hipersomnia idiopática se encontró una mayor densidad de HS en comparación a participantes sin la presencia de trastornos de sueño; además se encontró una correlación entre la presencia de hipersomnia y una densidad de HS mayor a 7.5 HS por minuto de sueño. La acumulación de HS que se acompañan con dificultad para despertar de forma adecuada ocurrió principalmente al principio y al final de la noche, lo que corresponde con la forma "U" con la que suelen aparecer los HS a lo largo de la noche (Bové, Culebras, Moore & Westlake, 1994).

Ueda y sus colaboradores (2001) descubrieron una relación entre los HS y el incremento en las ondas delta características de la fase N3 de sueño. Observaron que existe una correlación positiva entre la densidad de HS y el incremento en potencia y cantidad de ondas lentas; estos resultados sugieren que los HS promueven el sueño profundo y mantienen la continuidad del sueño al provocar desaferentización cortical.

Dang-Vu y sus colaboradores (2010) encontraron que personas que presentan mayor densidad de HS en una noche sin estimulación sensorial externa, tienden a presentar menos despertares y menos fragmentación en un registro la noche subsecuente, cuando se les presentan estímulos auditivos aleatoriamente a lo largo de su sueño; mientras que los participantes que presentaron menor densidad de HS tuvieron mayor cantidad de alertamientos durante la noche ruidosa. Estos investigadores concluyen que los HS funcionan como una compuerta sensorial que no permite la entrada de estimulación no relevante a la corteza cerebral, ya que es en el tálamo donde se realiza el relevo de información de los sistemas sensoriales a los centros de procesamiento corticales.

La investigación básica también es relevante para identificar el rol de los HS en la estabilidad y modulación del dormir. Ratones con modificaciones genéticas en los que se reduce la densidad de HS a través de alteraciones en las oscilaciones tálamo-corticales, generan un gran número de alteraciones en sus patrones de sueño NMOR como disminución de la cantidad de sueño de ondas delta y presencia de despertares más frecuentes y prolongados, lo que en general produce un sueño inestable y de baja calidad (Lee, Kim & Shin, 2004; Anderson, Mochizuki & Tonegawa, 2005).

Kim y sus colaboradores (2012) lograron producir HS “artificiales” en ratones utilizando foto-estimulación que produce disparos rítmicos en los núcleos reticulares del tálamo semejantes a los HS “naturales”. Al utilizar esta técnica y aumentar la densidad de HS se observó un incremento en la duración total del sueño NMOR en los ratones y una reducción en la cantidad de despertares; además se observó mayor cantidad de transiciones de NMOR a MOR, lo que podría demostrar una relación entre HS y transición a sueño MOR. Con este procedimiento se puede establecer una relación causal entre la cantidad de HS y la estabilidad del sueño, lo que sustenta aún más la función moduladora y protectora que se le atribuye a este grafo-elemento.

- Procesos cognoscitivos

El sueño en general está relacionado con procesos cognoscitivos como consolidación de la memoria y desempeño cognoscitivo en niños y adultos, por lo que diferentes investigaciones tratan de analizar el papel que juegan diferentes aspectos del sueño en estos procesos. Los primeros estudios se centraron en la relación entre el sueño MOR y el sueño delta como principales promotores de la consolidación de la memoria, sin

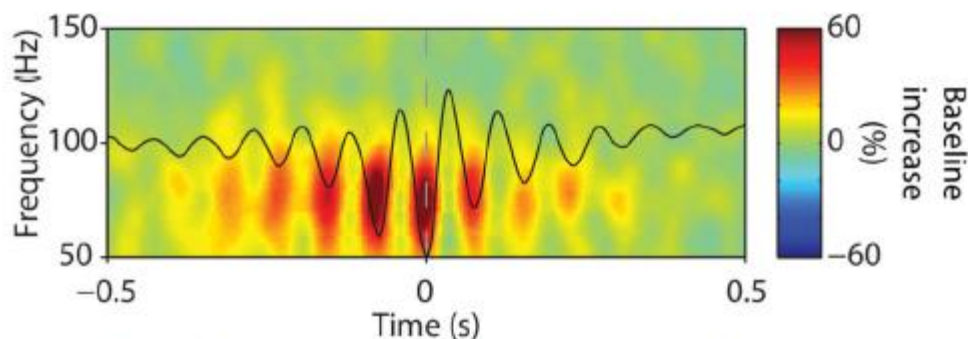
embargo diferentes estudios comenzaron a enfocarse en el papel de la fase N2 de sueño y en particular de los HS en diferentes tipos de memoria (Kryger et al., 2017).

Para que se consolide la memoria a largo plazo es necesario que un rastro de memoria sea codificado y, a través de diferentes procesos, sea almacenado en diferentes zonas de la corteza cerebral para su futuro recuerdo. El sueño NMOR tiene una doble participación en este proceso: no solamente reduce la interferencia al disminuir la interacción del sistema nervioso central con el ambiente, sino que también presenta una participación activa en la consolidación de la memoria (Hennies et al., 2016).

Diferentes estudios de neuroimagen muestran que durante el sueño NMOR se reactivan patrones de actividad neuronal que se aprendieron durante la vigilia. El hipocampo, una estructura neuronal situada en el lóbulo temporal y que es parte fundamental para la producción de memoria declarativa a largo plazo, presenta un cambio de actividad eléctrica durante el sueño NMOR: las neuronas de diferentes zonas de esta estructura presentan una actividad de alta frecuencia (80Hz) denominada "riple" que se relaciona con el procesamiento de información de vigilia y su almacenaje en corteza cerebral. Los ripples observados en hipocampo coinciden temporalmente con la aparición de HS y de oscilaciones lentas, lo que aparentemente es producido por una interacción activa entre tálamo-corteza-hipocampo. Estos diferentes estudios hipotetizan que la consolidación de la memoria durante el sueño depende de repetición de memorias codificadas en el hipocampo que se transfieren a redes neocorticales para ser almacenadas a largo plazo (Clemens et al., 2007; Staresina et al., 2015; Latchoumane, Ngo, Born & Shin, 2017) (Fig 5).

Figura 5

Aumenta en la potencia de la frecuencia de Ripples dentro de los husos de sueño



Nota: Tomado de "Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep" por Staresina et al. 2015. Nat Neurosci 18

Los HS, además, promueven entrada masiva de Calcio en las neuronas piramidales debido a la repetición rápida de potenciales de acción que los caracterizan. La entrada de calcio se relaciona, entre otras cosas, con plasticidad cerebral, la cual es fundamental para que se almacene la información a largo plazo (Staresina et al., 2015).

En uno de los primeros experimentos se analizaron las principales variables de los HS antes y después de una tarea de aprendizaje motor secuencial en donde los participantes tenían que memorizar secuencias de movimientos de dedos; después del proceso de aprendizaje se realizó un estudio PSG para compararlo con un estudio previamente realizado y se encontró un aumento significativo en la densidad y duración de HS en la noche posterior a la tarea (Morin et al., 2008).

Los HS también se relacionan con el aprendizaje y memorización declarativa. De forma semejante a estudios anteriores Schabus y colaboradores (2004) aplicaron una tarea antes y después de una noche de sueño con registro PSG, en este caso la tarea consistió en el aprendizaje de pares de palabras; se observó una correlación positiva significativa entre el aumento en la densidad de HS y el número de palabras aprendidas analizadas después de la noche de registro.

Los HS también tienen relación con la incorporación de memorias recientemente aprendidas al léxico pre-existente de la persona. Este tipo de tareas producen un cambio de procesamiento de información del hipocampo a la corteza cerebral, lo que involucra un proceso cognoscitivo más complejo que el simple aprendizaje y recuerdo de una lista de palabras nuevas. La densidad de HS aumentan al realizarse este tipo de tareas de forma semejante a como lo hacen con las tareas mencionadas previamente; los investigadores hipotetizaron que los HS pueden estar involucrados en la comunicación entre neuronas hipocampales y corticales necesaria para agregar palabras nuevas al léxico general de la persona (Tamminen, Payne, Stickgold, Wamsley, & Gaskell, 2010).

Estudiando el desempeño cognoscitivo a través de diferentes tareas realizadas por niños sanos se encontró una correlación entre los HS y el coeficiente intelectual medido con pruebas que determinan el IQ general y en diferentes categorías. Se encontró una correlación negativa entre la frecuencia intrínseca de los HS y el IQ general en niños, esto quiere decir que mientras menor fue la frecuencia de los HS en general, mayor fue el puntaje en la prueba de coeficiente intelectual; este resultado integra procesos cognitivos como memoria de trabajo y IQ fluido, que se refiere a la capacidad no verbal de resolver

problemas sin la necesidad de tener que adquirir conocimiento previo. Este estudio, junto con otros que demuestran que los HS provocan modificaciones sinápticas estructurales, confirman que los HS juegan un papel importante en la plasticidad cerebral y en el desempeño intelectual de los individuos desde la infancia (Rosanova & Ulrich, 2005; Geiger et al., 2011)

Estudios recientes comienzan a estudiar la relación entre los HS y los procesos cognoscitivos, pero analizando por separado los HS lentos (<13Hz) y los HS rápidos (>13Hz). En uno de los primeros estudios diseñados para detectar funciones diferentes entre ambos tipos de HS se midieron los parámetros de los HS después de una tarea que consistía en dibujar una estrella a través de un espejo, la cual es una tarea procedimental que requiere práctica y aprendizaje para mejorar el desempeño. Los HS rápidos, después de realizarse la tarea, presentan un aumento en la densidad, amplitud y duración si se comparan con una noche de sueño que no es contingente a la tarea de aprendizaje. En contraste, los HS lentos no sufrieron ningún cambio después del aprendizaje de este tipo de tareas (Tamaki, Matsuoka, Nittono & Hori, 2008).

En contraste con el estudio anterior, Schmidt y sus colaboradores (2006) utilizaron un protocolo clásico relacionado con memoria declarativa que consistió en memorización de pares de palabras, en donde se memorizan las palabras y tiempo después se recuerda la segunda palabra del par al presentarse la primera palabra. Al analizarse el sueño después de la realización de esta tarea se observó un aumento en la densidad de HS lentos principalmente en zonas frontales del hemisferio izquierdo del cerebro mientras que no se observaron cambios en los HS rápidos

En un estudio semejante en el cual se estudiaron varias áreas neuropsicológicas en niños sanos a través de diferentes pruebas, Chatburn y sus colaboradores (2013) encontraron con los HS rápidos pueden estar relacionados con las habilidades sensorio-motoras y procedimentales, así como en la memoria narrativa. Así mismo observaron una relación entre los HS lentos y tareas relacionadas con funciones ejecutivas como planeación y memoria de trabajo, funciones relacionadas principalmente con actividad de los lóbulos pre-frontales, en donde se presentan los HS menores a 13 Hz.

En un estudio más reciente se observó que utilizar pistas auditivas durante el sueño después de realizar un proceso de aprendizaje de una tarea de memoria declarativa (pares de palabras) produce una mejoría en el desempeño de la tarea al día siguiente ya

que produce un aumento en la densidad de HS rápidos en el lóbulo izquierdo del cerebro de los participantes. Se hipotetiza que la relación entre los HS y la consolidación de la memoria puede ser resultado de una entrada masiva de calcio en las dendritas de neuronas piramidales que a su vez producen cambios estructurales relacionados con plasticidad cerebral (Cairney, Guttesen, El Marj & Staresina, 2018).

1.1.3.1.6. HS en trastornos de sueño, neurológicos y psiquiátricos

Como se describió en el apartado de ontogenia de los HS, éstos son un reflejo de la maduración del sistema nervioso central y la integridad, así como la fisiología de diferentes estructuras encargadas de su producción y transmisión. Es por esto que es importante estudiar las diferentes características de los HS en poblaciones con alteraciones anatómicas y fisiológicas en el sistema nervioso central. El estudio de los HS en estas poblaciones no solo nos puede hablar de la maduración del sistema nervioso y sus alteraciones, sino también nos pueden sugerir alteraciones en las funciones atribuidas a los HS que se mencionaron anteriormente. HS inmaduros o incluso ausentes pueden provocar alteraciones en la estabilidad de sueño, así como en la consolidación y procesamiento de información en la corteza cerebral (Fernandez & Luthi, 2021).

En personas diagnosticadas con insomnio crónico se encontró una disminución en la densidad de HS, principalmente en episodios de estrés, momento en el que el insomnio se vuelve más agudo en estos pacientes. También se observaron HS con duración promedio menor a la media poblacional. Además, se observó una correlación positiva entre la densidad de HS y la efectividad del tratamiento cognitivo conductual para el insomnio. Se hipotetiza que los pacientes insomnes con menor densidad de HS presentan mayor reactividad a la estimulación ambiental, lo que puede producir una mayor cantidad de despertares durante la noche, los cuales tienden a extenderse en las personas diagnosticadas con insomnio crónico (Dang-Vu et al., 2015).

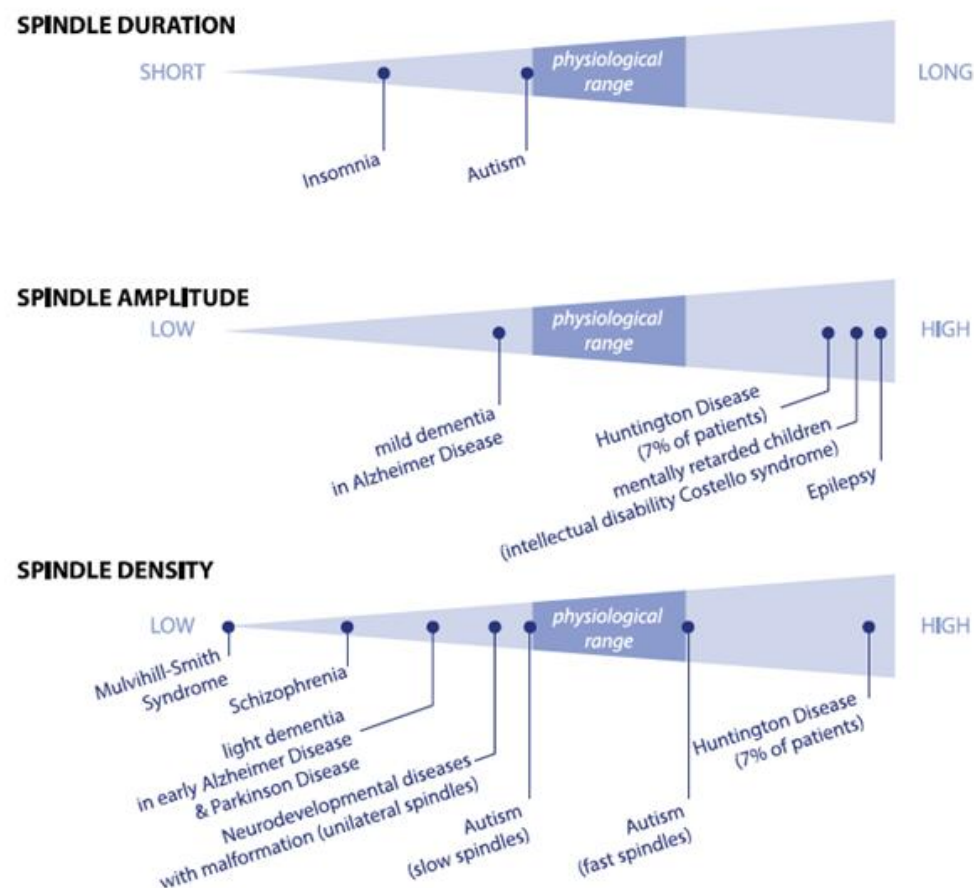
Uno de los padecimientos psiquiátricos con más estudios relacionados con HS es la esquizofrenia. La densidad de HS es significativamente menor en estos pacientes al compararse con un grupo de personas sanas. Los pacientes diagnosticados con esquizofrenia presentan alteraciones en sueño que pueden ser provocadas por inestabilidad en el sueño derivado de una cantidad reducida de HS, además presentan alteraciones en diferentes procesos cognoscitivos como aprendizaje y memoria, lo cual

también puede ser resultado de las alteraciones en la producción y presentación de los HS (Manoach & Stickgold, 2019).

Diferentes enfermedades neurológicas relacionadas con la presencia de demencia, como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson también presentan alteraciones en las principales variables de los HS; en ambos casos se observa una disminución en la densidad de HS rápidos de sueño y disminución en la amplitud promedio de los HS en general. Al igual que en esquizofrenia, las alteraciones en los HS contribuyen a alteraciones en el sueño de los pacientes durante la noche y en el procesamiento alterado de información presente en dichas enfermedades (Gorgoni et al., 2016) (Fig 6).

Figura 6

Alteraciones en las variables de husos de sueño en diferentes trastornos psiquiátricos y neurológicos



Nota: Tomado de "Sleep Spindles: Mechanisms and Functions" por Fernandez L. & Luthi A. 2020. *Physiol Rev* 100.

