



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

ANÁLISIS CUANTITATIVO DEL EEG DURANTE EL SUEÑO
EN PACIENTES CON TUMORES CEREBRALES:
UN ESTUDIO EXPLORATORIO

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
MTRA. LAURA VICTORIA ORTEGA LEONARD

Comité tutorial:

Tutora principal: **DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA**
Facultad de Psicología, UNAM

Tutora adjunta: **DRA. MATILDE VALENCIA FLORES**
Facultad de Psicología, UNAM

Tutor externo: **Dr. OSCAR RENÉ MARRUFO MELÉNDEZ**
Instituto de Nacional de Neurología y Neurocirugía

Jurado A: **DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ**
Facultad de Psicología, UNAM

Jurado B: **DR. BERNARDO CACHO DÍAZ**
Instituto Nacional de Cancerología

Ciudad de México, Abril 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.

Parte del trabajo realizado en esta tesis, fue presentado en el 12th FENS Forum of Neuroscience (2020) y el 51th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (2021).

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial al Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología, en donde he tenido la oportunidad de continuar enriqueciendo mi formación profesional.

A la Unidad de Neurociencias del Instituto Nacional de Cancerología y a los Departamentos de Neurocirugía, Resonancia Magnética y Cognición y Conducta del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por el uso de sus instalaciones y por las facilidades para llevar a cabo el estudio.

Con agradecimiento a Carlos Raúl Castillo Montoya de la empresa “Sueño México, Medicina y Neurofisiología del Sueño S.C.”, por el préstamo del equipo necesario para realizar los registros de sueño y el apoyo en estos.

Con especial gratitud a la Dra. Irma Yolanda del Río Portilla, con quien he crecido profesional y personalmente. Estos años de trabajo a su lado, han reforzado mi admiración a su profesionalismo y calidad humana.

Con singular reconocimiento a la Dra. Josefina Ricardo Garcell, quién fue pieza indispensable en mi formación doctoral y para el presente estudio, y cuya lamentable pérdida, dejará un hueco importante en esta área de investigación.

A los miembros de mi comité, Dr. Bernardo Cacho, Dra. Dolores Rodríguez y Dr. Oscar Marrufo, de quienes considero son ejemplos de grandes profesionales en su área. Gracias por su paciencia, dedicación y confianza.

A los miembros del laboratorio de sueño de la Facultad de Psicología de la UNAM, por las valiosas aportaciones a este trabajo, así como su apoyo y los gratos momentos compartidos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (CVU 363836) y a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) (IN23172), por el financiamiento.

Finalmente, mi gratitud a todos los participantes que hicieron posible este proyecto, brindándome su tiempo y su confianza.

Dedicatoria

Con especial dedicatoria a Herlindo y a Laura por el apoyo incondicional, amor y por ser mis grandes ejemplos a seguir.

A todas aquellas personas, familiares y grandes amig@s, que me han acompañado durante esta gran experiencia, haciendo que valga la pena cada momento.

***“Some things will always be truly beautiful,
such as great art and great music.
The same is true for great science”.***

Vivek Malhotra and Eve Marder,
The pleasure of publishing (eLife, 2015)

Índice

RESUMEN.....	5
El sueño: sus características y evaluación.....	6
Sueño y EEG.....	9
Sueño MOR.....	12
Lóbulo frontal y sueño	16
Tumores cerebrales	21
Tumores cerebrales y evaluación del sueño.....	23
Sueño y patología cerebral como modelo de estudio.....	25
Justificación	30
Pregunta de investigación.....	31
Objetivos	31
General	31
Específicos	31
Hipótesis	32
Diseño	33
Variables	33
Independientes	33
Dependientes	33
MÉTODO	35
Participantes	35
Instrumentos	37
Aparatos	40
Procedimiento	40
Registro Polisomnográfico (PSG)	43

<i>Análisis de la señal</i>	44
Análisis de datos	46
RESULTADOS.....	48
1. Descripción de la muestra	48
2. Cuestionarios de auto-informe	50
3. Variables polisomnográficas	51
4. Análisis cuantitativo del EEG (qEEG).....	54
Potencia	54
Acoplamiento temporal	57
DISCUSIÓN.....	61
Percepción de sueño y del estado de ánimo.....	61
Arquitectura del sueño	63
Poder espectral.....	67
CONCLUSIONES.....	70
REFERENCIAS	73

RESUMEN

Introducción: los lóbulos frontales se han asociado previamente en la regulación de los movimientos oculares y con los cambios cognitivos durante las ensoñaciones en la etapa de sueño MOR. Esto se puede explicar por los cambios en las bandas electroencefalográficas y en el acoplamiento temporal de las áreas frontales con otras regiones cerebrales. Asimismo, los patrones electrofisiológicos del sueño pueden verse modificados por una patología cerebral, como los tumores, lo que nos permite conocer en profundidad qué ocurre cuando estas lesiones afectan a una determinada zona del cerebro, como los lóbulos frontales, y de los cuales son escasos los estudios. Por lo que el objetivo fue caracterizar la arquitectura del sueño y la actividad eléctrica cerebral en pacientes con tumor cerebral frontal. **Método:** se evaluaron 10 pacientes mediante registros polisomnográficos y cuestionarios de autoinforme sobre calidad del sueño, insomnio y somnolencia, además de inventarios de depresión y ansiedad. Se graficaron los hipnogramas de sueño y para el análisis cuantitativo de EEG (qEEG), se utilizó el algoritmo Fast Fourier Transformation (FFT) para obtener la potencia espectral de cada participante, canal y banda de frecuencia. **Resultados:** los pacientes con tumor cerebral frontal presentaron una alteración de la arquitectura del sueño, caracterizada por cambios en el patrón y en el tiempo que permanecen dormidos. Mayores densidades de potencia espectral para el sueño MOR, para todos los electrodos y para cada una de las bandas; pueden ser observados por los pacientes en comparación con los valores normativos (Hertenstein et al., 2018). Mediante el análisis de correlación intra e interhemisférica, se logran observar las redes que se forman a nivel de la actividad eléctrica cerebral. Finalmente, se encontró que los valores objetivos (variables polisomnográficas) no necesariamente corresponden a la percepción de alteración a través de métodos subjetivos (cuestionarios de autoinforme). **Conclusiones:** la presencia de este tipo de patología, que provoca cambios estructurales y funcionales, nos permite comprender la participación de los lóbulos frontales durante este estado.

Palabras clave: Sueño MOR, Lóbulo frontal, tumores cerebrales, qEEG, arquitectura del sueño.

El sueño: sus características y evaluación

El sueño se define como un estado fisiológico, que se caracteriza por cambios conductuales, en la actividad eléctrica cerebral y en el organismo en general (Carlson, 2010; Corsi-Cabrera, 1983; del Río-Portilla, 2006). De acuerdo con una definición conductual, el sueño es un estado reversible con desconexión perceptual y un aumento en el umbral de respuesta al entorno. Típicamente (pero no necesariamente) va acompañado de recumbencia postural, quietud del comportamiento, ojos cerrados, además de otros indicadores comúnmente asociados con el sueño (Carskadon y Dement, 2017).