1.1.3.2. Complejo K

1.1.3.2.1. Definición

El CK es otro elemento de la microestructura característico del sueño NMOR, específicamente de la fase N2. El CK es un grafo-elemento observable en el EEG de la persona dormida que sobresale de la actividad de fondo y se compone de una amplia onda negativa seguida de una onda positiva, que a pesar de sobresalir del resto de la actividad, no suele superar en amplitud a la primera onda negativa; su duración suele ser de alrededor de .5 segundos. Este elemento se puede observar también durante la fase N3, sin embargo debido a la amplitud de las ondas delta es más difícil distinguirlo de la actividad de fondo. Los CK se observan principalmente en regiones frontales y centrales del cerebro y suelen aparecer cuando se presenta estimulación sensorial, sobre todo auditiva, mientras la persona se encuentra dormida, sin embargo también se presentan de forma espontánea (Manzar et al., 2016).

1.1.3.2.2. Historia y características

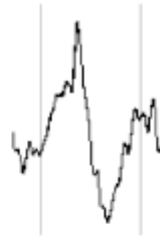
En la década de los 30s se utilizó por primera vez el término “complejo K” después de que el investigador Loomis describiera la presencia del grafo-elemento en el EEG de una persona dormida como respuesta a la estimulación auditiva. Una vez que se puso más atención a este nuevo elemento recién descrito se observó que solían aparecer de forma espontánea también. En esta época se empezaron a describir las principales características del CK; se definió que la primera onda negativa suele tener una amplitud de -50 a -100 μV mientras que la onda positiva que suele aparecer 750 milisegundos después del inicio del CK suele llegar a 100 μV . Así mismo encontraron que los CK pueden observarse en ambos hemisferios cerebrales y a lo largo de todos los lóbulos, sin embargo presenta mayor amplitud en regiones frontales y va disminuyendo en regiones posteriores (Colrain, 2005).

En los primeros estudios enfocados a evocar CK utilizando estimulación sensorial, se observó que la estimulación auditiva es la que tiende a provocar más CK, sin embargo estimulación sensorial de otros tipos (visual, táctil y olfativa), también provoca la aparición del elemento. Así mismo se encontró que mientras mayor es la intensidad del estímulo sensorial que se le presenta a la persona, mayor será la densidad (número de CK por minuto de sueño) y la amplitud de los CK. Otra observación interesante dentro de estas investigaciones fue el hecho de que los CK suelen aparecer junto a HS y alertamientos, lo

que permitió que se estableciera una relación entre estos fenómenos, sin embargo en estos primeros estudios no fue posible encontrar una relación de causalidad entre los elementos (Colrain, 2005).

Figura 7

Representación gráfica de un huso de sueño



Nota: Tomado de "The K-complex: A 7-Decade History. Colrain I. 2005. Sleep 28.

1.1.3.2.3. Ontogénesis

Los CK espontáneos se pueden identificar en el EEG de niños alrededor de los seis meses de edad. A partir de esa edad su densidad comienza a aumentar rápidamente hasta llegar a los dos años de edad, momento en el que el aumento se vuelve paulatino hasta llegar a las 12 años de edad. Como se verá más adelante, los CK están relacionados con las ondas lentas, por lo que el aumento rápido de los CK puede ser reflejo de la potencia y cantidad de ondas lentas en esta etapa del desarrollo; y su aparición a los seis meses debe ser reflejo de la maduración cerebral y la estabilización del sueño en periodos largos durante la noche en lugar de muchos periodos cortos de sueño a lo largo del día. La cantidad de CK se mantiene relativamente estable, ya que varía dependiendo de la estimulación sensorial que se pueda presentar durante la noche, hasta la edad adulta; al llegar a la tercera edad los CK comienzan a disminuir de la mano con la disminución de la cantidad de sueño de ondas lentas (Metcalf, Mondale & Butler, 1971).

1.1.3.2.4. *Mecanismos generadores*

Estudios utilizando diferentes técnicas electroencefalográficas y con resonancia magnética ubican la generación de los CK en la corteza cerebral. En particular se observó que la corteza frontal es donde se observan primero los CKs, además de que es en esta zona donde presentan mayor amplitud, por lo que se propuso esta zona del cerebro como principal generador del elemento; por otro lado se observó que en regiones temporales y occipitales los CK suelen tener baja amplitud o incluso están ausentes, por lo que su generación se relaciona principalmente con regiones frontales y parietales. Se observa además que la generación de los CK es independiente de las ondas evocadas por estimulación sensorial, las cuales suelen aparecer en regiones parietales, por lo que los CK no son resultado directo de la activación de circuitos relacionados con la estimulación sensorial, sino que son elementos independientes asociados al sueño en donde se involucra la sincronización de áreas cerebrales frontales. Por otro lado, en estudios con animales en los que se aísla la corteza cerebral de los núcleos del tálamo se continúan observando CK, por lo que se descartó que la generación de los CK ocurriera en el tálamo, como sí ocurre en los HS; las células gliales, a su vez, juegan un papel importante en la transición entre la onda negativa (relacionada con excitación de grandes grupos de neuronas) y la onda positiva (hiperpolarización producida como respuesta a la excitación neuronal) (Amzica & Massimini, 2002; Amzica & Steriade, 2002; Colrain, 2005; Wennber, 2009).

1.1.3.2.5. *Función*

Como se mencionó anteriormente, los CK suelen aparecer junto con HS y ondas lentas; así mismo tienden a aparecer cuando existe estimulación sensorial, por lo que diferentes investigadores han relacionado a los CK con una función protectora y estabilizadora de sueño semejante a lo mencionado en los HS. Los CK se relacionan principalmente con la producción de ondas delta de sueño lento; se observa un incremento de CK justo antes de entrar a la fase N3 de sueño, mientras que lo mismo no ocurre en la transición a sueño MOR. También se observa que mientras más ciclos de sueño se presentan en una noche, menor es la cantidad de CK, así como de ondas lentas; utilizando sustancias que provocan aumento en ondas delta (valeriana) se observa también un incremento de CK, mientras que sustancias que disminuyen la cantidad de sueño delta (alcohol) provocan disminución de CK, así mismo se observa una disminución de CK en adultos mayores, en los cuales también disminuye la potencia y densidad de ondas delta. La densidad de los

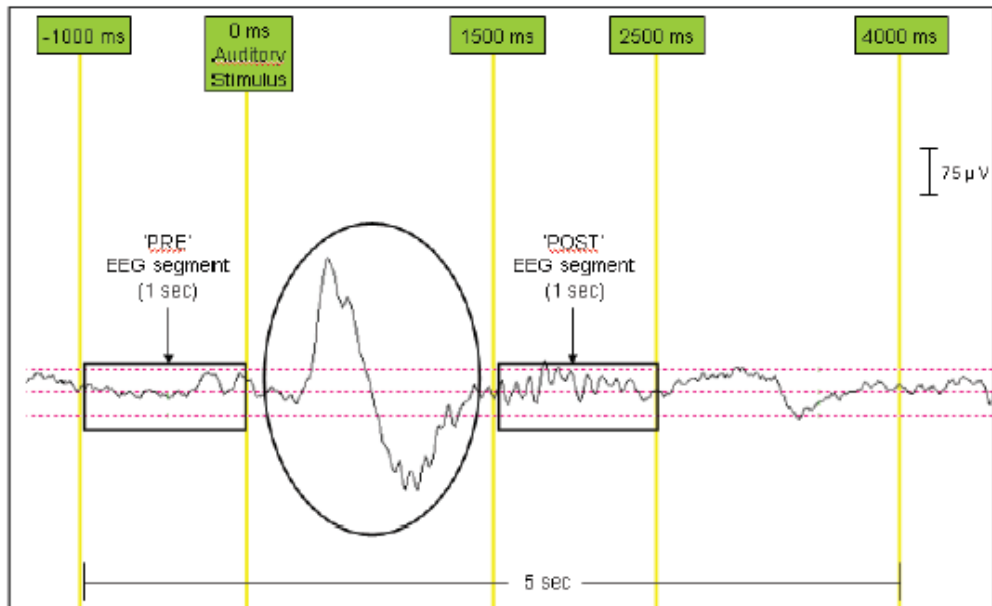
CK espontáneos y provocados aumenta después de una noche con sueño fragmentado o de poca duración. El poder de las ondas delta también aumenta de la mano con los CK (Colrain, 2005).

Como ya se estableció, los CK aparecen cuando hay estimulación sensorial y en algunos casos se observan asociados a actividad alfa y alertamientos, además la frecuencia cardiaca aumenta cuando se presentan estos elementos. A pesar de que exista evidencia de la presencia de actividad simpática y elementos relacionados con alertamiento, los CK pueden ser los responsables de que no se produzca un despertar completo y el sueño continúe a pesar de la estimulación (Colrain, 2005).

En investigaciones más recientes que sustentan la idea de los CK como protectores de sueño se observó que al utilizar estimulación auditiva para provocarlos, se observó que cuando la estimulación sensorial no provocaba un CK se podían identificar alertamientos reflejados en la presencia de ondas alfa y beta, mientras que si se presentaba un CK después de la estimulación no se presentaban los elementos relacionados con el alertamiento. Estas observaciones se presentan solo durante el sueño de ondas lentas, no se observó en fases de sueño superficiales (Bastien, Ladouceur & Campbell, 2009) (Fig 8).

Figura 8

Complejo K seguido de un huso de sueño, subsecuentemente el EEG permanece en sueño sin presentar alertamientos



Nota: Tomado de "The role of the spontaneous and evoked k-Complex in good-sleepers controls and in individuals with insomnia" Forget D et al. 2011. SLEEP 34

Utilizando software más avanzado que descompone la actividad eléctrica general en todas las ondas que lo componen se confirma la relación entre las ondas lentas y los CK provocados; después de que aparecen los CK la potencia de las ondas lentas aumenta de forma significativa. Los CK espontáneos también provocan aumento en las ondas lentas de sueño, por lo que el papel de este grafo-elemento no solo es proteger el sueño, sino también promover el sueño profundo (Forget, Morin & Bastien, 2011). Utilizando estas técnicas se observa que los CK espontáneos también aparecen en el sueño N3; el papel de los CK en esta fase de sueño puede estar relacionado con el mantenimiento de las ondas lentas de sueño que caracterizan esta fase (Manzar et al., 2016). Utilizando electrodos superficiales e intracraneales en pacientes con epilepsia se puede confirmar la relación entre los CK y la generación de ondas lentas, además se observó participación de áreas de la corteza sensorio-motora, giro frontal y corteza parietal medial en la generación de los CK (Latreille et al., 2020).

Existe evidencia de alteraciones en la densidad y morfología de los CK relacionadas con la presencia de enfermedades neurológicas. Un ejemplo de esto ocurre con la enfermedad de Alzheimer en donde se observa un decremento en la densidad de CK en áreas frontales; este decremento va de la mano con una disminución de la cantidad de ondas lentas en el sueño, lo cual confirma nuevamente la relación entre ambos elementos del sueño. Incluso se observa una relación entre la disminución de los CK y un peor desempeño en tareas cognoscitivas en estos pacientes, sin embargo, a diferencia del papel activo de los HS en estos procesos, el papel de los CK puede deberse a la promoción de sueño de ondas lentas que se ha identificado como un importante promotor de consolidación de la memoria (De Gennaro et al., 2017).

1.1.3.3. *Micro-Alertamientos*

Los micro-alertamientos se definen como un aumento en la frecuencia de la actividad eléctrica cerebral en relación a la actividad de fondo observada en el EEG de una persona dormida. Su duración debe ser mayor a tres segundos y menor a quince segundos, ya que duraciones mayores implican un cambio de fase, en lugar de un micro-alertamiento. Se pueden observar en cualquier zona del cerebro y suelen aparecer cuando existe estimulación sensorial en la persona. Los micro-alertamientos suelen acompañarse de movimientos corporales y aumentos en la frecuencia cardíaca y tono muscular. Los micro-alertamientos ocurren durante sueño NMOR y MOR, sin embargo dentro del sueño MOR se requiere un aumento de tono muscular para establecer la aparición del micro-alertamiento (Iber et al., 2007).

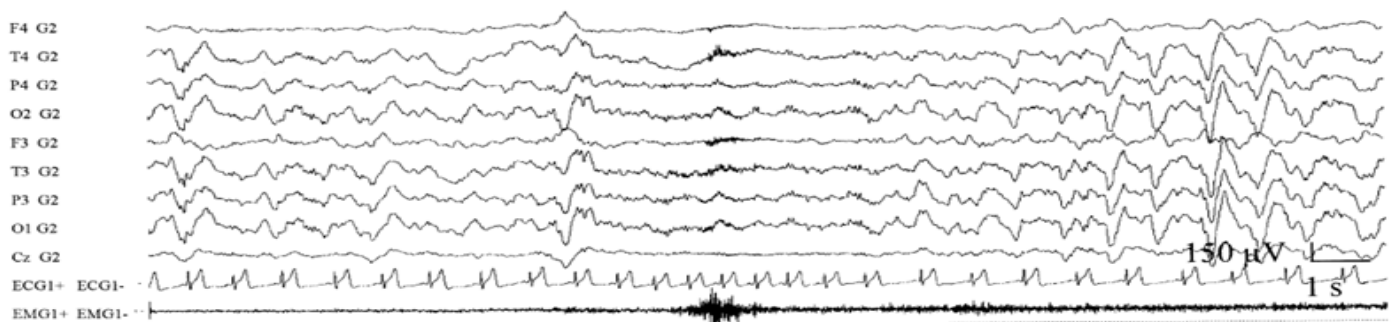
Los micro-alertamientos durante el sueño son producidos por los mismos sistemas de neuronas que producen el estado de alerta que caracteriza a la vigilia, entre estos se encuentran los núcleos de la formación reticular activadora ascendente (FRAA) en la base del encéfalo y los núcleos laterales y tuberomamilares del hipotálamo. Durante el sueño estos núcleos se encuentran activamente inhibidos por el núcleo preóptico ventro-lateral del hipotálamo (VLPO), sin embargo los sistemas de alertamiento aún pueden recibir información y responder a estimulación significativa ya sea externa o interna; cuando esta intrusión de los sistemas de vigilia en el sueño es momentánea y seguida nuevamente de actividad relacionada con sueño se habla de la presencia de un micro-alertamiento; por otro lado cuando esta activación es sostenida provoca un despertar completo (Halász, Terzano, Parrino & Bódizs, 2004).

Los micro-alertamientos están presentes en el sueño de las personas de forma cíclica, son parte de la estructura de sueño y suelen acompañarse de CK y HS, los cuales podrían ser los encargados de evitar el despertar cuando hay estimulación sensorial que provoca micro-alertamiento. Sin embargo cuando el número de micro-alertamientos aumenta, el sueño de la persona suele ser fragmentado y poco reparador debido al aumento de sueño ligero provocado por la cantidad de micro-alertamientos. Algunos trastornos de sueño como el síndrome de apnea obstructiva de sueño o el trastorno de movimiento periódico de las extremidades provocan un aumento considerable de micro-alertamientos, lo cual tiene como consecuencia la presencia de somnolencia excesiva diurna; también se han observado aumentos en micro-alertamientos en niños y adolescentes que presentan parasomnias, principalmente despertares confusos, sonambulismo y terrores nocturnos (Halász et al., 2004; Siddiqui et al., 2007; Eckert & Younes, 2014).

Una de las principales funciones que se asocian con la presencia normal y cíclica de los micro-despertares no provocados por estimulación sensorial externa es la de conservar la reversibilidad del sueño, de lo contrario el sueño sería semejante a un estado de coma. Los alertamientos garantizan que los sistemas de alertamiento aún tienen la capacidad para responder al ambiente en caso de que se presente algún peligro o alguna demanda del organismo (Halász et al, 2004) (Fig 9).

Figura 9

Representación gráfica de un alertamiento. Se observa un aumento en la frecuencia de EEG entre dos periodos de sueño



Nota: Tomado de "The nature of arousal in sleep " por Halasz P et al. 2004. J Sleep Res13

1.1.3.4. Movimientos Oculares Rápidos

Dentro del sueño MOR existen diferentes eventos fásicos que sobresalen de la actividad de fondo observada durante una polisomnografía; entre estos, los que más sobresalen son los Movimientos Oculares Rápidos (MORs). Los MORs, como su nombre lo indica, son movimientos oculares sacádicos que se observan dentro del EOG de una persona dormida, suelen aparecer en ráfagas y es una de las principales características del sueño MOR. La densidad de los MORs, que se refiere al número de movimientos rápidos por unidad de tiempo, se relaciona principalmente con consolidación de la memoria, pero además se ha utilizado como marcador de la presencia de diferentes psicopatologías (Yetton et al., 2016).