Se conoce que el sueño no es un proceso homogéneo, sino que puede dividirse en diferentes etapas, las cuales se caracterizan por un tipo de actividad eléctrica cerebral particular, así como por mecanismos fisiológicos propios. Se pueden observar dos fases, sueño de Movimientos Oculares Rápidos (MOR) y sueño no MOR (NMOR); el primero, también llamado sueño paradójico (debido a que su actividad electroencefalográfica es muy similar a la vigilia), se caracteriza por una fase activa del sueño, mientras que el segundo, conocido también como sueño de ondas lentas, es la fase tranquila o descansada del sueño y se divide a su vez en cuatro estadios o etapas en los que el sueño se profundiza progresivamente según hallazgos electroencefalográficos.

Estas fases del sueño se presentan con un patrón o ciclo repetido de sueño NMOR seguido de sueño MOR; cada ciclo dura aproximadamente 90 minutos. La sucesión de estas fases durante toda la noche forma una arquitectura del sueño única.

De forma general, el ciclo sueño-vigilia lo dicta un reloj biológico intrínseco o ritmo circadiano (Carlson, 2010; Corsi-Cabrera, 1983; Hirshkowitz, 2004; Kandel, Schwartz y Jessell, 2000). Asimismo, este ciclo de sueño y vigilia es una manifestación básica de la actividad del Sistema Nervioso Central (SNC) a la vez que es regulado por diversas estructuras cerebrales (Durán, Miranda y Cintra, 2010).

Gracias a los trabajos de Moruzzi y Magoun, se demostró que la formación reticular, que es un sistema inespecífico de proyección difusa sobre la corteza cerebral, es la responsable del ciclo sueño-vigilia (Brown et al., 2012). Específicamente para la vigilia, sus principales neurotransmisores inductores corresponden a las monoaminas, acetilcolina y glutamato. En conjunto este grupo de núcleos y sus neurotransmisores son llamados el Sistema Reticular Activador Ascendente (SRAA) (Chang y Acuña, 2020), ésta activa la corteza cerebral por dos vías, la vía dorsal a través de los núcleos intralaminares del tálamo, y la vía ventral que se proyectan al hipotálamo lateral y núcleos basales (Meynert, cintilla diagonal de Broca, sustancia innominada y núcleos del septo), cuyas conexiones terminan en la corteza cerebral e hipocampo. Finalmente, se han descrito neuromoduladores como las hipocretinas u orexinas del hipotálamo posterior y lateral, involucradas en la facilitación de la actividad motora, tono muscular, el despertar, sueño MOR, así como funciones metabólicas, neuroendócrinas y vegetativas (Aguirre-Navarrete, 2007).

En cuanto al sueño, la principal estructura del SNC que lo promueve corresponde al área preóptica del hipotálamo (APH), al inhibir el SRAA. Específicamente, ocurre cuando las neuronas de hipocretinas son inhibidas por las descargas gabaérgicas

y de galanina que se originan en APH. Estas neuronas inhibitorias e inductoras del sueño también reciben aferencias inhibitorias del hipotálamo paraventricular e hipotálamo dorsomedial y del Núcleo Supraquiasmático (NS, el denominado reloj biológico). Este NS, también es inhibido por la hormona melatonina, secretada por la glándula pineal y sincronizada por el ciclo luz-oscuridad (Aguirre-Navarrete, 2007; Brown et al., 2012), ya que la oscuridad propicia la aparición de esta hormona. Asimismo, con la disminución de la temperatura corporal durante la noche aumenta la actividad de las neuronas Gabaérgicas promotoras del sueño, esta activación del sistema promotor del sueño lleva a su vez a una inhibición de la actividad de los centros promotores de la vigilia, de esta forma iniciando y manteniendo el sueño (Chang y Acuña, 2020

Por otro lado, una forma de llevar a cabo el estudio del sueño es a través de métodos subjetivos, usando escalas y auto-informes, principalmente para conocer aspectos de la calidad del sueño, la presencia de sintomatología que oriente hacia el diagnóstico de alguna alteración del sueño o incluso, se puede realizar el registro de las ensoñaciones o actividad onírica durante el sueño.

De forma objetiva, se puede llevar a cabo su estudio en el laboratorio de sueño, por medio de la polisomnografía (PSG), en donde se obtienen medidas electrofisiológicas como el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante el EEG, la actividad muscular con Electromiograma (EMG) y el registro de los movimientos oculares a través del Electrooculograma (EOG). Además de otras mediciones como la actividad eléctrica del corazón mediante el Electrocardiograma (ECG), señales del flujo de aire por termistor nasal-oral, el esfuerzo respiratorio con

las bandas torácicas y abdominales, la saturación de oxígeno (SaO₂) sanguíneo por medio de un oxímetro de pulso y el ronquido a través de un micrófono, mientras el individuo duerme (Carlson, 2010; Murillo, Arias y Anguino, 2010).

Sueño y EEG

La actividad eléctrica cerebral se modifica dependiendo de la fase o estado de vigilancia en el que se encuentre el individuo (Durán et al., 2010). Dicha actividad registrada mediante el EEG (junto con otros indicadores), permite decidir si un cerebro está dormido o despierto, precisamente porque da cuenta del estado general del sistema (Corsi-Cabrera, 2010).

En cuanto a sus bases fisiológicas, las oscilaciones del EEG, son generadas por la sumación de los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios en las neuronas piramidales corticales. Esta medida de la actividad eléctrica de ensambles neuronales cuenta con una resolución temporal de milisegundos, lo que posibilita el estudio de la función cerebral en “tiempo real” (Pizzagalli, 2007).

Como la actividad EEG humana muestra un rango de frecuencia, voltaje, morfología, reactividad y predominio regional, se ha dividido fundamentalmente en bandas establecidas por inspección visual, entre las que se encuentran: delta, theta, alfa, beta y gamma (Carskadon y Dement, 2017; Corsi-Cabrera et al., 2000) (véase Tabla 1).

Durante el sueño, se puede observar un patrón normal de EEG, encontrándose un predominio de dichas bandas a través de las fases de sueño (Durán et al., 2010). Asimismo, las demás medidas poligráficas para la detección de movimientos oculares, contracciones musculares, ritmos cardíacos, patrones respiratorios, etc., son esenciales para el registro de sueño, con el fin de ayudar a caracterizar estados de sueño y para ayudar en la identificación de artefactos no cefálicos (Mizrahi, Moshé y Hrachovy, 2011).

Por otro lado, el análisis cuantitativo del EEG, permite extraer más información que su simple inspección visual. Se conoce que la señal eléctrica cerebral es una señal compleja compuesta por muchas frecuencias que están presentes todo el tiempo, cada una de ellas con diferente magnitud o amplitud, que no pueden apreciarse a simple vista debido al predominio de alguna de ellas. Por lo tanto, el análisis cuantitativo mediante diferentes procedimientos matemáticos, permite extraer la composición, tanto de frecuencias como de amplitudes de la señal compleja. Uno de estos procedimientos es la Transformada de Fourier (Corsi-Cabrera, 2010).

Banda	Frecuencia/ amplitud	Predominio regional	Reactividad	Generadores
Delta	<4 Hz / 50 a 200 μ V	Predomina regiones frontales	Típicamente asociada con el sueño en adultos sanos y en patología neurológica (Pizzagalli, 2007).	Tálamo Corteza cerebral (Amzica y Lopes da Silva, 2010).
Theta	4 a 7 Hz / 20 a 70 μ V	Línea media y temporal	Puede existir en el adulto despierto o estar ausente Fase inicial de somnolencia (Rowan y Tolunsky, 2004).	Sistema septo-hipocampal y otras regiones límbicas (Pizzagalli, 2007).
Alfa	8-13 Hz / 10-45 μ V	Regiones posteriores	Persona relajada, despierta, con los ojos cerrados. Se atenúa con ojos abiertos, alerta repentina o concentración mental (bloqueo o desincronización alpha) (Pizzagalli, 2007).	Corteza cerebral, principalmente en las áreas visuales, aunque también se pueden registrar en el tálamo visual (núcleos geniculados laterales y pulvinar) (Amzica y Lopes da Silva, 2010).
β Beta	14 a 29 Hz / 10-20 μ V	Frontocentral	Incrementa con atención y vigilancia (Pizzagalli, 2007).	Neuronas corticales y neuronas talámicas intralaminares rostrales (Amzica y Lopes da Silva, 2010).
Gamma	>30 Hz		Asociada con procesos atencionales, arousal, reconocimiento de objetos, modulación de procesos sensoriales.	

Tabla 1. Descripción de las bandas de frecuencia que se pueden observar en el EEG normal del adulto.

Sueño MOR

Como se mencionó previamente, el sueño MOR se caracteriza por la activación del EEG, por un trazo de frecuencia mixta de bajo voltaje, además de presentarse atonía muscular y las ráfagas episódicas de movimientos oculares rápidos, dichas características en su conjunto es lo que lo definen (Carskadon y Dement, 2017). Asimismo, se reporta la presencia de actividad onírica o ensoñaciones, que representa una forma peculiar de actividad cognitiva. La cual ha sido asociada con el sueño MOR, basado en el recuerdo vívido de las ensoñaciones informadas en el 80% de los despertares provocados en esta etapa de sueño (Hobson, 2002; Solms, 2000).

Existen otros indicadores fisiológicos que se presentan durante esta etapa que reflejan un estado de intensa actividad simpática. El metabolismo cerebral se eleva a niveles similares a los de la vigilia, la temperatura, el riego sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebral también se incrementan. En el varón se producen regularmente erecciones penéneas, mientras que, en la mujer, se incrementa también la cantidad de sangre que va a los órganos genitales. En ambos géneros, las pupilas se constriñen intensamente (miosis), lo que refleja el elevado cociente entre la estimulación simpática y parasimpática de la pupila (Chang, Schomer y Niedermeyer, 2010; Corsi-Cabrera, 1983; Siegel, 2002).

En cuanto a la ocurrencia del sueño MOR, tiene una periodicidad típica durante la noche, el primer episodio ocurre aproximadamente de una hora a una hora y media después de que una persona se queda dormida y dura unos minutos.

Posteriormente, los episodios ocurren a intervalos de aproximadamente 90 minutos a lo largo de la noche y, a medida que avanza la noche, los episodios se vuelven más largos. El último período de sueño MOR, antes del despertar por la mañana, puede durar entre 30 y 50 minutos (Siegel, 2002).

Con respecto al correlato neurobiológico, la porción dorsal del puente (tegmento pontino), que contiene el grupo de células y tractos de fibras ascendentes denominados SRAA, cuya parte más rostral se conoce como núcleo reticular pontis oralis y es el que origina la descarga del sueño MOR; además del área localizada en su parte lateral, ventral al núcleo ceruleus (Aguirre-Navarrete, 2007). En particular, la formación reticular mesencefálica, es responsable de la desincronización del EEG (actividad eléctrica cerebral de frecuencia rápida y baja amplitud), que es una de las características más reveladora del sueño MOR.

Asimismo, el puente y la medula espinal, contribuyen en otro de los componentes del sueño MOR, como es la atonía muscular (Jiménez, Gordillo y Velázquez, 2011; Siegel, 2002). Además, durante el sueño MOR, se producen ráfagas ocasionales de actividad muscular (contracciones musculares), que son importantes en el refinamiento de la conectividad de la médula espinal y se deben a ráfagas de potenciales sinápticos excitadores, glutamatérgicos (Brown et al., 2012).

Mientras que, para los movimientos oculares rápidos, que aparecen intermitentemente durante el sueño MOR por activación de los núcleos tegmental laterodorsal y pedúnculo pontino, que estimulan los núcleos periabducens en la región dorsomedial de la protuberancia (Aguirre-Navarrete, 2007). Asimismo, activaciones fisiológicas fueron halladas en los campos oculares frontales antes del

inicio de las sacadas; regiones pontinas antes y durante de las sacadas y en la corteza visual posterior a estas (Ioannides et al., 2004).

Por otro lado, durante el sueño MOR la excitabilidad cortical se encuentra en sus niveles máximos, así como en la transmisión talámica (Corsi-Cabrera, 1983). Asimismo, una primera descripción de la distribución de la actividad cerebral, mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés), fue llevada a cabo por Maquet et al. (1996). De acuerdo a sus hallazgos, se presenta una mayor activación de regiones relacionadas con la adquisición de la memoria influenciada emocionalmente (complejo amigdalino, tálamo izquierdo, el tegmento pontino, la corteza del cíngulo anterior y el opérculo parietal derecho). Así como una menor activación en una vasta área de la corteza prefrontal dorsolateral, corteza parietal (giro supramarginal), así como en la corteza del cíngulo posterior y el precuneus.

También existe un mecanismo neuroquímico de regulación del ciclo sueño-vigilia, por ejemplo; las regiones de generación del sueño MOR incluyen neuronas predominantemente glutamatérgicas y GABAérgicas. Específicamente las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmentales laterodorsal y pedunculopontino, se han identificado como promotoras de esta fase del sueño (Monti, 2013). Asimismo, las neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal se proyectan hacia la corteza y contribuyen a la activación del EEG característica de la vigilia y del sueño MOR (Watson, Baghdoyan y Lydic, 2010). Neuronas que contienen serotonina del núcleo del rafé dorsal, noradrenalina del locus coeruleus e histamina del núcleo tuberomamilar se descargan a sus velocidades más rápidas durante la vigilia,

disminuyen su disparo en el sueño no MOR, dejan de descargar antes y durante el sueño MOR y reanudan el disparo antes del inicio de la vigilia. Mientras que las neuronas dopaminérgicas, por el contrario, no muestran cambios importantes en las tasas de disparo a lo largo del ciclo sueño-vigilia (Watson et al., 2010).

De acuerdo a la actividad eléctrica cerebral, Corsi-Cabrera y colaboradores en 1988 y en 1995, reportaron que la contribución proporcional de cada banda electroencefalográfica es distinta, en cada etapa del sueño y que el grado de diferenciación funcional entre regiones corticales reflejado en la correlación tanto ínter como intrahemisférica, sufre modificaciones significativas en comparación con la vigilia.

Broughton en 1968, mencionó que el estudio cuantitativo de la actividad EEG demuestra que la activación local, así como el acoplamiento temporal (o sincronía de la actividad eléctrica cerebral) entre regiones corticales cambia profundamente durante el sueño, surgiendo un patrón de organización funcional diferente al de la vigilia y con experiencias diferentes; con cierto grado de confusión mental al despertar del sueño no MOR y con imágenes con intensidad perceptual, pero extrañas e incongruentes durante el sueño MOR. Por lo tanto, los cambios en la actividad eléctrica cerebral, reflejan diferentes mecanismos fisiológicos en la generación de las ensoñaciones en sueño no MOR y sueño MOR (Corsi-Cabrera, 2003). Lo anterior fue también corroborado por Takeuchi y colaboradores (2003), que encontraron patrones en el poder espectral distintos en ambas fases, lo que se manifestaba en el análisis de medidas subjetivas de las ensoñaciones.