El sueño MOR se relaciona con consolidación de memoria, principalmente memoria espacial y de procedimiento. Se observa que en diferentes animales, incluyendo al humano, el sueño MOR presenta un aumento en duración y una disminución en latencia después de un proceso de aprendizaje relacionado con memoria de procedimiento, así mismo cuando se priva selectivamente de sueño MOR a los organismos se observan dificultades para ejecución de tareas previamente aprendidas. Observaciones más detalladas encuentran que después de un proceso de aprendizaje prolongado se presenta un aumento en la densidad de MORs. El aumento en la densidad de MORs suele concentrarse principalmente en los últimos periodos de sueño MOR de la noche. Además se observa que el aumento significativo en la densidad de MORs tiende a durar de 4 a 5 días después de la tarea del aprendizaje (Smith & Lapp, 1991).

Por otro lado existe evidencia de alteraciones en la densidad de MORs en pacientes psiquiátricos. En una investigación con pacientes con esquizofrenia se encontró una correlación negativa significativa entre la densidad de MORs y el puntaje en una escala que tiene como objetivo determinar el grado de severidad de los síntomas psiquiátricos del paciente; esto indica que mientras más síntomas presenta un paciente esquizofrénico, menor es la cantidad de MORs durante el sueño (Poulin, Daoust, Forest, Stip & Godbout, 2003). Estos resultados son semejantes a los encontrados al analizar HS, lo que suma importancia a la presencia de MORs, sin embargo la investigación relacionada con MORs no es tan abundante como la encontrada en relación a los elementos de la microestructura del sueño descritos anteriormente.

1.1.3.5. *Anormalidades en distintos padecimientos*

Como se mencionó en el apartado de HS, el resto de los micro-elementos descritos anteriormente se pueden alterar cuando existe algún padecimiento que afecte la anatomía y fisiología del cerebro de la persona. Principalmente se ven estas alteraciones cuando las áreas del cerebro encargadas de la producción e integración de los micro-elementos presentan modificaciones. Existen varios ejemplos de enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que disminuye la densidad, duración, amplitud y frecuencia de los micro-elementos.

Los CK presentan una disminución significativa durante la fase N2 de sueño en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Se observó una reducción de hasta 40% en la densidad de CK en comparación con participantes sanos. Así mismo se encontró una correlación negativa significativa entre la cantidad de CK y el desempeño de los participantes en tareas cognoscitivas, se observa que mientras menor es la cantidad de CK durante el sueño NMOR, mayor es el deterioro cognoscitivo presente en los pacientes (De Gennaro et al., 2017).

1.1.3.6. *Micro estructura de sueño en trastornos generalizados del desarrollo*

Los trastornos generalizados del desarrollo son un grupo de trastornos que se caracterizan por un retraso en el desarrollo de habilidades de socialización y lenguaje, dentro de esta categoría se encuentran los trastornos del espectro autista y el síndrome de down. Dentro de estas alteraciones se han descrito alteraciones en la macro y micro estructura de sueño entre las que se encuentran aumento en la latencia a sueño, disminución del tiempo total de sueño, disminución en la eficiencia de sueño y fragmentación de sueño (Kamara & Beauchaine, 2019). Estudios sobre micro-estructura de sueño en pacientes dentro del espectro autista demuestran una disminución en la densidad de HS en regiones centrales, menor densidad de HS en la fase N2 en regiones prefrontales y HS de menor duración en regiones frontales (Gruber & Wise, 2016; Tessier et al., 2015). En contraste, en otros estudios no se observan diferencias significativas en la densidad y características de los HS (Maski et al., 2015).

En los estudios mencionados anteriormente se utilizan muestras con participantes con diferentes trastornos dentro del espectro autista, los cuales tienen características anatómicas y funcionales diferentes. Esta heterogeneidad en el diagnóstico de los trastornos puede ser la razón por la que se encuentran algunas inconsistencias en los

resultados de los estudios. Es necesario estudiar cada trastorno del espectro autista de forma independiente para conocer las características de su micro-estructura de sueño y así tratar de entender la relación entre éstas y la estabilidad de su sueño, así como de sus procesos cognoscitivos. Uno de los trastornos generalizados del desarrollo menos estudiados es el síndrome de Asperger.

1.2. Síndrome de Asperger

1.2.1. Definición y características principales

El Síndrome de Asperger es uno de los trastornos generalizados del desarrollo. Se caracteriza por deficiencias en la interacción social y presencia de habilidades de comunicación inadecuadas; durante su interacción social se puede observar carencia de relaciones entre pares, como sería adecuado para el nivel de desarrollo, ausencia de búsqueda de otros para compartir logros, intereses o placer y carencia de reciprocidad social o emocional. También presentan intereses restringidos y conductas estereotipadas y repetitivas; suelen presentar rutinas rígidas, preocupación constante relacionada con su tema de interés principal y presencia de movimientos repetitivos y estereotipados. La torpeza motriz es otra característica común en los pacientes con SA; estos suelen presentar retraso leve en el desarrollo motor y coordinación. Al desarrollarse y entrar a la pubertad y adolescencia suele ser común la presencia de tics motores. El desarrollo cognitivo y lingüístico no presentan retrasos, como suele suceder en otros trastornos del espectro autista. A diferencia de otros trastornos que se encuentran dentro del espectro autista, los pacientes con SA muestran inteligencia y desarrollo del lenguaje adecuados para su desarrollo (Morrison, 2008).

La prevalencia aproximada del síndrome de Asperger es de 2 casos en cada 1000 habitantes. Se sabe, además, que es cuatro veces más común en varones que en mujeres. El síndrome de Asperger es aun más común que el autismo clásico, sin embargo incluso en la actualidad, muchas veces las características de los pacientes con Asperger se pasan por alto y no se realiza el diagnóstico adecuado o se realiza ya en la edad adulta. Se observan algunas diferencias entre los pacientes con SA masculinos y femeninos. Los hombres con el síndrome suelen presentar un peor desempeño en reconocimiento facial de emociones, así como reconocimiento de emoción en el lenguaje hablado (prosodia) en comparación a las mujeres con SA (Fernández-Jaén et al., 2007).

1.2.2. Características neurofisiológicas

En cuanto a sus características neurofisiológicas se observa un aumento significativo en las concentraciones del neurotransmisor acetilcolina, principalmente en áreas del cíngulo anterior derecho. Además se observa un aumento de dopamina en el núcleo estriado, putamen, núcleo caudado y corteza frontal. Estos cambios en las concentraciones de neurotransmisores en ciertas áreas del cerebro pueden explicar algunos de los síntomas que se observan en los pacientes, principalmente los relacionados con conductas y pensamientos obsesivos y repetitivos (Faridi & Khosrowabadi, 2017)

Por otro lado utilizando distintas técnicas de neuroimagen se observan anormalidades estructurales en diferentes áreas del encéfalo de los pacientes. El volumen de la materia gris se encuentra reducido en diferentes áreas del cerebro, entre las que se encuentran: la amígdala, giro hipocampal, lóbulos prefrontales, lóbulo frontal, giro occipital izquierdo, cerebelo derecho, corteza estriatal límbica, núcleo caudado bilateral, tálamo izquierdo, putamen, región ventromedial del lóbulo temporal y cuerpo del giro del cíngulo; estos cambios morfológicos pueden explicar los cambios en la integración de estímulos visuales e información afectiva que presentan los pacientes, principalmente involucrados en la interpretación de expresiones faciales y reconocimiento de caras. Las alteraciones en las regiones frontales pueden a su vez provocar anomalías en la supresión sensoriomotora causando a su vez dificultades relacionadas con inhibición de pensamientos repetitivos, palabras y acciones lo cual es uno de los principales síntomas presentes en SA (Faridi & Khosrowabadi, 2017; Vazquez & Del Sol, 2017).

También se observa un aumento de materia gris en la zona parietal inferior de ambos hemisferios y el giro fusiforme izquierdo; además se observa aumento de materia blanca en ganglios basales y el lóbulo parietal izquierdo, pero disminución en regiones frontales y cuerpo calloso. Además de los cambios en volumen de sustancia gris y blanca se observa una disminución en el diámetro del mesencéfalo. Los aumentos en sustancia gris y blanca pueden deberse a un mecanismo compensatorio derivado de la disminución de volumen de sustancia gris y blanca en las regiones mencionadas anteriormente (Gillberg, 1998; Faridi & Khosrowabadi, 2017; Vazquez & Del Sol, 2017).

El tamaño de la amígdala en niños con SA es mayor al de niños con desarrollo típico. Sin embargo la amígdala de los niños sanos continúa creciendo durante la pubertad y adolescencia mientras que la de los pacientes con SA deja de aumentar de tamaño.

Algunas investigaciones también han encontrado anomalías en el volumen y función del hipocampo (Vazquez & Del Sol, 2017).

Existen alteraciones en la conectividad entre diferentes regiones del encéfalo, principalmente entre el cerebelo, los lóbulos temporal y frontal y el sistema límbico. Además se observan cambios funcionales entre la conectividad de la amígdala y el giro parahipocampal (Faridi & Khosrowabadi, 2017).

1.2.3. Alteraciones cognoscitivas

Como es de esperarse, todas estas alteraciones en la morfología y fisiología del cerebro de los pacientes con SA explican sus síntomas mas sobresalientes: las dificultades sociales y de lenguaje no verbal, así como su pensamiento poco flexible y su comportamiento repetitivo. Sin embargo estos cambios también provocan cambios en sus características cognoscitivas. Utilizando diferentes pruebas psicométricas validadas se observa que los pacientes con SA presentan dificultades en identificación, y codificación de símbolos, así como aumento de tiempo de reacción al realizar las tareas. Por el contrario, se observa un mejor desempeño en tareas aritméticas, verbales y de fluidez de razonamiento. En cuanto a ritmo y prosodia del lenguaje presentan déficits en comparación a personas sanas. Entre otras alteraciones cognoscitivas encontradas en SA se encuentran habilidades sociales, funciones ejecutivas, atención sostenida y coherencia de pensamientos (Faridi & Khosrowabadi, 2017).

En estos pacientes se observa un déficit en el desempeño de tareas que involucran memoria autobiográfica, mayor tiempo para recordar con éxito memoria episódica y menor número de recuerdos específicos en comparación a controles; además presentan dificultades significativas al presentárseles tareas que involucran habilidades sociales para resolverse (Goddard, Howlin, Dritschel & Patel, 2006). Los pacientes que presentan SA tienen buen desempeño en tareas de memoria semántica relacionada a recordar pares de palabras, mientras que presentan dificultades en tareas relacionadas con memoria de trabajo. Por otro lado, no se observan diferencias significativas en el desempeño de tareas de memoria de procedimiento entre pacientes con SA y participantes controles (Margulis, 2009).

1.3. *Autismo y sueño*

1.3.1. *Macro-estructura*

Varios estudios demuestran que los pacientes con trastornos generalizados del desarrollo, incluyendo al Síndrome de Asperger, presentan alteraciones en el sueño. Utilizando cuestionarios de sueño contestados principalmente por los padres o tutores de niños diagnosticados con algún tipo de autismo se observan problemas de sueño en un 40% de pacientes diagnosticados con autismo. Entre las principales quejas reportadas por padres o tutores de niños con algún trastorno autista se encuentran problemas para iniciar y mantener el sueño, aumento de despertares nocturnos que duran más de 30 minutos, reducción de tiempo total de sueño; además, aunado a estos problemas, se presenta ansiedad relacionada con el momento de dormir y resistencia a ir a la cama. En menor prevalencia se encontró un aumento en la presencia de parasomnias, principalmente despertares confusos y sonambulismo. En algunos casos se reportó somnolencia excesiva diurna. La severidad de los problemas de sueño reportados por los padres presenta una correlación significativa con la severidad del padecimiento del niño, cuando los síntomas son más severos (autismo clásico), mayores serán los problemas de sueño, mientras que con sintomatología menos severa (autismo de alto funcionamiento y SA) menores son las quejas de los padres en relación al sueño de sus hijos. (Couturier et al., 2005; Polimeni, Richdale & Francis, 2005; Allik, Larsson & Smedje, 2006; Thenhausen, Kuss, Wiater & Schlarb, 2017).

El estudio polisomnográfico, el cual es el estándar de oro para describir los patrones de sueño, ha arrojado resultados contrastantes al aplicarse a niños y adultos con diferentes diagnósticos dentro del espectro autista. Tani et al. (2004) realizaron polisomnografías a un grupo de pacientes adultos diagnosticados con SA y lo compararon con los patrones de sueño registrados en adultos sanos; al compararse los datos no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en ningún parámetro de la macro-estructura de sueño.

Por otro lado, al realizarse polisomnografía a niños con algún trastorno autista se encontró menor tiempo en cama, disminución en el tiempo total de sueño, aumento de la latencia a sueño MOR y mayor porcentaje en fase N1. Es importante mencionar que en este estudio no se hizo diferenciación entre el tipo de autismo que presentaron los niños (Elia et al., 2000). Incluso en un estudio utilizando un cuestionario de sueño y un estudio de

PSG en una misma muestra de pacientes dentro del espectro autista se observó que a pesar de que en el cuestionario se reportan diferentes problemas de sueño similares en los mencionados en investigaciones anteriores, los resultados de la PSG no confirmaron estas alteraciones (Miano et al., 2007).

Más adelante se hicieron estudios con PSG en pacientes autistas, pero esta vez sí se distinguió entre el tipo de autismo que presentaron los participantes. En este estudio se encontró un aumento en la latencia a sueño, menor eficiencia de sueño, mayor WASO (tiempo de vigilia durante la noche una vez que ya se había comenzado a dormir). Todas estas variables presentaron diferencias significativas cuando se comparó el grupo total de pacientes con algún tipo de autismo con un grupo de personas sanas, sin embargo no se presentaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas cuando se compararon los diferentes subgrupos de pacientes autistas (autismo clásico, autismo de alto funcionamiento y SA)(Limoges, Mottron, Bolduc, Berthiaume & Goodbout, 2005).

Malow y colaboradores (2006) realizaron estudios de PSG en un grupo de niños con autismo y compararon los resultados con un grupo de niños con desarrollo típico. La diferencia de este estudio con los anteriores fue que se dividió la muestra de niños autistas en un subgrupo de niños con reportes previos de problemas de sueño referidos por sus padres y otro subgrupo de niños sin quejas de problemas de sueño. En este estudio solamente los niños autistas con problemas de sueño reportados previamente tuvieron diferencias significativas en comparación con el grupo de niños sanos. Lo que este estudio demuestra es que las diferencias en la macro-estructura de sueño en niños con autismo no está presente en todos los casos; existen niños autistas más susceptibles a presentar sueño inadecuado mientras que existen otros sin problemas de sueño y esto puede explicar las inconsistencias encontradas en estudios previos. Los investigadores hipotetizan que diferencias en los niveles de ansiedad que presenta cada niño en particular puede ser uno de los factores que producen aumentos en la latencia a sueño y disminución total de sueño en algunos niños con algún trastorno del espectro autista. Otra posible explicación que se debe de tomar en cuenta es la severidad de los síntomas, ya que como se comprobó en estudios anteriores (Elia et al., 2000; Tani et al., 2004; Limoges et al., 2005; Malow et al., 2006; Miano et al., 2007), mientras más severo sea el autismo, mayores problemas de sueño se encontrarán.

1.3.2. *Micro-estructura*

Existen pocos estudios dedicados a analizar la micro-estructura de sueño en pacientes con algún trastorno dentro del espectro autista, y de entre este reducido número de estudios la mayoría se concentran únicamente en el estudio de HS. Uno de los primeros estudios en los que se analizaron elementos de la micro-estructura en autismo de alto funcionamiento fue realizado por Lambert et al. (2013); en esta investigación se realizaron polisomnografías a un grupo de niños con diagnóstico de autismo de alto funcionamiento y se compararon los resultados con niños con desarrollo típico. No se encontraron diferencias significativas en la densidad de HS en el canal Fp1, sin embargo se encontró una disminución estadísticamente significativa en la densidad de HS (número de HS por minuto de sueño) en el canal Fp2. Además se encontró una disminución significativa en la densidad de CK (número de CK por minuto de sueño) en Fp1, Fp2, C3 y C4. No se encontraron diferencias en la densidad de MORs dentro del sueño MOR. Cabe resaltar que este estudio es el único encontrado en la literatura en donde se analizan los CK y los MORs.

Tessier y colaboradores (2015) estudiaron los HS en un grupo de niños de 10 a 12 años que contaban con diagnóstico de autismo con inteligencia típica para su nivel de desarrollo y sin reporte de problemas de sueño y lo compararon con niños sanos. Se encontró que los niños autistas presentaron una disminución de la densidad de HS (HS por minuto de sueño) en el canal Fp2 en comparación al grupo de niños sanos; además se encontró que esta disminución en la densidad de HS presentó una correlación negativa significativa con el IQ verbal, medida con pruebas neuropsicológicas. Por otro lado se encontró una duración significativamente menor en HS en el canal Fp1 en estos pacientes. El IQ verbal tuvo una correlación negativa con la duración de los HS en el canal C4 solamente en el grupo de niños autistas. Por último se encontró que las frecuencias altas (>13Hz) presentaron una disminución en los niños autistas en los canales C3 y C4 principalmente en la segunda mitad de la noche. Los investigadores hipotetizan que estas diferencias en los HS de los pacientes se deben principalmente a diferencias en la organización cortical y el procesamiento de información entre ambos grupos.