Lóbulo frontal y sueño

El sueño es regulado por diversas estructuras cerebrales, entre las que se encuentran los lóbulos frontales, los cuales están divididos en: corteza motora (Área de Brodmann [AB] 4), corteza premotora (AB 6 y 8), que a su vez se divide en corteza premotora o área lateral 6, corteza motora suplementaria o área medial 6 y campo ocular frontal o área 8. En humanos el área premotora lateral se expande para dar lugar al área 44 y 45 de Brodmann o área de Broca, involucrada en la producción del lenguaje. Cabe resaltar que la corteza motora y premotora, forman parte de un sistema funcional para el control del movimiento (Kolb y Whishaw, 2009). Adicionalmente, encontramos la Corteza Prefrontal (CPF), la cual ocupa la porción más extensa y es la corteza de asociación del lóbulo frontal. La CPF a su vez contiene tres regiones: lateral o dorsolateral, medial (incluye la porción anterior del giro del cíngulo) y ventral u orbitofrontal. La CPF es funcionalmente heterogénea y lleva a cabo un papel crítico en la organización de acciones lingüísticas, cognitivas y conductuales.

Históricamente, la región prefrontal se caracteriza citoarquitectónicamente como "corteza granular frontal", ya que una gran parte tiene una capa granular IV bien desarrollada. Esto es ampliamente aceptado cuando se consideran las partes más rostrales del lóbulo frontal, sin embargo, también se reconocen características más complejas que reflejan tipos de corteza disgranular (capa IV poco desarrollada) y agranular (carente de capa IV) en las porciones más caudales de la región prefrontal de transición (Fuster, 2009).

Los lóbulos frontales están conectados con otras estructuras cerebrales, tanto corticales como subcorticales. Posee conexiones con el tallo cerebral, los ganglios basales, el sistema límbico y existe una conexión organizada topológicamente con el tálamo, especialmente con el núcleo dorsal (Fuster, 2002).

La CPF recibe fibras aferentes de numerosas estructuras del diencefalo, el mesencefalo y el sistema límbico. Además, las fibras de varias áreas neocorticales implicadas en funciones sensoriales convergen en las regiones lateral y orbitomedial. Prácticamente todas las conexiones prefrontales son recíprocas: las estructuras que envían fibras a la CPF también son receptoras de fibras de la misma (Fuster, 2009; Morecraft y Yeterian, 2002).

La CPF orbital y medial está conectada principalmente con el tálamo medial, el hipotálamo, la amígdala y la corteza límbica y temporal medial, incluido el hipocampo. Este complejo sistema interconectado, compuesto por estructuras de desarrollo temprano filogenéticamente antiguas, es el sustrato anatómico para el comportamiento emocional, instintivo y modulado por el afecto. Por otro lado, la CPF lateral, está conectada principalmente con el tálamo lateral, el núcleo caudado dorsal y la neocorteza. Este nuevo sistema de estructuras interconectadas constituye el sustrato para las funciones cognitivas ejecutivas y comportamentales (Fuster, 2009; Morecraft y Yeterian, 2002).

En cuanto a los sistemas de neurotransmisión, se ha encontrado que varios neurotransmisores y neuromoduladores se encuentran relacionados con los circuitos fronto-subcorticales entre los que se incluyen: glutamina, GABA, glutamato, dopamina, acetilcolina, sustancia P y encefalina (Cummings, 1993). Los

cuales se originan en las formaciones nucleares del tallo cerebral y proyectan a la CPF, que a su vez manda proyecciones de regreso a dichas regiones (Fuster, 2009).

Todas las vías de alertamiento (norepinefrina, dopamina, acetilcolina, serotonina, histamina y orexina) proyectan a la CPF e influyen la función de la misma. De forma general, las catecolaminas liberadas, modulan la fuerza de las conexiones para coordinar estados cognitivos con las demandas fisiológicas (Arnsten, 2011). Específicamente la dopamina juega un rol crítico en el funcionamiento frontal, principalmente posee una función inhibitoria, asimismo participa en aspectos como el movimiento, en la respuesta al estrés, motivación y la memoria de trabajo (Clark, Boutros y Mendez, 2005; Fuster, 2009), así como en la experiencia de recompensa (Arias-Carrión et al., 2014). La noradrenalina se encuentra implicada en el procesamiento cognitivo de la información somatosensorial, además su origen reticular en el locus coeruleus, indica la posibilidad de su participación en el arousal cortical (Clark et al., 2005). Mientras que la concentración de serotonina en la CPF se ha relacionado con la memoria a corto plazo, atención, flexibilidad cognitiva, además de que óptimos niveles de serotonina son críticos para la inhibición conductual, así como niveles elevados o reducidos son seguidos por aumento de impulsividad (Puig y Gullledge, 2011), también se ha relacionado el desarrollo neurofarmacológico en síndromes psiquiátricos como depresión y esquizofrenia (Fuster, 2009).

Por otro lado, las fibras de acetilcolina proyectan difusamente a la neocorteza incluyendo las regiones prefrontales, este tracto se ha visto afectado en la

enfermedad de Alzheimer (Clark et al., 2005). Por último, también se han identificado neurotransmisores como el GABA y el glutamato, que median procesos de inhibición y excitación respectivamente ejercidos por la CPF. Asimismo, el glutamato juega un papel importante en la conectividad recíproca con el hipocampo, que puede constituir las bases fisiológicas para la adquisición de memoria de trabajo (Clark et al., 2005; Fuster, 2008).

La participación de los lóbulos frontales se ha reportado en la mediación de la fisiología normal del sueño, la actividad onírica y en el fenómeno de privación del sueño (Muzur, Pace-Schott y Hobson, 2002).

Se ha reportado una disminución de la tasa metabólica mediante el estudio de Tomografía por Emisión de Positrones, en regiones de la corteza prefrontal dorsolateral y prefrontal orbital lateral, durante sueño NMOR y MOR, por lo que se describe como una característica definitoria del sueño (Braun et al., 1997; Maquet et al., 1996).

Específicamente durante sueño NMOR, la actividad cortical frontal se caracteriza por un voltaje más alto y las ondas cerebrales más lentas en comparación con otras regiones corticales (Muzur et al., 2002). Mientras que durante el sueño MOR, su participación consta en la regulación de los movimientos oculares (Arnulf, 2011; De Carli et al., 2016; Ioannides et al., 2004). Además, se han relacionado con las ensoñaciones, dado que se caracterizan por la extravagancia, la pérdida de control voluntario sobre la trama, la atención inestable, la violación de las leyes físicas, la distorsión en la congruencia contextual, la alteración del flujo temporal y la extrañeza (Corsi-Cabrera, 1994, 1997). Dichas características de las ensoñaciones se

asemejan a la disfunción de los lóbulos frontales, que como se sabe, estos participan en procesos como la planificación, la toma de decisiones, el control voluntario de la atención, la secuenciación de la información temporal, la congruencia con el contexto social, el contraste del modelo con la realidad, la evaluación y el juicio (Fuster, 2002; Luria, 1979).

Con respecto a la actividad eléctrica cerebral, se muestra una mayor potencia de gamma (30 a 80 Hz) durante el sueño MOR que durante el sueño NMOR (Abe et al., 2008; Corsi-Cabrera et al., 2003, 2008). También se ha identificado un subtipo de onda delta durante el sueño MOR, denominadas ondas frontal-centrales u ondas de diente de sierra (mediante inspección visual se reveló que estas ondas se parecían a las ondas de diente de sierra típicas del sueño MOR). Se caracterizan por 2.5-3.0 Hz y se asocian con una mayor actividad gamma y MORs (Bernardi et al., 2019).

En cuanto a la correlación o acoplamiento temporal, se ha encontrado una disminución en la banda de gamma, entre regiones frontales y perceptivas (posteriores), junto con un alto acoplamiento temporal entre las regiones perceptivas durante el sueño MOR. Dicha disminución entre las regiones ejecutivas y perceptivas también puede ser una explicación de las características referidas de las ensoñaciones (estrafalarias, confabulatorias, con distorsiones visuales, etc.). Al mismo tiempo, la activación general más alta junto con una mayor correlación entre las regiones perceptivas puede desempeñar un papel en el rico contenido perceptivo, la persistencia de la precisión perceptiva y la vivacidad en el sueño MOR (Corsi-Cabrera et al., 2003; Pérez-Garci et al., 2001).

Por otro lado, se ha demostrado que los patrones de sueño clínicos y polisomnográficos, así como la alternancia normal de los diferentes estados de vigiliencia requieren integridad anatómica y funcional de las redes neuronales de diferentes estructuras del SNC. Además, los procesos patológicos que afectan a estas estructuras pueden modificar la fenomenología y la organización del sueño (Jouvet, 1984), por lo que una de las estrategias de investigación para conocer diferentes aspectos desconocidos del sueño MOR y de la actividad onírica, es mediante el estudio de pacientes con daño neurológico, como lo son aquellos que han sido afectados por tumores cerebrales.

Tumores cerebrales

Los tumores cerebrales y de la médula espinal se encuentran en el tejido dentro del cráneo o la columna vertebral, ósea que conforma el SNC. Los tumores se producen cuando los genes que regulan el crecimiento celular se dañan o mutan, permitiendo que las células crezcan y se dividan sin control (NINDS, 2009).

Los tumores que se desarrollan a partir de células en el cerebro se llaman tumores cerebrales primarios, mientras que, aquellos que empiezan en otra parte del cuerpo y se diseminan al cerebro se les puede denominar tumor cerebral secundario o metástasis cerebral (León-Carrion, 1995).

El nombre que reciben los tumores cerebrales depende de las células específicas o de los tejidos en los cuales se originan; por ejemplo, los gliomas se originan en las células gliales, los schwannomas, se originan en las células de Schwann que

recubren los nervios; los endimomas, en células que recubren la superficie interna del cerebro; los meningiomas, en las meninges o el tejido que recubre la superficie externa del cerebro, los adenomas en células glandulares, etc., siendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la más aceptada (Louis et al., 2007).

En cuanto a los datos epidemiológicos, los tumores cerebrales primarios, representan del 1 al 2% de las neoplasias del ser humano (Cacho, Reyes, Flores, Arrieta, Martínez-Tláhuel y Granados, 2016), mientras que los secundarios o metastáticos representan las neoplasias intracraneales más frecuentes de los adultos (Cacho, Reyes, Flores, Macedo y Mejía, 2016).

Con respecto al cuadro clínico, el nuevo crecimiento de un tumor (ya sea local o difuso), implica el desplazamiento, compresión y/o destrucción de tejido cerebral, asimismo, puede desarrollar edema y aumento de la presión intracraneal, lo que puede conllevar a convulsiones, déficit motor, sensorial y cognitivo (Ardila y Ostrosky-Solís, 2005; Gehring et al., 2010; Taphoorn y Klein, 2004).

Los pacientes pueden presentar síntomas generalizados o locales y relacionados con el sitio de la lesión (Cacho et al., 2016a) y su tamaño (volumen). Por lo tanto, el objetivo del tratamiento para los pacientes es una mayor supervivencia, mejor calidad de vida y estabilización de la función neurocognitiva. El cual puede incluir cirugía, radiación y quimioterapia, además un tratamiento precoz que se concentrará en controlar los síntomas, como por ejemplo la inflamación del cerebro o las convulsiones (American Brain Tumor Association, 2012).

Asimismo, a medida que se desarrollan diagnósticos y tratamientos más eficaces y mayor es la cantidad de pacientes oncológicos con mayor supervivencia, un creciente número de éstos reportan afectaciones derivadas del diagnóstico o del tratamiento, como los problemas de sueño. Factores como la enfermedad física, el dolor, la hospitalización, los tratamientos y la repercusión psicológica de una enfermedad maligna pueden alterar los patrones de sueño (Instituto Nacional del Cáncer, 2015; Savard y Morin, 2011; Vena, Parker, Cunningham, Clark y McMillan, 2004).

Tumores cerebrales y evaluación del sueño

Anteriormente se ha reportado la asociación entre los diferentes tipos de tumores cerebrales y trastornos del sueño, como insomnio (Autret et al., 2001; Brown et al., 2006), somnolencia (Autret et al., 2001; Jeon et al., 2017; Krieg et al., 2012), así como narcolepsia y desordenes respiratorios (Autret et al., 2001).

Se ha reportado que los trastornos del sueño son un problema prevalente e incapacitante para los pacientes con tumores malignos. Estos pueden estar presentes en toda la trayectoria del padecimiento, especialmente durante el tratamiento oncológico y durante la supervivencia (Berger, 2009; Instituto Nacional del Cáncer, 2015; Vena et al., 2004).

Una forma en la que se ha llevado a cabo el estudio del sueño en los pacientes con tumores cerebrales es por medio de medidas subjetivas, como lo son diversas escalas de evaluación del sueño. En un meta-análisis llevado a cabo por Jeon et al.

(2017) se reporta a la insatisfacción en la calidad del sueño, insomnio, apnea de sueño y somnolencia, como los síntomas más prevalentes y graves a través del curso de la enfermedad o tratamiento. Por otro lado, se ha reportado que los pacientes con metástasis cerebrales que refirieron una mejor calidad de sueño, mediante el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (ICSP), también refieren una mayor calidad de vida (Teke et al., 2016).

Asimismo, se han combinado este tipo de medidas subjetivas con métodos objetivos, por ejemplo, por medio de la actigrafía (técnica en la que se mide la actividad motriz gruesa mediante un aparato pequeño denominado actígrafo, que se pone en la muñeca o tobillo) que se utiliza como una medida rápida y accesible para determinar los patrones del sueño y la actividad diaria. En donde se ha encontrado, que los pacientes con tumores cerebrales reportan una pobre calidad del sueño (ICSP) y afectaciones en los patrones de sueño (Buffum et al., 2011; Miaskowski et al., 2011).

Por otro lado, evidencia sugiere que la alteración de la fisiología directamente relacionada con el proceso tumoración, puede desempeñar un papel prominente en la interrupción del sueño, los ritmos circadianos y los procesos de regulación del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (Berger, 2009). Por lo que otra forma de observar dichas afectaciones en relación al sueño ha sido evaluando los cambios electrofisiológicos en este tipo de patologías, mediante estudios objetivos como la polisomnografía.