Maski et al. (2015) realizaron un diseño similar al mencionado anteriormente, en donde analizaron el sueño a un grupo de niños de 9 a 16 años de edad y lo compararon con un grupo de niños con desarrollo típico y emparejados por edad y sexo. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en las principales características de los HS durante la fase N2 de sueño entre ambos grupos. Las diferencias e inconsistencias entre los diferentes estudios se puede deber a diferentes factores, entre los que se encuentran: rangos de edad, diferenciación entre el diagnóstico específico dentro del espectro autista y número y localización de electrodos ocupados durante la polisomnografía. Es por esta razón que es importante realizar un estudio en donde se analice la micro-estructura del sueño en pacientes con síndrome de Asperger de forma independiente a otros trastornos del espectro autista (Gorgoni, Scarpelli, Reda & De Gennaro, 2020).

1.4. Planteamiento del problema

Como se mencionó en la introducción, los elementos de la micro-estructura de sueño no solo son epifenómenos que aparecen al dormir, sino que tienen una función importante para la estabilidad del sueño y para diferentes procesos cognoscitivos. El análisis completo de cada uno de los elementos de la micro-estructura pueden dar información sobre la calidad de sueño e incluso puede funcionar como una herramienta de diagnóstico para diferentes padecimientos en los que se ven alterados los HS, CK, alertamientos y MORs.

Los pacientes con síndrome de Asperger, un trastorno generalizado del desarrollo, suelen reportar problemas de sueño, incluso se han descubierto alteraciones en la macro-estructura de sueño al realizarse cuestionarios, estudios de actigrafía y polisomnografía, sin embargo los resultados suelen ser contrastantes e inconsistentes. En algunos estudios se observan aumentos en la latencia a sueño y disminución de tiempo total de sueño, mientras que en otros estudios, principalmente los que utilizan PSG no muestran diferencias significativas al compararse con participantes con desarrollo típico. A pesar de esto los pacientes adultos y los padres de niños con SA reportan sueño alterado.

En cuanto al análisis de micro-estructura de sueño los estudios son insuficientes y suelen contar con muestras de pacientes con diferentes diagnósticos heterogéneos dentro del espectro autista. Como ocurre con la macro-estructura de sueño los resultados son inconsistentes ya que en algunos casos se observan disminuciones en la densidad de HS y CK, mientras que otros estudios no detectan diferencias significativas.

La heterogeneidad en cuanto al diagnóstico de los participantes de estas investigaciones, así como de las edades de los mismos, pueden ser la principal razón por la que no se encuentre consistencia en los resultados observados y por lo tanto no se pueda llegar a una conclusión veraz sobre las características electrofisiológicas de los niños y adultos con diagnóstico de SA. Por otro lado solo se encontró un estudio en la literatura en donde se analizan las características de los CK y los MORs, y no se encontró ningún resultado relacionado a comparación de densidad de microdespertares entre pacientes con SA y participantes con desarrollo típico.

Tomando en cuenta estas incertidumbres e inconsistencias las preguntas de investigación del presente estudio son: **¿Existen diferencias en la densidad, duración, amplitud y frecuencia de los HS entre niños con diagnóstico de Síndrome de Asperger y niños con desarrollo típico? ¿Existen diferencias en la densidad de CK entre niños con diagnóstico de Síndrome de Asperger y niños con desarrollo típico? ¿Existen diferencias en la densidad de microdespertares entre niños con diagnóstico de Síndrome de Asperger y niños con desarrollo típico? Y ¿Existen diferencias en la densidad de MORs dentro del sueño MOR entre niños con diagnóstico de Síndrome de Asperger y niños con desarrollo típico?** A continuación se verá el por qué es importante resolver estas preguntas de investigación.

2. Método

2.1. Justificación

Es importante determinar si existen alteraciones en la actividad eléctrica cerebral de los pacientes con Síndrome de Asperger durante el sueño ya que ésta es un marcador de deficiencias en el sueño y en los procesos cognoscitivos. En el SA, al ser un padecimiento en el que existen alteraciones anatómicas y morfológicas cerebrales, se podría esperar que existan cambios en diferentes características de la micro-estructura de sueño; estos cambios a su vez podrían explicar las alteraciones de sueño que se reportan constantemente en estos pacientes y que no se han analizado de forma contundente, así como los cambios en el procesamiento cognoscitivo que se han analizado a través de diferentes pruebas neuropsicológicas.

Determinar si existen cambios consistentes en uno o varios de los micro-elementos que se presentan durante el sueño podría proporcionarnos una herramienta complementaria para el diagnóstico de la enfermedad. Esto quiere decir que el análisis del sueño, y principalmente de sus elementos electrofisiológicos, podría ayudar a identificar diferentes niveles de gravedad del espectro autista en caso de que las alteraciones en estos elementos sean estadísticamente significativas y consistentes a lo largo de la población.

2.2. *Objetivos e hipótesis*

2.2.1. *Objetivos*

El objetivo principal de esta investigación fue comparar diferentes elementos de la microestructura de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

Los objetivos específicos fueron los siguientes:

- Comparar el número de HS por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar el número de CK por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar el número de microdespertares entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar el número de movimientos oculares rápidos por hora de sueño MOR entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar la duración promedio de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar la frecuencia intrínseca de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
- Comparar la amplitud de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

2.2.2. Hipótesis

Las principales estadísticas dentro de esta investigación fueron las siguientes:

1. Hipótesis Nula (HN). No existen diferencias significativas en el número de HS por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
Hipótesis Alternativa (HA). Existen diferencias significativas en el número de HS por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
2. HN. No existen diferencias significativas en el número de CK por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
HA. Existen diferencias significativas en el número de CK por hora de sueño entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
3. HN. No existen diferencias significativas en el número de microdespertares entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
HA. Existen diferencias significativas en el número de microdespertares entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
4. HN. No existen diferencias significativas en el número de MORs por hora de sueño MOR entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
HA. Existen diferencias significativas en el número de MORs por hora de sueño MOR entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
5. HN. No existen diferencias significativas en la duración promedio de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.
HA. Existen diferencias significativas en la duración promedio de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

6. HN. No existen diferencias significativas en la frecuencia intrínseca de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

HA. Existen diferencias significativas en la frecuencia intrínseca de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

7. HN. No existen diferencias significativas en la amplitud de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

HA. Existen diferencias significativas en la amplitud de HS entre un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger y un grupo de niños con desarrollo típico.

2.3. *Diseño de estudio*

El tipo de investigación del presente estudio es cuantitativo, ya que se busca recolectar datos cuantitativos relacionados con los objetivos del estudio. Es descriptivo, ya que no se realizará una manipulación de alguna variable, sino que se medirán dentro del laboratorio las variables de interés.

El diseño de la investigación es transversal ya que las mediciones se realizarán en un solo momento, sin seguimientos adicionales. Además es comparativa ya que se busca comparar las variables de dos grupos independientes: un grupo de niños diagnosticados con Síndrome de Asperger (SA) y un grupo de niños con desarrollo típico (DT).

2.4. *Definición de variables*

-Variable independiente:

- Presencia o ausencia de síndrome de Asperger

-Variables dependientes:

- Elementos de la microestructura de sueño analizados a través de polisomnografía (PSG)

- Densidad de HS. Determinado por el número de HS por hora de sueño NMOR. Se contabilizó un HS al apreciarse de forma visual en al menos uno de los canales utilizados durante la PSG (Fernandez & Lüthi, 2020).
- Duración promedio de HS dentro de sueño NMOR medido en milisegundos (ms). La duración se determinó de forma independiente para los canales F3, F4, P3 y P4.
- Amplitud máxima promedio de HS dentro de sueño NMOR medido en microvolts (μV). La amplitud se determinó de forma independiente para los canales F3, F4, P3 y P4.
- Frecuencia intrínseca promedio de HS durante sueño NMOR medido en número de ondas por segundo o Hercios (Hz). La frecuencia intrínseca se determinó de forma independiente para los canales F3, F4, P3 y P4.
- Densidad de CK (CK). Determinado por el número CK por hora de sueño N2 únicamente. Se contabilizó un CK al apreciarse de forma visual en al menos uno de los canales utilizados durante la PSG.
- Densidad de microalertamientos. Determinado por el número de microalertamientos por hora de sueño durante la PSG observado de forma visual utilizando los criterios del Manual de Calificación de la Academia Americana de Medicina del Dormir (Berry et al., 2012).
- Densidad de MORs determinado por el número de MORs por hora de sueño MOR durante la PSG. Se contabilizó cada Movimiento Ocular Rápido de forma visual tomando en cuenta los canales de EOG exclusivamente durante el sueño MOR.

2.5. Descripción de la muestra

La muestra consiste en nueve niños del sexo masculino diagnosticados con SA (Grupo SA) y nueve niños con desarrollo típico (grupo DT) pareados en edad y sexo, la cual va de los 6 a los 12 años; todos los participantes del estudio fueron de sexo masculino. Se obtuvo un consentimiento informado de parte de todos los padres o tutores de los participantes.

Los criterios de inclusión para las muestras fueron los siguientes:

SA: Contar con un diagnóstico del síndrome realizado por especialistas multidisciplinares en la asociación Caritas de Amistad, en base al DSM-IV TR (American Psychiatric Association, 2000).

DT: Contar con la edad y el sexo de alguno de los participantes del grupo SA.

Los criterios de exclusión para las muestras fueron:

SA: Presentar evidencia de algún trastorno de sueño durante la primera noche de estudio o previamente identificado con base en el Manual Internacional de Trastornos de Sueño (Sateia, 2014)

DT: Presentar evidencia de algún trastorno de sueño durante la primera noche de estudio o previamente identificado, consumo de medicamento al momento del estudio y diagnóstico de alguna enfermedad crónica o problema de salud que afecte el sueño.

Para el muestreo de los participantes del grupo SA se llevó a cabo un muestreo por conveniencia a través de la participación voluntaria de los miembros de la asociación Caritas de Amistad. Mientras que para el grupo de desarrollo típico se llevó a cabo un muestreo por conveniencia.

2.6. *Materiales e Instrumentos*

Se realizó un estudio Polisomnográfico de sueño. Dentro del material utilizado para dicho estudio se incluyeron:

- Electrodo
- Bandas torácica y abdominal de pletismografía por inductancia
- Termistor
- Oxímetro de pulso
- Micrófono de ronquido
- Cinta métrica
- Gel para la piel “Nuprep”
- Pasta conductora para EEG
- Alcohol
- Acetona
- Tela adhesiva
- Algodón

- Compresora de aire
- Cama arropada adecuadamente
- 3 Cámaras web y monitor para observación del paciente
- Polígrafo digital Cadwell Easy II, el cual incluye:
 - Computadora portátil con software del polígrafo
 - Cabezal
 - Amplificador
 - Cables de conexión
- Para el análisis de EEG se utilizó el software Brain Storm EEG (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis & Leahy, 2011).

2.7. Procedimiento

A cada paciente se le realizaron estudios PSG que consistieron en 2 noches consecutivas de 8 horas cada una. Cada registro se llevó a cabo en el Laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Psicología en la Universidad Nacional Autónoma de México. Como se mencionó anteriormente, el polígrafo utilizado para los registros es Cadwell Easy II.

La primera noche tuvo dos objetivos: a) noche de habituación para que los niños de ambos grupos comenzaran a acostumbrarse a la colocación de los instrumentos y el dormir en un lugar extraño (Le Bon et al., 2001); b) determinar si alguno de los participantes presentara signos relacionada con algún trastorno de sueño que lo excluyera del estudio, entre estos signos de trastornos de sueño se observó la presencia de ronquido, apneas obstructivas y centrales, movimiento de extremidades, parasomnias y actividad epileptiforme. Los instrumentos y las derivaciones utilizadas durante la primera noche fueron los siguientes:

- EEG: C3-M2 C4-M1 O1-M2 O2-M1 y electrodo de tierra (colocados en base al Sistema Internacional 10-20)
- EOG
- EMG en mentón y tibiales
- ECG
- Termistor
- Bandas para esfuerzo torácico y abdominal
- Oximetría

- Micrófono de ronquido

La segunda noche tuvo como objetivo recolectar los datos pertinentes para la comparación de la microestructura de sueño entre ambos grupos. En la segunda noche se utilizaron los siguientes materiales y derivaciones:

- EEG: F3-M2 F4-M1 C3-M2 C4-M1 T3-M2 T4-M1 P3-M2 P4-M1 O1-M2 O2-M1 y electrodo de tierra (colocados en base al Sistema Internacional 10-20)
- EOG
- EMG mentón
- ECG

Para realizar los estudios PSG se citó a los pacientes con su cuidador principal aproximadamente dos horas antes de su horario habitual de sueño. Se solicitó que el participante asistiera con pijama cómoda y habiendo cenado con anterioridad. Una vez que el participante llegaba a la clínica se llevaba a cabo la colocación de los electrodos e instrumentos por parte de personal capacitado y con amplia experiencia previa. Una vez colocado el material el participante se dirigía a la habitación del laboratorio en donde se terminaba de colocar y conectar el material.

Una vez que el participante se acostaba en la cama de la habitación se verificaba que las señales se observaran de forma adecuada, se ajustaban los filtros y sensibilidad en base a lo establecido en el Manual de Calificación de la Academia Americana de Medicina del Dormir (Berry et al., 2017). En caso de encontrarse impedancias elevadas se procedía a corregirlas, así mismo se realizaba la calibración de las señales de cada canal. Una vez verificados los aspectos técnicos se llevaba a cabo la biocalibración, que consistió en comunicar una serie de instrucciones al participante para corroborar que las señales observadas correspondían a las variables fisiológicas de forma adecuada. Las instrucciones fueron las siguientes:

- Mantener ojos abiertos sin moverlos
- Mantener ojos cerrados sin moverlos
- Movimiento de ojos de izquierda a derecha con ojos abiertos
- Movimiento de ojos de arriba abajo con ojos abiertos
- Parpadeo lento
- Contracción de músculos de la mandíbula

- Simulación de ronquido
- Respiración lenta
- Simulación de Apnea
- Movimiento de pie izquierdo
- Movimiento de pie derecho

Después de la biocalibración se instruía al participante a comenzar a dormir y se apagaban las luces y comenzaba el registro por ocho horas continuas. El registro fue monitoreado durante las ocho horas para corregir cualquier falla que pudiera presentarse debido a movimientos del participante. Una vez que transcurrían las ocho horas de registro se despertaba al participante, se retiraban los instrumentos y electrodos; una vez listo el paciente se retiraba del laboratorio.

2.8. Análisis de registros polisomnográficos

El estudio completo de cada uno de los participantes se estadificó por un técnico especialista en la calificación de los elementos de sueño en base al Manual de Calificación de Sueño de la Academia Americana de la Medicina del Sueño. Una vez calificado el estudio se identificaron de forma visual y se contabilizaron los HS, CK, alertamientos y MORs para determinar la densidad de cada elemento; bastó que el elemento se observara en alguno de los canales utilizados durante la PSG para ser contabilizado. Para calcular la duración, la amplitud y la frecuencia intrínseca se seleccionaron visualmente 50 HS para cada una de las cuatro derivaciones diferentes (F3, F4, P3 y P4) por cada participante, de forma independiente y posteriormente se analizaron utilizando el software Brain Storm EEG. La frecuencia intrínseca de cada huso se obtuvo utilizando Transformada de Fourier y se promediaron los resultados (Tadel et al., 2011).

2.9. Análisis estadístico

Para determinar diferencias estadísticamente significativas en la densidad de los HS, CK, MORs y alertamientos entre ambos grupos de individuos se utilizó t de student para muestras independientes. Mientras que para determinar diferencias en la duración, frecuencia intrínseca y amplitud se utilizó U de Mann-Whitney para cada variable y para cada región cerebral registrada. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el

paquete estadístico SPSS, versión 15.0. Para confirmar o descartar distribución normal de los datos se utilizaron los estadísticos Shapiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnov.

3. Resultados

En el siguiente apartado se describen los resultados obtenidos a través de las diferentes mediciones realizadas. Para la generación de estos datos se tomaron en cuenta los datos obtenidos a través de las PSG de la segunda noche de cada participante, ya sea de forma visual o a través del software mencionado con anterioridad.

3.1. Prueba de normalidad

A continuación se presentan los resultados de las pruebas de normalidad de las diferentes variables.