Sueño y patología cerebral como modelo de estudio

Las investigaciones en las cuales se han utilizado los tumores cerebrales como modelo de estudio para observar los cambios electrofisiológicos durante el sueño, están, por ejemplo, las llevadas a cabo en pacientes con tumores de la región selar, que se caracterizan comúnmente por disfunción endocrina debido a su localización. Se ha encontrado un aumento del sueño NMOR en pacientes con alteración en la secreción de prolactina (derivado por el tumor) (Frieboes, Murck, Stalla, Antonijevic y Steiger, 1998). Por otro lado, en aquellos pacientes cuyo tumor ocasiona deficiencia de hormona de crecimiento, tienen mayor sueño de ondas lentas, mayor actividad delta y reportan una pobre calidad de sueño (ICSP), en comparación con un grupo control (Copinschi et al., 2010).

También es conocido que los tumores cerebrales constituyen el prototipo de proceso patológico que causa enlentecimiento focal. El tipo y la intensidad del mismo dependen del tipo tumoral, de su rapidez de crecimiento y de su localización. Lo anterior se ve reflejado por el predominio de ondas lentas como theta y delta, esta última, es considerada un buen indicador de enfermedad estructural (Rowan y Tolunsky, 2004).

Otros estudios se han enfocado en conocer acerca de los cambios en los patrones de actividad EEG durante el sueño, de acuerdo a la localización anatómica del tumor. Por ejemplo, Silverman y Groff (1957), refieren que mediante el análisis de los cambios de EEG desde el estado de vigilia al sueño en pacientes con tumores supratentoriales unilaterales, se puede proporcionar un indicador fiable de la profundidad de estos tumores. Ya que reportan que pacientes con tumores que

muestran persistencia del foco de ondas lentas del estado de vigilia al sueño, están localizados más hacia la superficie con respecto a la convexidad (tres centímetros o menos). Mientras que, aquellos donde las características focales del estado de vigilia tendieron a desaparecer durante el sueño, y que además contaron con una relativamente pequeña distorsión de los patrones de sueño (p ej., supresión de los husos de sueño y actividad rápida en el lado del foco de la lesión), indicaron que el tumor estaba situado al menos tres centímetros de la superficie de la corteza.

También se han descrito dos tipos de actividad delta, polimórfica (ADP) y monorítmica (ADM); la primera hace referencia a las formas de onda que duran más de 250 mseg, que tienen un origen localizado y persisten prácticamente de forma continua. Morfológicamente, estas ondas tienen una pequeña amplitud y forma irregular e impredecible que rara vez se repite. Mientras que delta monorítmica, es aquella que ocurre en ráfagas breves o trenes largos. Estos ritmos pueden aparecer de manera no sincronizada u ocasionalmente restringirse a un hemisferio (Daly, 1968; Ohgami, 1973).

En cuanto a los cambios en estos dos tipos de delta de acuerdo a la localización del tumor, Ohgami (1973), encontró ADP en lesiones cerebrales hemisféricas y ADM más a menudo en las lesiones de la fosa posterior en los pacientes con tumores cerebrales y otras lesiones ocupantes de espacio del SNC. De igual forma, el estudio de Daly (1968) muestra hallazgos similares, sin embargo, reporta cambios de ambos tipos de actividad delta por efecto de la maduración, es decir, en adultos la ADM ocurre predominantemente en las regiones frontales, mientras que en los niños aparece principalmente sobre las regiones posteriores.

De igual modo, se ha estudiado el cambio de los tipos de actividad delta durante las fases de sueño, siendo la ADP menos influenciada por las etapas del sueño y persistiendo incluso hasta la etapa del sueño MOR. Mientras que ADM tiende a desaparecer en las etapas más profundas del sueño (como el sueño de ondas lentas) y a reaparecer en la etapa del sueño MOR. Por lo que los dos tipos de actividad delta tienen diferentes mecanismos en su origen y vía de transmisión neuronal (Daly, 1968; Ohgami, 1973).

Dichos cambios en la actividad delta, también se pueden ver modificados de acuerdo a la tasa de crecimiento tumoral, por ejemplo; los tumores malignos (p. ej., el glioblastoma y los tumores metastásicos), dan lugar a una actividad delta irregular y polimórfica, además puede haber frecuencias theta asociadas y la actividad beta puede estar reducida en la zona afectada. Mientras que los tumores de crecimiento lento, se asocian con actividad epileptiforme. También dan lugar a actividad delta focal, pero menos prominente que la observada en tumores malignos (Rowan y Tolunsky, 2004).

En cuanto a los patrones en la arquitectura del sueño, se han llevado a cabo estudios en diversas patologías ocupantes de espacio, en las cuales se ha observado cambios significativos en comparación con un grupo control. Por ejemplo, en pacientes con tumores en la región frontal, tanto antes como después de la extirpación del tumor, tienen una deficiencia de la segunda etapa del sueño y una mayor representación del sueño delta (Arapova, Kuznetsova, Rostorguev, Protasova y Shikhliarova, 2018). Sin embargo, en este estudio se realizó el análisis

solamente de los primeros tres ciclos de sueño, lo cual deja de lado los mayores periodos de sueño MOR, que predominan en la segunda mitad de la noche.

En pacientes con infarto cerebral en el territorio de la arteria cerebral media, se observó menor tiempo de sueño MOR y menor relación de sueño MOR a NMOR; así como un menor índice de eficiencia de sueño (Korner et al., 1986).

Montplaisir y cols. (1997), también reportan cambios en la arquitectura del sueño en pacientes con parálisis supranuclear progresiva, que afecta principalmente regiones frontales del cerebro, así como algunas regiones subcorticales como los ganglios basales, cerebelo y tallo cerebral. Reportan una disminución en la eficiencia de sueño, en el tiempo total de sueño y en el sueño MOR, así como un aumento de la vigilia y de la etapa 1 del sueño.

Asimismo, los pacientes con Traumatismo Craneoencefálico (TCE), tienen una menor eficiencia de sueño, cuentan con mayor variabilidad en la latencia de inicio de sueño y la latencia de inicio de sueño MOR fue más corta en comparación con controles, sin embargo, no se cuenta con una adecuada delimitación de la localización de la lesión (Williams, Lazic y Ogilvie, 2008).

Diferencias hemisféricas también han sido observadas, por ejemplo, pacientes que sufrieron de un infarto del hemisferio derecho, muestran un aumento de tiempo de sueño y una disminución del sueño MOR, por el contrario, el sueño de ondas lentas, se encontró disminuido por el daño en el hemisferio izquierdo, lo que, de acuerdo con los autores, soporta la hipótesis de una función inductora y reguladora del sueño MOR dada por el hemisferio derecho (Korner et al., 1986).

En lo que respecta a la densidad de movimientos oculares rápidos, se muestra un aumento en pacientes con accidente cerebrovascular, sobre todo en aquellos con lesiones anteriores, pero no hubo diferencia de acuerdo a la lateralidad de la lesión (Pinto, Silva y Tufik, 2000).

En cuanto a los estudios que han llevado a cabo el análisis cuantitativo del EEG, han reportado que en pacientes con lesiones cerebrales provocadas por TCE leve, cuentan con mayor potencia en las bandas sigma, theta y delta durante el período de inicio del sueño, lo que indica que tenían una mayor variabilidad en el poder durante la transición de la vigilia al sueño (Williams et al., 2008).

En otro estudio, también con pacientes con TCE leve, el análisis cuantitativo global, mostró menor potencia de delta en sueño MOR, y mayor potencia beta y gamma (arousal) en ciertas derivaciones del EEG en etapa 2 del sueño, en comparación con los controles (Khoury et al., 2013).

En lo que respecta a la actividad eléctrica cerebral durante el sueño en pacientes con tumor cerebral primario en regiones frontales, se observa un aumento en el poder del ritmo delta durante el sueño de ondas lentas y cuyo foco de localización está en el hemisferio afectado por el tumor. Además, en sueño delta y en sueño MOR, se observó la presencia de un pico de potencia en el rango de ritmo alfa en regiones occipitales, siendo mayor en el hemisferio contralateral afectado por el tumor, lo cual puede indicar la presencia de un foco de activación y fragmentación, que se forma ante la presencia de los tumores cerebrales (Arapova et al., 2018). Sin embargo, no se cuenta con una comparación con valores normativos y solo se llevó

a cabo el análisis dentro del rango de frecuencia de 0.5 a 24 Hz, dejando de lado el rango de frecuencia de beta y gamma.

Justificación

El sueño es indispensable para el óptimo funcionamiento y supervivencia de los seres vivos, una prueba de ello, son los efectos que se pueden observar tras su privación o alteración, como es el deterioro de funciones fisiológicas y psicológicas (Corsi-Cabrera et al., 1992).

Durante el sueño el cerebro sufre profundas modificaciones en su organización funcional (Corsi-Cabrera, 2010), por lo que modelos experimentales; como una patología que afecta al SNC, pueden ser requeridos para conocer los patrones electrofisiológicos y cognitivos que subyacen a este estado.

Previamente se ha generado interés en esta relación entre las modificaciones en el ciclo sueño-vigilia con lesiones cerebrales, sin embargo, se cuentan con pocos estudios publicados al respecto, específicamente con tumores, que en comparación con otras patologías como las lesiones cerebro-vasculares o los TCEs, ocasionan un daño determinado en un área cerebral, lo que nos permite conocer como participa un área específica en los mecanismos del sueño MOR.

Asimismo, se tiene poca información sobre los posibles cambios ocasionados en la actividad eléctrica cerebral (espectro de potencia y acoplamiento temporal), en especial en la fase de sueño MOR, así como estudios que impliquen los lóbulos

frontales; los cuales son de gran interés dado que tienen importantes implicaciones en la cognición y la conducta humana.

Por lo cual, el estudio de pacientes con tumores frontales, daría las pautas para observar si el sueño MOR presenta cambios de acuerdo a las características de la actividad eléctrica cerebral.

Pregunta de investigación

¿Habrá diferencias en las características del sueño (percepción subjetiva y arquitectura del sueño) y en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño MOR en pacientes con tumores cerebrales frontales en comparación con valores criterio?

Objetivos

General

Analizar las características del sueño (percepción subjetiva y arquitectura del sueño) y la actividad eléctrica cerebral durante el sueño MOR en pacientes con tumores cerebrales frontales.

Específicos

- Caracterizar la percepción subjetiva y arquitectura del sueño en pacientes con tumor cerebral frontal.

- Comparar las características de la actividad eléctrica cerebral durante el sueño MOR, en pacientes con tumores cerebrales frontales con valores criterio.
- Evaluar si existen diferencias en las características del sueño MOR en los pacientes con tumores cerebrales frontales, de acuerdo a la topografía, lateralidad y tamaño de la lesión (volumen y extensión del edema peritumoral).
- Comparar los patrones electroencefalográficos con variables demográficas y clínicas de los pacientes con tumores cerebrales.

Hipótesis

- Habrá cambios en la arquitectura del sueño, en términos de duración, latencias y eficiencia del sueño entre pacientes con tumor frontal y valores criterio.
- Se presentarán cambios electroencefalográficos con respecto a la potencia durante sueño MOR entre pacientes con tumor cerebral en comparación con valores criterio.
- Se observarán diferencias en la actividad eléctrica cerebral de acuerdo a las características de los tumores como su topografía, lateralidad, tamaño de la

lesión y características socio-demográficas y clínicas; como sexo, rango de edad y tratamiento antiepiléptico.

- Pacientes con tumor reportarán mayor sintomatología de depresión y ansiedad; así como mayores déficits de sueño (insomnio y somnolencia) y menor calidad de sueño.

Diseño

Cuasi-experimental, transversal de tipo exploratorio, descriptivo y correlacional.

Variables

Independientes

Grupo con tumor cerebral en región frontal.

Variables socio-demográficas:

Sexo, edad y tratamiento antiepiléptico.

Variables clínicas:

Localización, lateralidad y tamaño de la lesión.

Dependientes

Variables electroencefalográficas:

Bandas electroencefalográficas, potencia absoluta y correlación intra e interhemisférica.

Variables polisomnográficas:

Tiempo del periodo de sueño (TPS), tiempo desde el inicio del sueño hasta el despertar final (TTS), eficiencia del sueño (ES) (relación entre el TTS y el tiempo en cama/100%), latencia del inicio del sueño (LIS), vigilia después del inicio del sueño (VDIS), latencia al sueño MOR (LSM) (tiempo desde el inicio del sueño hasta la primera época de sueño MOR), cantidad de vigilia y etapas 1, 2, 3 y sueño MOR como porcentaje del TPS.

Variables subjetivas:

Puntajes en: Índice de calidad de sueño de Pittsburg (calidad del sueño), Escala de insomnio de Atenas (severidad del Insomnio), Escala de somnolencia de Epworth (severidad de somnolencia), Inventario de Depresión de Beck-II e Inventario de Ansiedad Rasgo y Estado (IDARE).

MÉTODO

Participantes

Se registró a pacientes con diagnóstico de tumor cerebral primario o con metástasis única, en región frontal y de estirpe histológica glial. Que asistían a consulta al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS).

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de tumor cerebral primario o metastático, en región frontal y de estirpe histológica glial. Confirmado por histopatología y/o estudios de imagen (Tomografía Axial Computarizada [TAC] o Imagen de Resonancia Magnética [IRM]).
- Índice Karnofsky (descrito en el apartado de instrumentos) mayor a 60, que es una escala de funcionalidad que indica que requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades.
- Edad entre 18 a 59 años.

Criterios de exclusión

- Antecedentes de tumor cerebral previo al diagnóstico actual.
- Comorbilidades significativas (enfermedades autoinmunes, trastornos neurológicos y/o psiquiátricos).

- Aquellos pacientes con tratamiento quirúrgico, con quimioterapia, radioterapia, benzodiacepinas y antipsicóticos.
- Consumo de drogas de abuso.
- Ingerir más de una copa diaria de bebidas alcohólicas.
- Fumar más de cinco cigarrillos al día.
- Haber ingerido más de dos tazas diarias de café, té, refrescos de cola u otras bebidas estimulantes.
- Ingerir cualquier tipo de medicamentos que pudieran afectar el sueño dos días antes del registro polisomnográfico.
- Con alteraciones sensoriales y/o motoras que impida la ejecución de las pruebas.
- Aquellos con incapacidad para responder por discapacidad auditiva o deterioro cognitivo mediante el test de Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA) (puntaje menor a 26) (descrito en el apartado de instrumentos).