Tabla 1

Resultados de la prueba Shapiro-Wilks en las diferentes variables de densidad en microestructura de sueño

Variable	Condición	Estadístico	Significancia
Índice de HS	Experimental	.941	.568
	Control	.894	.254
Índice de CK	Experimental	.905	.246
	Control	.912	.396
Índice de alertamientos	Experimental	.877	.122
	Control	.917	.409
Índice de MORs	Experimental	.941	.563
	Control	.933	.544

Nota: En todos los casos se observa una significancia mayor a .05 por lo que se confirma una distribución normal en las 4 variables analizadas

Tabla 2

Resultados de la prueba Kolmogorov-Smirnov en las diferentes variables relacionadas con características de los HS

Variable	Condición	Estadístico	Significancia
Duración F3	Control	.202	.000
	Experimental	.193	.000

Frecuencia F3	Control	.139	.000
	Experimental	.160	.000
Amplitud F3	Control	.099	.000
	Experimental	.125	.000
Duración P3	Control	.224	.000
	Experimental	.237	.000
Frecuencia P3	Control	.176	.000
	Experimental	.143	.000
Amplitud P3	Control	.095	.000
	Experimental	.109	.000
Duración F4	Control	.194	.000
	Experimental	.168	.000
Frecuencia F4	Control	.139	.000
	Experimental	.162	.000
Amplitud F4	Control	.108	.000
	Experimental	.123	.000
Duración P4	Control	.198	.000
	Experimental	.185	.000
Frecuencia P4	Control	.149	.000
	Experimental	.146	.000
Amplitud P4	Control	.149	.000
	Experimental	.130	.000

Nota: En todos los casos se observa una significancia menor a .05 por lo que no se confirma una distribución normal en las variables relacionadas con las características de los HS

Tomando en cuenta los resultados anteriores se decidió utilizar estadísticos paramétricos para las variables de índice de HS, CK, alertamientos y MORs. Por otro lado, las variables de duración, frecuencia y amplitud promedio de los HS fueron analizados con estadísticos no paramétricos.

3.2. Descripción demográfica de la muestra

La muestra para esta investigación consistió en 18 niños. De estos participantes 9 pertenecen al grupo SA ya que cuentan con un diagnóstico de Síndrome de Asperger y los otros 9 pertenecen al grupo DT.

Grupo SA

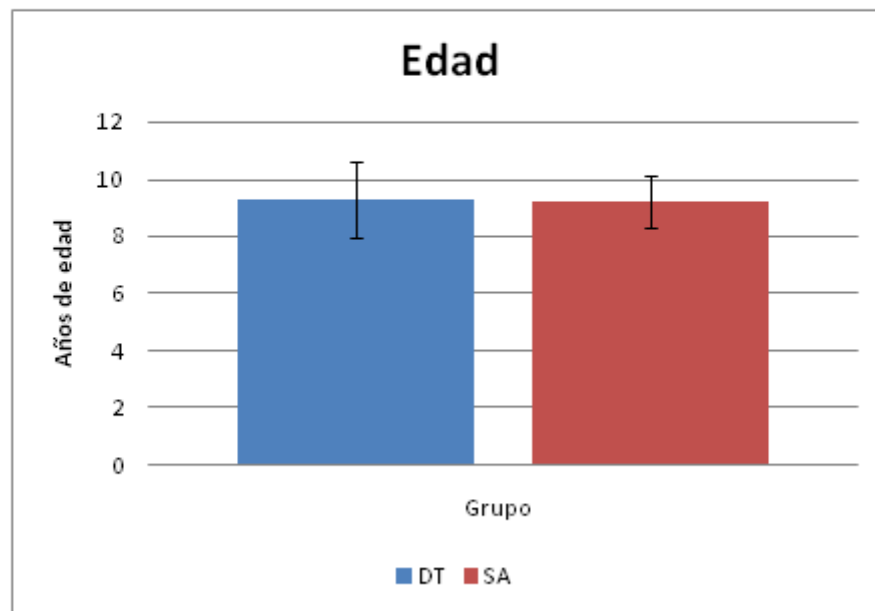
Dentro del grupo SA se contó con 9 hombres. El promedio de edad fue de 9.2 años de edad con una desviación estándar de 1.84 (Fig 10).

Grupo DT

El grupo control consiste en una muestra pareada con el grupo SA en cuanto a edad y sexo. Dentro de este grupo se cuenta con 9 hombres con un promedio de edad de 9.26 años y una desviación estándar de 2.65 (Figura 10).

Figura 10

Edad promedio de ambos grupos



3.3. Parámetros de sueño

3.3.1. Macroestructura de sueño

Antes de llevar a cabo el análisis de la microestructura de sueño se realizó un análisis de la macroestructura de sueño entre ambos grupos. Dentro de éste análisis se compararon las siguientes variables entre ambos grupos:

Tabla 3

Comparación entre ambos grupos en las diferentes variables relacionadas con la macroestructura de sueño

Variable	Grupo	Media	Desviación Estándar	T de Student	Significancia
Total de sueño (minutos)	Control	479.50	21.30	-1.06	.300
	Experimental	467.86	29.33		
Latencia a sueño (minutos)	Control	8.86	6.41	1.67	.110
	Experimental	21.36	23.96		
Porcentaje de N1	Control	7.54	3.72	-.73	.475
	Experimental	6.58	2.28		
Porcentaje N2	Control	45.81	5.60	1.02	.318
	Experimental	48.81	7.94		
Porcentaje N3	Control	25.00	3.97	.432	.670
	Experimental	25.90	5.73		
Porcentaje MOR	Control	20.54	3.01	-1.66	.111
	Experimental	17.90	4.30		
Duración total de MOR (minutos)	Control	101.40	15.45	-1.96	.063
	Experimental	85.04	22.87		
WASO (minutos)	Control	6.90	5.45	.27	.790

	Experimental	8	12.26		
Eficiencia de sueño	Control	96.36	1.80	-1.68	.108
	Experimental	93.54	5.26		
Latencia a sueño MOR (minutos)	Control	88.86	35.98	6.52	.000***
	Experimental	176.13	25.89		
Número de despertares por noche	Control	6.63	5.39	-1.64	.121
	Experimental	3.63	2.73		
Número de episodios de sueño MOR	Control	5.27	.90	-4.10	.001**
	Experimental	3.81	.75		

Nota: Existen diferencias estadísticamente significativas en las variables de latencia a sueño MOR ($p < .001$) y número de episodios de sueño MOR ($p < .01$)

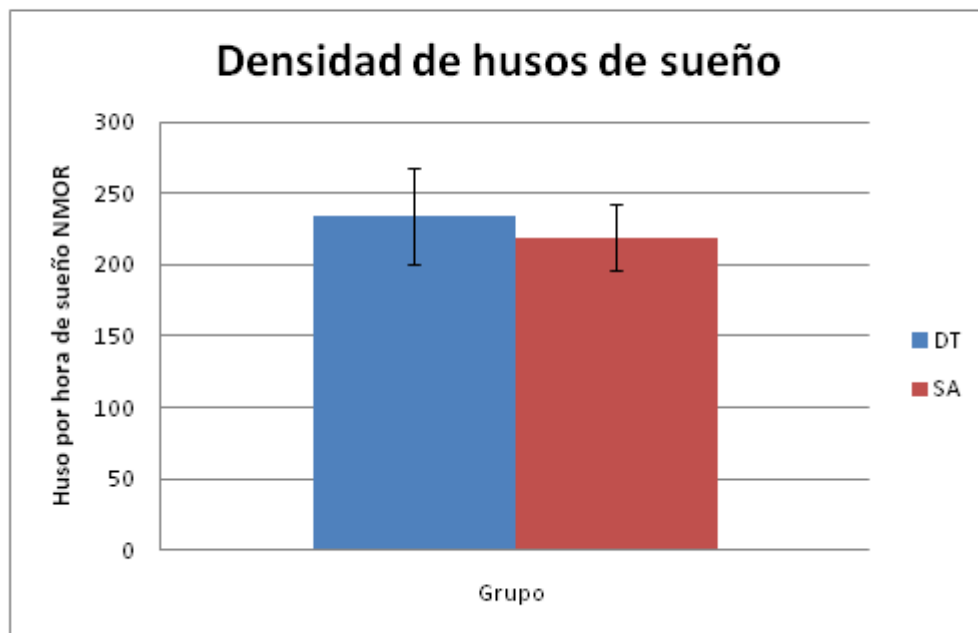
3.3.2. Microestructura de sueño

3.3.2.1. Densidad de HS

. El promedio de HS por hora del grupo DT fue de 234.23 HS por hora de sueño NMOR, mientras que el promedio del grupo SA fue de 218.95 HS por hora de sueño NMOR. Utilizando una prueba t para grupos independientes no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t = -.559$, $sig = .584$) (Fig 11).

Figura 11

Comparación en la densidad de husos de sueño de ambos grupos

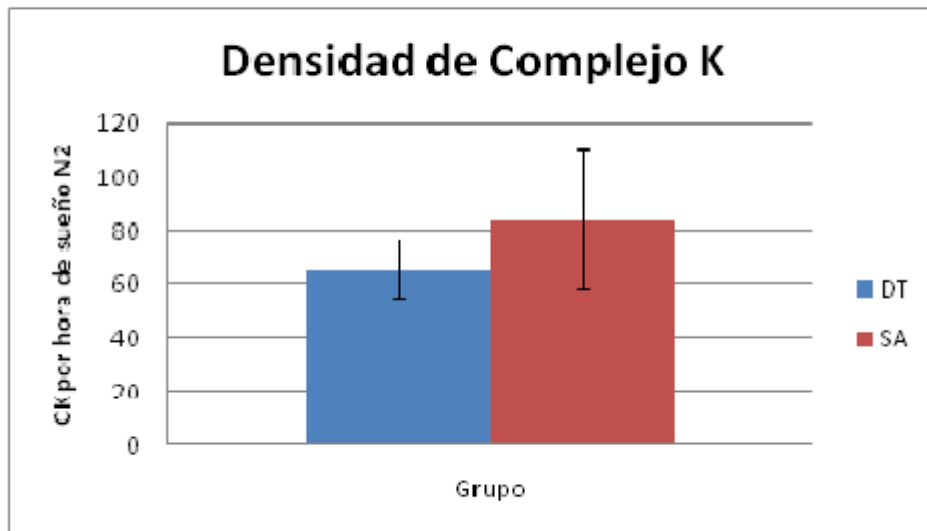


3.3.2.2. Densidad de CK

El promedio de CKs del grupo DT fue de 66.11 CK por hora de sueño N2, mientras que el promedio del grupo SA fue de 84.15CKs por hora de sueño N2. Utilizando una prueba t para grupos independientes no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t = .914$, $sig = .374$) (Fig 12).

Figura 12

Comparación de la densidad de complejos K entre ambos grupos

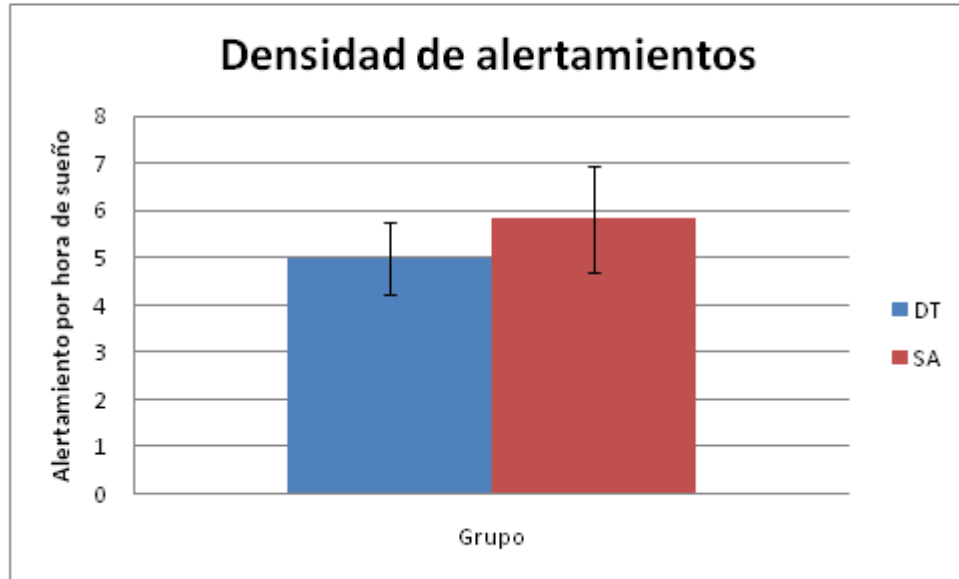


3.3.2.3. *Densidad de alertamientos*

. El promedio del grupo DT fue de 4.99 alertamientos por hora de sueño, mientras que el promedio del grupo SA fue de 5.83 alertamientos por hora de sueño. Utilizando una prueba t para grupos independientes no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t = .911$, $sig = .376$) (Fig 13).

Figura 13

Comparación en la densidad de alertamientos entre ambos grupos

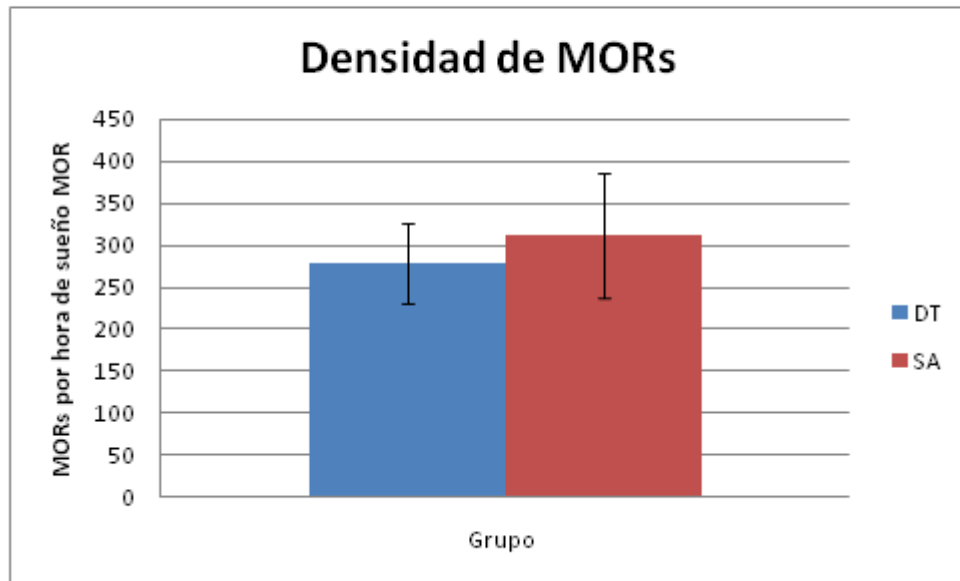


3.3.2.4. Densidad de MORs

. El promedio del grupo DT fue de 277.95 MORs por hora de sueño MOR, mientras que el promedio del grupo SA fue de 310.92 MORs por hora de sueño MOR. Utilizando una prueba t para grupos independientes no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($t = .543$, $sig = .595$) (Fig 14).

Figura 14

Comparación en la densidad de Movimientos Oculares Rápidos entre ambos grupos

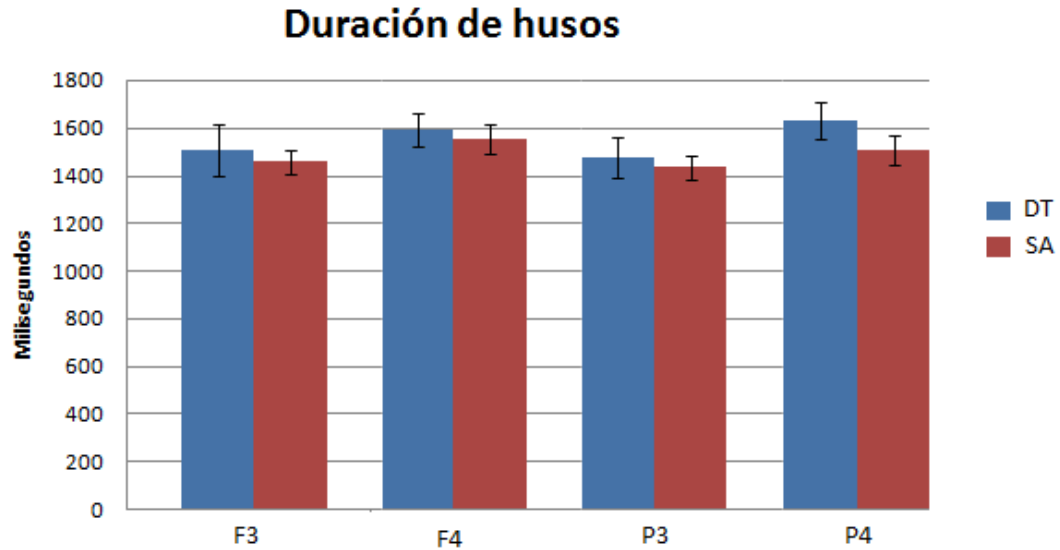


3.3.2.5. Duración de HS

El promedio de duración de los HS en el grupo DT en el canal F3 fue de 1504.67ms, en el canal F4 fue de 1590.28ms, en el canal P3 fue de 1474.26ms y en el canal P4 fue de 1631.71ms. Por otro lado el promedio de la duración de los HS del grupo SA en el canal F3 fue de 1458.23ms, en el canal F4 fue de 1553.12ms, en el canal P3 fue de 1433.34ms y en el canal P4 fue de 1505.17ms. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mediciones realizadas (F3: U= 32, sig = .453; F4: U= 35, sig = .627; P3: U= -36, sig = .691; P4: U= 19, sig = .058) (Fig 15).

Figura 15

Duración promedio de husos de sueño de ambos grupos en las derivaciones F3, F4, P3, P4

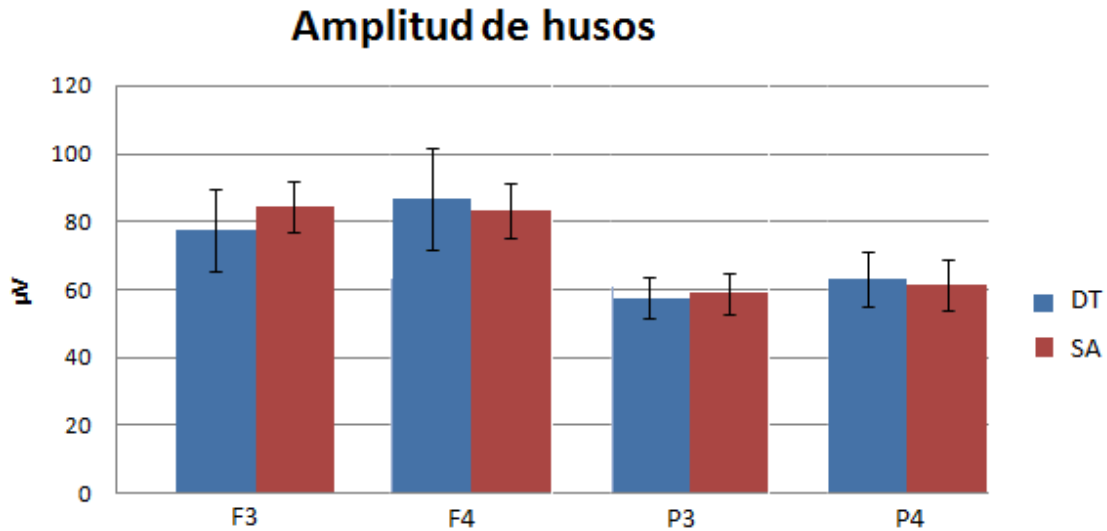


3.3.2.6. Amplitud de los HS

El promedio de amplitud de los HS en el grupo DT en el canal F3 fue de $77.33\mu\text{V}$, en el canal F4 fue de $86.75\mu\text{V}$, en el canal P3 fue de $57.43\mu\text{V}$ y en el canal P4 fue de $63.11\mu\text{V}$. Por otro lado el promedio de la duración de los HS del grupo SA en el canal F3 fue de $84.13\mu\text{V}$, en el canal F4 fue de $83.24\mu\text{V}$, en el canal P3 fue de $58.93\mu\text{V}$ y en el canal P4 fue de $61.42\mu\text{V}$. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las mediciones realizadas (F3: $U= 31$, sig = .402; F4: $U= 39$, sig = .895; P3: $U= 39$, sig = .895; P4: $U= 33$, sig = .508) (Fig 7).

Figura 16

Amplitud de sueño promedio en ambos grupos en las derivaciones F3, F4, P3 y P4

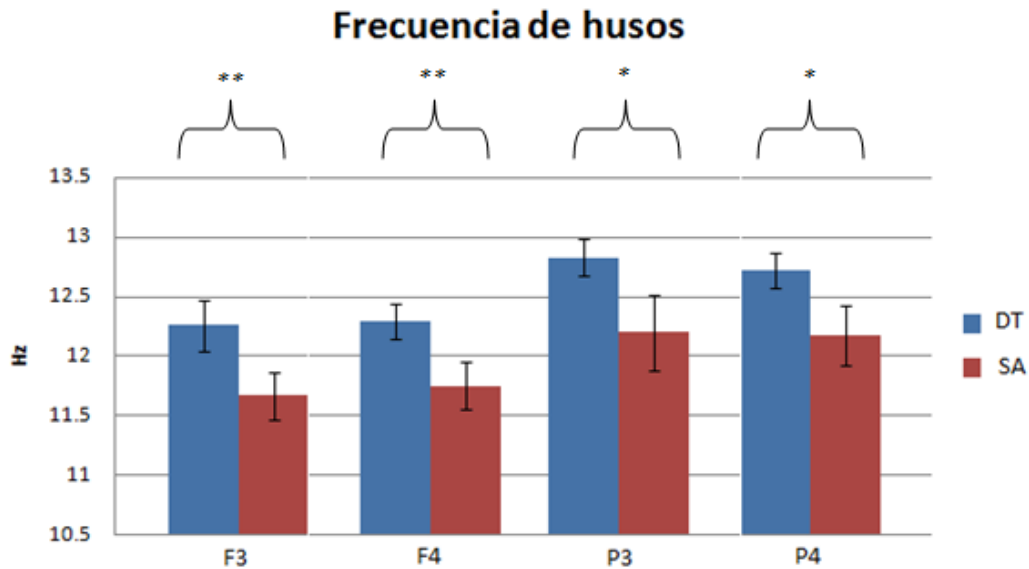


3.3.2.7. Frecuencia intrínseca de los HS

El promedio de frecuencia de los HS en el grupo DT en el canal F3 fue de 12.26Hz, en el canal F4 fue de 12.29Hz, en el canal P3 fue de 12.83Hz y en el canal P4 fue de 12.72Hz. Por otro lado el promedio de la duración de los HS del grupo SA en el canal F3 fue de 11.67Hz, en el canal F4 fue de 11.75Hz, en el canal P3 fue de 12.20Hz y en el canal P4 fue de 12.17Hz. En todas las regiones analizadas la frecuencia promedio de los HS del grupo DT fue significativamente mayor en el grupo DT en comparación al grupo SA (F3: U= 10, sig = .007**; F4: U= 12, sig = .012**; P3: U=18, sig = .046*; P4: U= 15, sig = .024*) (Fig 17).(* Diferencias estadísticamente significativas considerando nivel de significancia de 0.05. ** Diferencias estadísticamente significativas considerando nivel de significancia de 0.01.)

Figura 17

Frecuencia intrínseca promedio de las derivaciones F3, F4, P3 y P4 en ambos grupos



Nota * Diferencias estadísticamente significativas considerando nivel de significancia de 0.05. ** Diferencias estadísticamente significativas considerando nivel de significancia de 0.01.

4. Discusión

El síndrome de Asperger es un trastorno generalizado del desarrollo que se encuentra dentro del espectro autista. Este síndrome se caracteriza por la presencia de deficiencias en las habilidades sociales y en la comunicación no verbal de los pacientes que lo padecen, además se presentan conductas repetitivas y estereotipadas; a pesar de que no se establece en las guías diagnósticas, los problemas de sueño suelen ser una queja constante en estos pacientes, principalmente en niños. Se han realizado diferentes estudios que intentan determinar si existen cambios en la macroestructura y microestructura de sueño de estos pacientes, sin embargo los resultados suelen ser poco consistentes o contradictorios. Una de las explicaciones de estas discrepancias en los resultados obtenidos es la gran heterogeneidad de los tipos de pacientes que se analizan en los estudios; se suele analizar el sueño de pacientes autistas sin diferenciar el tipo de autismo que se presenta, además las edades y el número de participantes suele variar en los diferentes estudios que se conocen (Godbout et al., 2000; Limoges et al., 2005; Lambert et al., 2013; Tessier et al, 2013; Maski et al., 2015; Gorgoni et al., 2016; De Gennaro et al., 2017). Es necesario analizar de forma independiente a los diferentes tipos

de autismo ya que sus características generales son diferentes, por lo que en este estudio se analizó la microestructura de sueño de niños con SA y se comparó con un grupo de niños con desarrollo típico.

Existen diferentes cambios funcionales y anatómicos en el cerebro de las personas con SA que explican los signos y síntomas característicos de la enfermedad (Faridi & Khosrowabadi, 2017; Vazquez & Del Sol, 2017). Estas alteraciones en el sistema nervioso pueden provocar cambios en la actividad cerebral que se pueden ver reflejados en el EEG al momento de dormir. Por esta razón se analizaron las principales características la macro estructura de sueño, así como de los microelementos de sueño mencionados con anterioridad: HS, CK, alertamientos y MORs.

4.1. *Macroestructura de sueño*

La macroestructura del sueño se refiere a parámetros generales del sueño que se calculan una vez que se califica el registro, entre los que se encuentran: tiempo total de sueño, latencia a sueño, latencia a sueño MOR, porcentaje de tiempo que se pasa en cada una de las fases de sueño, eficiencia de sueño (relación entre tiempo total en cama y tiempo total de sueño) y tiempo de vigilia después del inicio de sueño (Kryger et al, 2011; Valencia et al., 2009). Existen diferentes estudios que analizan los parámetros de la macroestructura de sueño en niños y adultos con trastornos del desarrollo, incluyendo síndrome de Asperger, y la comparan con personas con desarrollo típico, sin embargo los resultados de estos estudios suelen ser poco consistentes ya que las muestras tienden a ser heterogeneas en cuanto a los tipos de trastorno generalizado del desarrollo incluidos en la muestras, además de que existe heterogeneidad en las edades dentro de las muestras estudiadas (Limoges et al., 2005). En el presente estudio se realizó un análisis de los principales parámetros de la macroestructura de sueño de ambos grupos y se compararon para determinar si existían diferencias significativas.

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de niños con desarrollo típico y el grupo de niños con síndrome de Asperger en las variables:

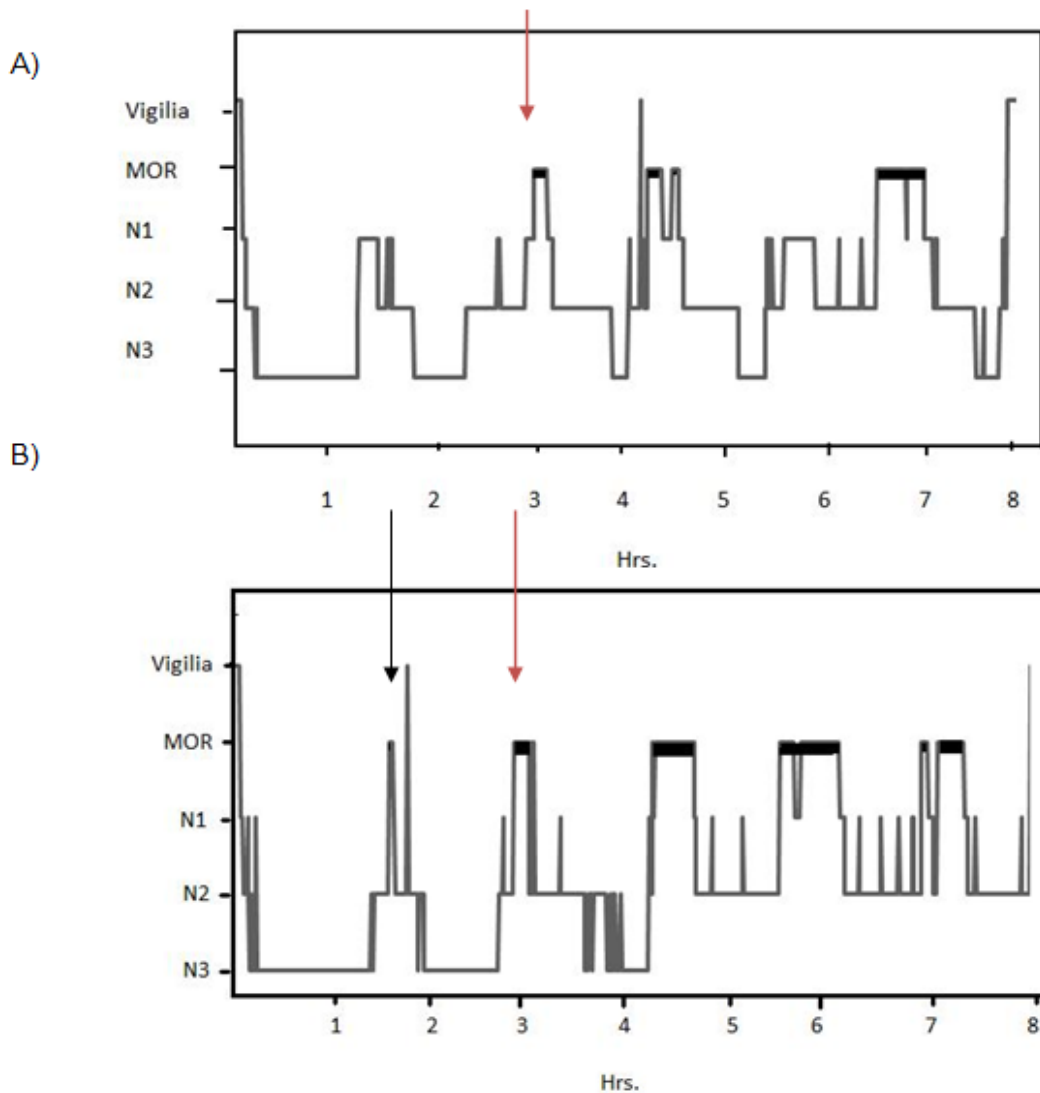
- Tiempo total de sueño
- Latencia a sueño
- Porcentaje de tiempo en de sueño en N1
- Porcentaje de tiempo en de sueño en N2

- Porcentaje de tiempo en de sueño en N3
- Porcentaje de tiempo en de sueño en MOR
- Duración total del sueño MOR
- Tiempo total de vigilia después del inicio de sueño
- Eficiencia de sueño
- Número de despertares por noche

Sin embargo, se presentaron diferencias estadísticamente significativas en dos variables relacionadas con el sueño MOR: latencia a sueño MOR y número de episodios de sueño MOR por noche. Los niños con síndrome de Asperger tardaron significativamente más tiempo en iniciar sueño MOR en comparación con los niños con desarrollo típico, sin embargo el porcentaje en sueño MOR no presenta diferencias significativas ya que el primer periodo de sueño MOR suele ser de corta duración (Kryger et al., 2011). El número de episodios de sueño MOR fue significativamente menor en el grupo de niños con síndrome de Asperger en comparación con los niños con desarrollo típico.

Figura 18

Comparación entre un hipnograma de un participante del grupo experimental (A) y un participante del grupo control (B)



Nota: En el hipnograma B se observan más episodios de sueño MOR en comparación con el hipnograma A. Además en el hipnograma A está ausente el primer episodio MOR mientras que el primer episodio MOR coincide con el segundo episodio MOR del hipnograma B

Como se puede ver en la imagen 18 los niños con síndrome de Asperger parecen no presentar el primer episodio de sueño MOR en el momento en el que sí lo presentan los niños con desarrollo típico. Este resultado implica una alteración en la transición de sueño NMOR a sueño MOR.

Martin-Ruiz et al. (2004) describen anomalías en aferencias colinérgicas en la corteza cerebral de pacientes con autismo en etapas tempranas del desarrollo. Uno de los neurotransmisores encargados del inicio y mantenimiento del sueño MOR es la acetilcolina, por lo que deficiencias en este sistema de neurotransmisión pueden generar cambios en diferentes parámetros del sueño MOR. Específicamente se observa una anomalía en la expresión de los receptores nicotínicos de acetilcolina; esta alteración afecta todos los procesos neuronales relacionados con el neurotransmisor nicotínico para acetilcolina, incluyendo la aparición y el mantenimiento del sueño MOR. Se observa que la aplicación de antagonistas del neurotransmisor nicotínico de acetilcolina resulta en una disminución en la efectividad de agonistas de acetilcolina que producen un aumento en el tiempo total de sueño MOR y una disminución en la latencia a sueño MOR.

Además existe evidencia de anomalías en la síntesis de melatonina en pacientes que se encuentran dentro del espectro autista (Melke et al., 2008). La melatonina es una hormona relacionada con la producción y el mantenimiento de ciclos biológicos dentro del organismo, incluyendo el sueño MOR. La ingesta de melatonina exógena produce un aumento en la consolidación y la continuidad del sueño MOR (Kunz et al., 2004); a pesar de que no se describen cambios en la latencia a sueño MOR con la administración de melatonina, se pone en manifiesto la importancia de esta hormona en el sueño MOR y por lo tanto se puede relacionar la alteración en la latencia de sueño MOR de los niños con síndrome de Asperger, con deficiencias en la producción de melatonina.

4.2. HS

4.2.1. Densidad de HS

Se observó una mayor densidad de HS en el grupo de niños con desarrollo típico en comparación con el grupo de SA, sin embargo al realizar la prueba t para grupos independientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Existen diferentes estudios en donde se analizan el sueño de pacientes con algún trastorno dentro del espectro autista, en varios de estos estudios se analizó la densidad de HS. El presente estudio contrasta con estos estudios mencionados ya que la densidad de HS se encuentra disminuida en los pacientes autistas en relación con niños con

desarrollo típico en diferentes regiones cerebrales; entre estos resultados destaca lo observado por Limoges et al. (2005) quienes encontraron disminución de HS únicamente en regiones centrales del cerebro al analizar a 27 pacientes adultos con autismo (incluyendo a 6 pacientes con SA) y lo compararon con sujetos sanos.

Estos resultados, también contrastan con los descritos por Tessier et al. (2015) y Lambert et al. (2013), quienes analizaron el sueño de 13 niños diagnosticados con autismo con CI normal (que incluía autismo de alto funcionamiento y SA) y sin reportes de alteraciones de sueño y los compararon con 13 niños con desarrollo típico. En los estudios de Tessier y Lambert se encontró una disminución significativa en la densidad de HS en el canal Fp2, mientras que en el presente estudio, a pesar de que se observó una disminución en la densidad de HS, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa. La principal diferencia entre ambos estudios fue que en el presente estudio no se realizó una distinción de la densidad de HS entre diferentes canales, sino que se contabilizaron los HS de forma general; este cambio en la metodología podría explicar las diferencias en los resultados en cuanto a la densidad de HS.

El presente estudio es consistente con los resultados obtenidos por Maski et al. (2015), quienes analizaron el sueño de 20 pacientes con algún trastorno autista con edades de 9 a 16 años. Estos investigadores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la densidad de HS al comparar a los participantes autistas con un grupo de participantes con desarrollo típico.

En cuanto a los resultados de Godbout et al (2000) las diferencias de estos resultados con los encontrados en la presente investigación se pueden deber principalmente al rango de edad tan amplio que se utilizó en el estudio de Godbout, muy diferente al rango de edad del presente estudio; lo mismo ocurre con el estudio de Limoges et al. (2005).

4.2.1.1. Duración promedio de HS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los canales analizados al analizar la duración promedio de HS. En uno de los pocos estudios previos encontrados en la literatura donde se analiza la duración de los HS de pacientes con autismo y se compara con el de un grupo de niños con desarrollo típico se encontró una disminución estadísticamente significativa en la duración promedio de los HS únicamente en áreas frontales del cerebro (Tessier et al., 2015). Farmer et al. (2018), realizando un protocolo similar al anterior, encontraron también una disminución en la duración

promedio de HS en un grupo de niños autistas con edades que fueron de los 2 a los 6 años; en esta investigación no se realizaron distinciones entre diferentes áreas cerebrales. A pesar de que en el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, sí se observó una disminución en la duración de HS en todas cerebrales observadas. Esta tendencia se puede producir debido a las alteraciones estructurales que se observan en la corteza cerebral de los pacientes con SA. Las deficiencias en la densidad de materia gris y blanca encontradas a lo largo de diferentes regiones cerebrales puede comprometer la forma en la que se acoplan las señales provenientes del tracto tálamo-cortical.

En ambos grupos, la duración promedio de los HS corresponde con los promedios observados comúnmente en la población de niños dentro de los rangos de edad estudiados. No se encontraron HS con duraciones menores a .5 segundos o mayores a 2.5 segundos en ninguno de los casos, por lo que no se presupone que existan consecuencias cognoscitivas o en la estabilidad del sueño en los niños con síndrome de Asperger, al menos, tomando en cuenta lo encontrado en esta variable específica.

4.2.2. Amplitud máxima promedio de HS

Al compararse la amplitud máxima promedio de HS en ambos grupos no se observan diferencias estadísticamente significativas y tampoco se observa alguna tendencia en los datos observados. Estos hallazgos corresponden con lo encontrado previamente en la literatura.

4.2.3. Frecuencia intrínseca promedio de HS

Se observó que el grupo DT presenta una frecuencia intrínseca mayor en todos los canales analizados en comparación al grupo SA. Esos hallazgos coinciden con investigaciones previas como Tessier y colaboradores (2015), quienes encontraron menor frecuencia intrínseca en HS en la región central.

Estudios de la ontogenia de la actividad cerebral muestran que la frecuencia intrínseca de los HS aumenta paulatinamente durante la transición entre la infancia y la adolescencia concomitantemente con la maduración cerebral y al llegar a la adultez la frecuencia de los HS se mantiene (Vazquez B & Del Sol M, 2017). Las deficiencias en el desarrollo de la sustancia gris y blanca presentes en diferentes zonas cerebrales en los pacientes con SA,

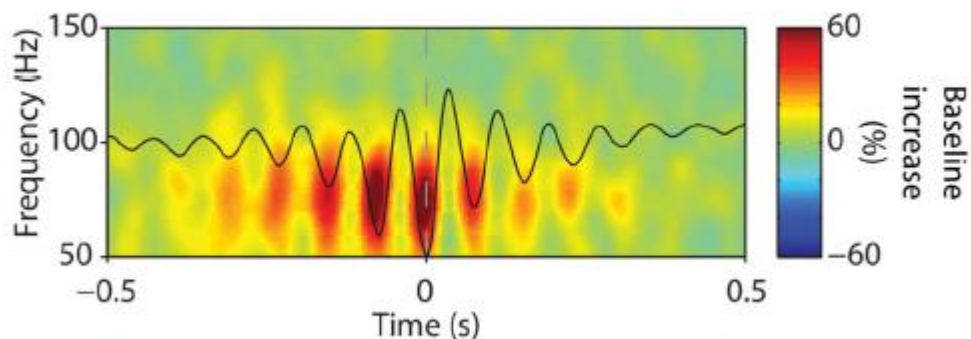
como son la disminución de sustancia gris en los lóbulos frontales y prefrontales, así como los aumentos de sustancia gris y blanca en los lóbulos parietales, pueden dar como resultado HS correspondientes a etapas del desarrollo anteriores a las de su edad debido a la inmadurez de los sistemas que integran las señales que llegan de los núcleos reticulares del tálamo.

Los HS están ligados con diferentes procesos cognoscitivos ya que se han identificado procesos mentales asociados a su frecuencia interna (Clawson et al., 2016; Lustenberger et al., 2015; Doucette et al., 2015). Por lo tanto es probable que las diferencias en la frecuencia de los HS estén relacionadas con algunas de las alteraciones cognoscitivas que se observan en el desarrollo neuropsicológico de los niños con SA (Faridi & Khosrowabadi, 2017; Goddard et al., 2009). Como se mencionó en la introducción del presente trabajo, los HS tienen una relación estrecha con los “ripples” observados en el hipocampo; los cambios en la frecuencia intrínseca de los HS, puede repercutir en la frecuencia y duración de los “ripples” del hipocampo y, a su vez, esto puede provocar alteraciones en la forma en la que se procesa y almacena a largo plazo la información adquirida durante la vigilia (Clemens et al., 2007; Staresina et al., 2015; Latchoumane, Ngo, Born & Shin, 2017) (Fig 5). Los niños con SA presentan diferencias en diferentes procesos cognoscitivos, por ejemplo memoria semántica, particularmente autobiográfica y episódica, por lo que estos cambios en el procesamiento y almacenaje de información puede ir de la mano con los cambios en la frecuencia de los HS (Goddard, Howlin, Dritschel & Patel, 2006).

Sin embargo se requieren estudios adicionales para comprender el significado funcional

Figura 5

Aumenta en la potencia de la frecuencia de Ripples dentro de los husos de sueño



Nota: Tomado de "Hierarchical nesting of slow oscillations, spindles and ripples in the human hippocampus during sleep" por Staresina et al. 2015. Nat Neurosci 18

que desempeña la frecuencia de HS sobre los procesos cognoscitivos de los pacientes con síndrome de Asperger. Las alteraciones encontradas en los HS también pueden contribuir a alteraciones en la atención selectiva, principalmente en la dificultad para cambiar la atención de un estímulo a otro, lo cual es una de las características que se presentan en pacientes con SA; estos procesos cognoscitivos están relacionados con la capacidad del circuito tálamo-cortical que contribuye al filtraje de señales ambientales (Plaisted, O'Riordan & Baron-Cohen, 1998).

Además, los HS se relacionan con estabilidad y continuidad de sueño. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en la densidad de HS, sí se encontró una tendencia en la que se observa una disminución de la cantidad de HS por hora de sueño. Esta observación, sumada a los cambios en la frecuencia intrínseca de los HS, pueden provocar un sueño inestable, sin embargo, como se mencionó anteriormente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables de macroestructura de sueño relacionadas con fragmentación (Tiempo total de sueño, latencia a sueño, eficiencia de sueño y WASO).

Los HS se alteran, no solo con la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas, también se alteran con la presencia de algunos trastornos de sueño. Los pacientes que presentan hipersomnias ideopáticas, presentan también aumento en la densidad de husos de sueño por minuto a lo largo de la noche, lo que ayuda a explicar los aumentos en el tiempo total de sueño y la necesidad de presentar estimulación más intensa para despertarlos en comparación con personas sanas (Weiner & Dang Vu, 2016).

Por otro lado, se observa que los pacientes con síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS) de moderado a severo presentan una disminución significativa en la densidad de husos de sueño y una disminución significativa en la frecuencia intrínseca de los husos de sueño semejante a la observada en el presente estudio en niños con SA. Estudios previos descubrieron que la frecuencia intrínseca de los husos de sueño disminuye conforme aumenta la presión de sueño por lo que en personas privadas de sueño los husos tienden a ser más lentos en la primera mitad de la noche; los pacientes con SAOS tienen un sueño fragmentado y de mala calidad, por lo que su presión de sueño se mantiene constantemente elevada, lo que a su vez puede provocar la disminución general en los husos de sueño observados a lo largo de toda la noche. Este mecanismo difiere de los niños con SA ya que no se observaron signos de privación de sueño o somnolencia excesiva diurna que puedan provocar un aumento en la presión de sueño en estos

participantes (Himanen et al., 2003). Los pacientes con SAOS que utilizan CPAP presentan una deshidratación de husos de sueño sin diferencias significativas en comparación con un grupo de personas sanas, por lo que se puede confirmar que sus alteraciones en los husos de sueño se deben principalmente a la privación y fragmentación de sueño (Yetkin & Aydogan, 2018).

El análisis profundo de HS puede generar biomarcadores que caractericen a diferentes trastornos neurológicos y psiquiátricos; un ejemplo de esto es la disminución en la densidad de HS en pacientes con esquizofrenia o en enfermedad de Alzheimer (Manoach & Stickgold, 2019; Fernandez & Luthi, 2021). La disminución en la frecuencia intrínseca de los HS observada en diferentes zonas cerebrales analizadas, puede funcionar como un marcador electrofisiológico que ayude a confirmar el diagnóstico de síndrome de Asperger.

Es necesario continuar con la realización de estudios con mayor número de participantes, así como más cantidad de electrodos colocados durante la PSG. También es importante estudiar los HS en muestras de adolescentes y adultos con SA y observar si las diferencias en la frecuencia de los HS prevalecen al continuar el desarrollo cerebral en los pacientes.

4.3. *Densidad de CK*

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la densidad de CK entre ambos grupos. Existen muy pocos estudios en los que se analicen los CK en pacientes con algún padecimiento dentro del espectro autista, y son aún menos los que se concentran en pacientes con Síndrome de Asperger. Godbout et al. (2000) es uno de los pocos investigadores que analizaron la densidad de CK en un grupo de pacientes con SA de edades que fueron de los 7 a los 53 años. Los datos encontrados en la presente investigación son consistentes con los encontrados por estos investigadores; en ambas investigaciones se encontró una mayor densidad en CK en los pacientes con SA en comparación a personas sanas, sin embargo en ninguno de los estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado Limoges et al. (2005) encontraron una menor densidad de CK en pacientes con autismo en comparación a sujetos sanos, pero sin identificar diferencias estadísticamente significativas, mientras que Lambert et al. (2013) encontró disminución estadísticamente significativa en densidad de CK en un grupo de autistas de alto funcionamiento. Las diferencias entre los resultados de estos estudios se puede deber a las diferencias en el diagnóstico de los participantes.

4.4. *Densidad de alertamientos*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar la prueba estadística t para grupos independientes. Los resultados sobre alertamientos se relacionan con lo encontrado en la densidad de CK. Al igual que en los resultados de Godbout et al. (2000), en el presente estudio se encontró un aumento en la densidad de alertamientos en el grupo SA en comparación al grupo DT, sin embargo en ninguno de los estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

4.5. *Densidad de MORs*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizarse la prueba t de student para grupos independientes. En contraste con los resultados expuestos en el presente trabajo, Limoges et al (2005) encontraron una disminución estadísticamente significativa en el número de MORs en un grupo heterogéneo de pacientes con autismo; sin embargo al momento de diferenciar los resultados de los pacientes únicamente con diagnóstico de SA no se encontraron diferencias en comparación con los participantes sanos de dicha investigación.

5. *Conclusión*

Los niños con Síndrome de Asperger presentan una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia intrínseca de los HS durante N2 y N3 en regiones frontales y parietales del cerebro. Las alteraciones morfológicas y funcionales en la sustancia gris y blanca del cerebro de los pacientes con SA pueden ser las responsables de producir estas alteraciones al integrar las señales provenientes de los circuitos talámico-corticales. Por último las alteraciones encontradas en los HS de estos pacientes pueden contribuir a las alteraciones cognitivas que se reportan en los pacientes con SA. Si los resultados son consistentes en muestras más grandes se puede considerar la disminución en la frecuencia intrínseca de los HS como un marcador diagnóstico para el Síndrome de Asperger.

6. Referencias

- Allik H., Larsson J., Smedje H. (2006). Sleep Patterns of School-Age Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36, 585-595.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed. Text Rev.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Amzica F., Massimini M. (2002). Glial and Neural Interactions during Slow Wave and Paroxysmal Activities in the Neocortex. *Cerebral Cortex*, 12, 1101-1113
- Amzica F., Steriade M. (2002). The Functional Significance of K-Complex. *Sleep Medicine Reviews*, 6 (2), 139-149.
- Anderson M., Mochizuki T., Tonegawa S. (2005.) Thalamic Cav3.1 T-type Ca²⁺ channel plays a crucial role in stabilizing sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 102 (5), 1743–1748.
- Andrillon T., Nir Y., Staba R., Ferrarelli F., Cirelli C., Tononi G., Fried I. (2011). Sleep Spindles in Humans: Insights from Intracranial EEG and Unit Recordings. *The Journal of Neuroscience*, 31 (49), 17821-17834.
- Armitage R. (1995). The Distribution of EEG Frequencies in REM and NREM Sleep Stages in Healthy Young Adults. *Sleep*, 18 (5), 334-341.
- Bastien CH., Ladouceur C., Campbell KB. (2009). EEG Characteristics prior to and following the evoked K-Complex. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 54 (4), 255-265.
- Berry RB., Brooks R., Gamaldo CE., Harding SM., Marcus CL., Vaughn BV., Tangredi MM. (2012). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0*. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Boulos M., Jairam T., Kendzlerka T., Im J., Mekhael A., Murray B. (2019). Normal Polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7 (6), 533-543
- Bové A., Culebras A., Moore J., Westlake R. (1994). Relationship Between Sleep Spindles and Hypersomnia. *Sleep*, 17 (5), 449-455.
- Cajochen C., Dijk D. (2003). Electroencephalographic activity during wakefulness, rapid eye movement and non-rapid eye movement sleep in humans: Comparison of their circadian and homeostatic modulation. *Sleep and Biological Rhythms*, 1, 85-95.
- Cairney S., Guttesen A., El Marj N., Staresina B. (2018). Memory Consolidation is Linked to Spindle-Mediated Information Processing during Sleep. *Current Biology*, 28, 948-954
- Chatburn A., Coussens S., Lushington K., Kennedy D., Baumert M., Kohler M. (2013). Sleep Spindle Activity and Cognitive Performance in Healthy Children. *Sleep*, 36 (2), 237-243.

- Clemens Z., Mölle M., Eross L., Barsi P., Halász P., Born J. (2007). Temporal Coupling of Parahippocampal Ripples, Sleep Spindles and Slow Oscillations in Humans. *Brain*, 130, 2868-2878.
- Colrain I. (2005). The K-Complex: A 7-Decade History. *Sleep*, 28 (2), 255-273.
- Corsi-Cabrera M., Guevara MA., Del Rio-Portilla Y., Arce C., Villanueva-Hernandez Y. (2000). EEG Bands During Wakefulness, Slow-Wave and Paradoxical Sleep as a Result Of Principal Component Analysis in Man. *Sleep* 23 (6), 1-7.
- Couturier J., Speechley K., Steele M., Norman R., Stringer B., Nicolson R. (2005). Parental perception of sleep problems in children of normal intelligence with pervasive developmental disorders: prevalence, severity, and pattern. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44 (8), 815-822.
- Cox R., Schapiro A., Manoach D., Stickgold R. (2017). Individual Differences in Frequency and Topography of Slow and Fast Sleep Spindles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11 (433).
- Dang-Vu TT., McKinney SM., Buxton OM., Solet JM., Ellenbogen JM. (2010). Spontaneous brain rhythms predict sleep stability in the face of noise. *Current Biology*, 20(15), R626–R627.
- Dang-Vu TT., Salimi A., Boucetta A., Wenzel K., O’Byrne J., Brandewinder M., Berthomier C., Gouin JP. (2015). Sleep Spindles Predict Stress-Related increases in Sleep Disturbances. *Frontiers in Human Neurosciences*, 9, 1-9.
- De Gennaro L., Ferrera M. (2003). Sleep Spindles: an Overview. *Sleep Medicine Reviews*, 7 (5), 423-440.
- De Gennaro L., Gorgoni M., Reda F., Lauri G., Truglia I., Cordone S., Scarpelli S., Mangiaruga A., D’atri A., Lacidogna G., Ferrara M., Marra C., Rossini PM. (2017). The Fall of Sleep K-Complex in Alzheimer Disease. *Scientific Reports*, 7:39688, DOI: 10.1038/srep39688.
- Dunn W., Smith-Myles B., Orr S. (2002). Sensory Processing Issues Associated with Asperger’s Syndrome: A Preliminary Investigation. *American Journal of Occupational Therapy*, 56, 97-102.
- Eckert D., Younes M. (2014). Arousal from Sleep: Implications for Obstructive Sleep Apnea Pathogenesis and Treatment. *Journal of Applied Physiology*, 116 (3), 302-313.
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S., Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., Miano, G., Panerai, S., Bertrand, T., Grubar, J. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: A Neurophysiological and Psychological Study. *Brain and Development*, 22 (2): 88-92.
- Elton M., Winter O., Heslenfeld D., Loewy D., Campbell K., Kok A. (1997). Event-Related Potentials to Tones in the Absence and Presence of Sleep Spindles. *Journal of Sleep Research*, 6, 78-83.
- Faridi F., Khosrowabadi R. (2017). Review Paper: Behavioral, Cognitive and Neural Markers of Asperger Syndrome. *Basic and Clinical Neuroscience*, 8 (5), 349-360.

- Farmer C., Chilakamarri P., Buckley A. (2018). Spindle Activity in Young children with Autism, Developmental Delay, or Typical Development. *Neurology*, 91 (2), 112-122.
- Fernandez L., Lüthi A. (2020). Sleep Spindles: Mechanisms and Functions. *Physiological Review*, 100, 805-868.
- Fernández-Jaén, A., Fernández-Mayorales, M., Calleja-Pérez, B., Muñoz-Jareño, N. (2007) Síndrome de Asperger: diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*, 44 (2): 53-55
- Forget D., Morin C., Bastien C. (2011). The Role of Spontaneous and Evoked K-Complex in Good-Sleeper Controls and in Individuals with Insomnia. *Sleep*, 34 (9), 1251-1260.
- Geiger A., Huber R., Kurth S., Ringli M., Jenni O., Achermann P. (2011). The Sleep EEG as a Marker of Intellectual Ability in School Aged Children. *Sleep*, 34 (2). 181-189.
- Gillberg C. (1998). Asperger syndrome and high-functioning autism. *The British Journal of Psychiatry*, 172 (3), 200-209.
- Godbout R., Bergeron C., Limoges E., Stip E., Mottron L. (2000). A Laboratory Study of Sleep in Asperger's Syndrome. *NeuroReport*, 11 (1), 127-130.
- Goddard L., Howlin P., Dritschel B., Patel P. (2006). Autobiographical Memory and Social Problem-solving in Asperger Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37, 291-300.
- Gorgoni M., Lauri G., Truglia I., Cordone S., Sarasso S., Scarpelli S., Mangiaruga A., D'Atri A., Tempesta D., Ferrara M., Marra C., Rossini P.M. (2016). Parietal Fast Sleep Spindle Density Decrease in Alzheimer's Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neural Plasticity*, 2016, Article ID 8376108.
- Gorgoni M., Scarpelli S., Reda F., De Gennaro L. (2020). Sleep EEG Oscillations in Neurodevelopmental Disorders Without Intellectual Disabilities. *Sleep Medicine Reviews*, 49, 101224.
- Gruber R., Wise M. (2016). Sleep Spindle Characteristics in Children with Neurodevelopmental Disorders and Their Relation to Cognition. *Neural Plasticity*, 2016:4724792.
- Hahn M., Joechner A., Roell J., Schabus M., Heib D., Gruber G., Peigneux P., Hoedlmoser K. (2018). Developmental changes of sleep spindles and their impact on sleep-dependent memory consolidation and general cognitive abilities: A longitudinal approach. *Developmental Science*, 2019;22:e12706.
- Halász P., Terzano M., Parrino M., Bódizs R. (2004). The Nature of Arousal in Sleep. *Journal of Sleep Research*, 13, 1-23.
- Hennies N., Ralph M., Kempkes M., Cousins J., Lewis P. (2016). Sleep Spindle Density Predicts the Effect of Prior Knowledge on Memory Consolidation. *Journal of Neurosciences*, 36 (13), 3799-3810.

- Himanen S., Virkkala J., Huupponen E., Hasan J. (2003). Spindle frequency remains slow in sleep apnea patients throughout the night. *Sleep Medicine* 4, 229-234.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., Quan, S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine: U.S.A.
- Kamara D., Beauchaine T. (2019). A Review of Sleep Disturbances among Infants and Children with Neurodevelopmental Disorders. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, <https://doi.org/10.1007/s40489-019-00193-8>.
- Kim A., Latchoumane C., Lee S., Kim GB., Cheong E., Augustine G., Shin H. (2012). Optogenetically induced sleep spindle rhythms alter sleep architectures in mice.
- Kryger, M., Roth, T., Dement, W. (2011). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Inc: Canada
- Kunz, D., Mahlberg, R., Müller, C., Tillman, A., Bes, F. (2004). Melatonin in patients with reduced REM sleep duration: two randomized controlled trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (1), 128-134.
- Lambert A., Tessier S., Chevrier E., Scherzer P., Mottron L., Godbout R. (2013). Sleep in Children with High Functioning Autism: Polysomnography, Questionnaires and Diaries in a Non-Complaining Sample. *Sleep Medicine*, 14 (1), 137-138.
- Latchoumane CF., Ngo HV., Born J., Shin HS. (2017). Thalamic Spindles Promote Memory Formation during Sleep through Triple Phase-Locking of Cortical, Thalamic and Hippocampal Rhythms. *Neuron* 95, 424-435.
- Latreille V., von Ellenrieder N., Peter-Derex L., Dubeau F., Gotman J., Frauscher B. (2020). *NeuroImage*, 213 (2020), 116748.
- Le Bon O., Staner L., Hoffman G., Dramaix M., San Sebastian I., Murphy JR., Kentos M., Pelc I., Linkowski P. (2001). The first-night effect may last more than one night. *Journal of Psychiatric Research*, 35 (3), 165-172.
- Lecci S., Fernandez L., Weber F., Cardis R., Chatton JY., Born J., Lüthi A. (2017). Coordinated Infralow, neural and cardiac oscillations mark fragility and offline periods in mammalian sleep. *Sciences Advances*, 3 (2), doi: 10.1126/sciadv.1602026.
- Lee J., Kim D., Shin H. (2004). Lack of Delta Waves and Sleep Disturbances during Non-rapid Eye Movement Sleep in Mice Lacking Alpha1G-subunit of T-type Calcium Channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101(52), 18195-18199.
- Li J., Vitiello M., Gooneratne N. (2018). Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics*, 13 (1), 1-11.
- Limoges E., Mottron L., Bolduc C., Berthiaume C., Goodbout R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain* 128 (5), 1049-1061.

- Louis J., Zhang JX., Revol M., Debilly G., Challamel J. (1992). Ontogenesis of nocturnal organization of sleep spindles: a longitudinal study during the first 6 months of life. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83 (5) 289-296.
- Louis E., Frey L. (2016). *Electroencephalography, an Introductory Text and Atlas of Normal and Abnormal Findings in Adults, Children and Infants*. American Epilepsy Society: USA
- Malow B., Marzec M., McGrew S., Wang L., Henderson L., Stone W. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep* 29 (12), 1563-1571.
- Manoach D., Stickgold R. (2019). Abnormal Sleep Spindles, Memory Consolidation and Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15, 452-479.
- Manzar D., Rajput M., Zannat W., Pandi-Perumal S., BaHammam A., Hussain E. (2016). Spontaneous K-Complex Density in Slow-Wave Sleep. *PLOS ONE*, DOI:10.1371/journal.pone.0150929
- Margulis L. (2009). Funcionamiento de los sistemas de memoria en niños con trastorno autista y trastorno de Asperger. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 31, 29-48.
- Martin-Ruiz, CM., Lee, M., Perry, RH., Baumann, M., Court, JA., Perry, EK. (2004). Molecular analysis of nicotin receptor expression in autism. *Molecular Brain Research*, 123, 81-90.
- Maski K., Holbrook H., Manoach D., Hanson E., Kapur K., Stickgold R. (2015). Sleep dependent memory consolidation in children with autism spectrum disorder. *Sleep*, 38 (12), 1955–1963.
- Melke, J., Botros, H., Chaste, P., Betancur, C., Nygren, G., Anckarsäter, H., Rastam, M., Gillberg, IC., Delorme, R., Chabane, N., Mouren, M., Fauchereau, F., Durand, CM., Chevalier, F., Drouot, X., Collet, C., Launay, J., Leboyer, M., Gillberg, C., Bougeron, T. (2008). Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 13, 90-98.
- Metcalf D., Mondale J., Butler F. (1971). Ontogenesis of Spontaneous K-Complex. *Psychophysiology*, 8 (3), 340-347.
- Miano S., Bruni O., Elia M., Trovato A., Smerieri A., Verrillo E., Roccella M., Terzano M., Ferri R. (2007). Sleep in children with autistic spectrum disorder: A questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Medicine*, 9 (1), 64-70.
- Mitrofanis J., Guillery RW. (1993). New Views of the Thalamic Reticular Nucleus in the Adult and the Developing Brain. *Trends in Neuroscience*, 16 (6), 240-245.
- Mölle M., Bergmann T., Marshall L., Born J. (2011). Fast and Slow Spindles during the Sleep Slow Oscillation: Disparate Coalescence and Engagement in Memory Processing. *Sleep*, 34 (10), 1411-1421.

- Morin A., Doyon J., Dostie V., Barakat M., HadjTahar A., Korman M., Benali H., Karni A., Ungerleider LG., Carrier J. (2008). Motor Sequence Learning Increases Sleep Spindles and Fast Frequencies in Post-training Sleep. *Sleep*, 31 (8), 1149-1156.
- Morrison. (2008) DSM-IV, Guía para el Diagnóstico Clínico. Manual Moderno: México
- Nicolas A., Petit D., Rompré S., Montplaisir J. (2001). Sleep Spindle characteristics in healthy subjects of different age groups. *Clinical Neurophysiology*, 112 (3), 521-527.
- Palva S., Palva M. (2007). New vistas for α -frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, doi:10.1016/j.tins.2007.02.001
- Plaisted K., O’Riordan M., Baron-Cohen S. (1998). Enhanced Discrimination of Novel, Highly Similar Stimuli by Adults With Autism During a Perceptual Learning Task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39 (5), 765-775.
- Polimeni M., Richdale A., Francis A. (2005). A Survey of sleep problems in Autism, Asperger's Disorder and Typically Developing Children. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49 (4), 260-268
- Poulin J., Daoust AM., Forest G., Stip E., Godbout R. (2003). Sleep Architecture and its Clinical Correlates in First Episode and Neuroleptic-Naïve Patients with Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62, (1), 147-153.
- Purcell SM., Manoach D., Demanuele C., Cade B., Mariani S., Cox R., Panagiotaropoulou G., Saxena R., Pan J., Smoller J., Redline S., Stickgold R. (2017). Characterizing sleep spindles in 11,630 individuals from the National Sleep Research Resource. *Nature Communications* 8:15930
- Robert J., Hoffmann R., Emslie G., Hughes C., Reintelmann J., Moore J., Armitage R. (2006). Sex and Age Differences in Sleep Macroarchitecture in Childhood and Adolescent Depression. *Sleep*, 29 (3), 351-358
- Rosanova M., Ulrich D. (2005). Pattern-Specific Associative Long-Term Potentiation Induced by a Sleep Spindle-Related Spike Train. *The Journal of Neuroscience*, 25 (41), 9398-9405.
- Sateia, M. (2014). *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, Highlights and Modifications*. *Contemporary Reviews in Sleep Medicine*, 146 (5), 1387-1394
- Schabus M., Gruber G., Parapatics S., Sauter C., Klösch G., Anderer P., Klimesch W., Saletu B., Zeitlhofer J. (2004). Sleep Spindle and their Significance for Declarative Memory Consolidation. *Sleep*, 27 (8), 1479-1485.
- Schmidt C., Peigneux P., Muto V., Schenkel M., Knoblauch V., Münch M., de Quervain D., Wirz-Justice A., Cajochen C. (2006). Encoding Difficulty Promotes Postlearning Changes in Sleep Spindle Activity during Napping. *The Journal of Neuroscience*, 26 (35), 8976-8982.

- Scholle S., Zwacka G., Scholle HC. (2007). Sleep Spindle evolution from infancy to adolescence. *Clinical Neurophysiology*, 118 (7), 1525-1531.
- Shakankiry E. (2011). Sleep physiology and sleep disorders in Childhood. *Nature and Science of Sleep* 3, 101-114.
- Siddiqui F., Strus J., Ming X., Lee I., Chokroverty S., Walters A. (2007). Rise of Blood Pressure with Periodic Limb Movements in Sleep and Wakefulness. *Clinical Neurophysiology*, 118 (9), 1923-1930.
- Smith C., Lapp L. (1991). Increases in Number of REMs and REM Density in Humans Following an Intensive Learning Period. *Sleep*, 14 (4), 325-330.
- Staresina B., Bergmann TO., Bonnefond M., van der Meij R., Jensen O., et al. (2015). Hierarchical Nesting of Slow Oscillations, Spindles and Ripples in the Human Hippocampus during Sleep. *Natural Neurosciences*, 18 (11), 1679-1686.
- Tadel F., Baillet S., Mosher JC., Pantazis D., Leahy RM. (2011) Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG Analysis *ComputIntellNeurosci*, 2011, ID:879716
- Takahara M., Kanayama S., Hori T. (2009). Co-occurrence of Sawtooth Waves and Rapid Eye Movements during REM Sleep. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 11 (3), 144-148.
- Tamaki M., Matsuoka T., Nittono H., Hori T. (2008). Fast Sleep Spindle (13–15 Hz) Activity Correlates with Sleep-Dependent Improvement in Visuomotor Performance. *Sleep*, 31 (2), 204-211.
- Tamminen J., Payne J., Stickgold R., Wamsley E., Gaskell G. (2010). Sleep Spindle Activity is Associated with the Integration of New Memories and Existing Knowledge. *The Journal of Neuroscience*, 30 (43), 14356-14360.
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*, 50(2), 147-152.
- Thenhausen N., Kuss M., Wiater A., Schlarb A. (2017). Sleepproblems in adolescents with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Somnologie*, 21, 28-36.
- Tessier S., Lambert A., Chicoine M., Scherzer P., Soulieres I., Godbout R. (2015). Intelligence measures and stage 2 sleep in typically-developing and autistic children. *International Journal of Psychophysiology*, 97 (1), 58–65.
- Ueda K., Nittono H., Hayashi N., Hori T. (2001). Spatiotemporal changes of slow wave activities before and after 14 Hz/12 Hz sleep spindles during stage 2 sleep. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 183-184.
- Valencia, M., Pérez-Padilla, R., Salín-Pascual, R., Meza, S. (2009). *Trastornos del Dormir*. Universidad Nacional Autónoma de México: México DF.

- Vazquez B., Del Sol M. (2017). Neuroanatomical Characteristics of Asperger's Syndrome. *International Journal of Morphology*, 35 (1), 376-385.
- Weiner O., Dang-Vu T. (2016). Spindle Oscillations in Sleep Disorders: A Systematic Review. *Neural Plasticity*, 2016, Article ID 7328725.
- Wennberg R. (2009). Intracranial Cortical Localization of the Human K-Complex. *Clinical Neurophysiology*, 121 (8), 1176-1186.
- Yamadori A. (1971). Role of spindles in the onset of sleep. *Kobe Journal of Medical Sciences*, 17, 97-111
- Yetkin O., Aydogan D. (2018). Effect of CPAP on sleep spindles in patients with OSA. *Respiratory, physiology & neurobiology*, 247, 71-73.
- Yetton B., Niknazar M., Duggan K., McDevitt E., Whitehurst L., Sattari N., Mednick S. (2016). Automatic Detection of Rapid Eye Movements (REMs): A Machine Learning Approach. *Journal of Neuroscience Methods*, 259, 72-82.