Criterios de eliminación

- Pacientes que no concluyeron la evaluación.
- Pacientes que retiraron consentimiento informado.

Instrumentos

1. Historia clínica breve (entrevista estructurada)

Diseñada ex profeso para esta investigación. Se realizó con la finalidad de conocer los datos sociodemográficos y aspectos patológicos relevantes al estudio.

2. Escala de rendimiento de Karnofsky

Forma estándar de medir la capacidad de los pacientes oncológicos de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La escala de rendimiento de Karnofsky se utiliza para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar o decidir si un paciente puede ser incluido en un estudio clínico (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).

3. Inventario de Depresión de Beck-II

Es un inventario de auto-aplicación que evalúa la intensidad del cuadro depresivo de acuerdo a 21 categorías de síntomas o manifestaciones conductuales y somáticas, características de la depresión. Se utilizará la versión adaptada para población mexicana (González, Reséndiz y Reyes-Lagunes, 2015). Para su aplicación se requiere elegir la opción que mejor defina al participante en ese momento. Cada respuesta tiene una estimación numérica entre 0 y 3 asignada en cada rubro donde el valor de la calificación es directamente proporcional a la severidad del síntoma. Los resultados se interpretan como sigue: depresión mínima

de 0 a 9, depresión leve de 10 a 16, depresión moderada de 17 a 29 y depresión severa de 30 a 63. Ya que uno de los síntomas atribuidos a la depresión es el insomnio, el motivo de la aplicación de esta prueba fue caracterizar cualquier tipo de insomnio consecuencia de este trastorno.

4. Inventario de Ansiedad Rasgo y Estado (IDARE)

Evalúa dos dimensiones distintas de ansiedad: la llamada ansiedad como rasgo que se refiere a las diferencias individuales, relativamente estables, en la propensión a la ansiedad y la llamada ansiedad como estado que esta conceptualizada como una condición o estado transitorio del organismo humano (confiabilidad de 0.83 a 0.92) (Spielberger y Díaz-Guerrero, 1975). Al igual que el inventario de Depresión de Beck, se utilizó caracterizar la ansiedad que puedan presentar los pacientes, ya que también ha sido asociada con trastornos del sueño.

5. Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (ICSP)

Validada para población mexicana (Jiménez-Genchi, Monteverde-Maldonado, Nenclares-Portocarrero, Esquivel-Adame y de la Vega-Pacheco, 2008). Cuenta con una consistencia interna de 0.81 para la versión en castellano (Escobar, 2005). Cuestionario de auto-aplicación, que consta de 19 componentes en los que se analiza la calidad, latencia de inicio, duración, eficiencia, alteraciones, uso de medicación y consecuencias diurnas del sueño. Cada componente se puntúa de 0 a 3. La puntuación total oscila de 0 a 21 puntos. A mayor puntuación, peor calidad del sueño. Esta prueba permitió conocer la condición subjetiva de los participantes en lo que respecta a su calidad y cantidad de sueño.

6. Escala de Insomnio de Atenas (EIA)

Validada para población mexicana (Nenclares-Portocarrero y Jiménez-Genchi, 2005). Es una escala auto-aplicación, la cual consiste en ocho reactivos, cada uno de los cuales puede ser calificado de 0 a 3, cuyo puntaje total de la prueba va de 0 (denotando una ausencia total de insomnio) a 24 (que representaría el grado más severo de insomnio). El uso de esta prueba permitió confirmar si los participantes cuentan con diagnóstico de insomnio.

7. Escala de somnolencia de Epworth (ESE)

Es ampliamente utilizada para la evaluación subjetiva de la somnolencia. Validada para población mexicana (Sandoval-Rincón, Alcalá-Lozano, Herrera-Jiménez y Jiménez-Genchi, 2013). La ESE posee una consistencia interna aceptable, con coeficientes de 0.73 en sujetos control y 0.88 en pacientes con trastornos del dormir, así como una elevada confiabilidad prueba-reprueba ($\rho=0.81$). Es un instrumento autoaplicable de ocho reactivos desarrollado por Johns para evaluar la propensión a quedarse dormido en ocho situaciones, en su mayoría monótonas y algunas más soporíferas que otras. El sujeto responde cada reactivo en una escala de 0 a 3, donde 0 significa nula probabilidad de quedarse dormido y 3 alta probabilidad. La suma de las calificaciones en cada reactivo proporciona la calificación total, con un rango de 0 a 24. Una puntuación total menor de 10 es considerada normal, de 10 a 12 como indicativa de somnolencia marginal y por arriba de 12 sugestiva de somnolencia excesiva.

8. Evaluación Cognitiva Montreal (MOCA)

Ha demostrado ser sensible en la detección de deterioro cognitivo leve en pacientes con metástasis cerebral y con tumores cerebrales primarios (Olson, Chhanabhai y McKenzie, 2008). Este instrumento examina las siguientes habilidades: atención, concentración, funciones ejecutivas (incluyendo la capacidad de abstracción), memoria, lenguaje, capacidades visuoespaciales, cálculo y orientación. El puntaje máximo es de 30 puntos. Un puntaje igual o superior a 26 se considera normal.

Aparatos

Para el registro y amplificación de la señal del EEG se utilizó un polígrafo Cadwell digital de 32 canales.

Procedimiento

El presente estudio fue aprobado por parte de la Comisión de Ética del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la UNAM, así como por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (018/001/OMI) (CEI/1219/17).

Se invitó a todos los pacientes con diagnóstico de tumor cerebral primario o metastático, en región frontal y de estirpe histológica glial, que asistían a la consulta al INCan o al INNNMVS. Para seleccionar a los participantes pertenecientes a la

muestra, se les aplicó una historia clínica breve para explorar los criterios de inclusión y exclusión referidos anteriormente (apartado de participantes). La recolección de datos sociodemográficos, información de las variables clínicas y patológicas se obtuvo mediante el expediente clínico y la entrevista realizada.

Para determinar la localización, lateralidad, así como la medición del volumen y edema peritumoral de los tumores se analizaron las imágenes cerebrales por resonancia magnética estructural, que fueron obtenidas mediante el equipo de Resonancia Magnética GE Signa Excite II de 3 teslas con 8 canales perteneciente al INNNMVS y para lo cual se contó con el apoyo de especialistas adscritos a dicha institución, en la capacitación y supervisión de los análisis.

Con el fin de identificar el área específica del lóbulo frontal donde se encuentra el tumor, se consideraron los siguientes criterios (Pablo-Gopar, 2013):

- Medial: cuando el tumor ocupa la superficie comprendida entre el surco frontal superior y el giro orbitofrontal medial.
- Orbitofrontal: cuando el tumor se aloja entre el surco medial del giro en H y la superficie lateral de la 3ª circunvolución frontal.
- Dorsolateral: cuando está situado entre el surco frontal superior al surco frontal inferior.

En cuanto a la lateralidad del tumor, se determinó el hemisferio en el que se encontraba este. Para la obtención del volumen (espacio que ocupa el tumor) y el edema (aumento patológico de la cantidad de agua en el cerebro con incremento del volumen del parénquima cerebral), se utilizaron las imágenes de resonancia

magnética estructural, se registró la dimensión de la lesión en los planos longitudinal, transversal y coronal, y se calculó su volumen a través de la técnica de medición volumétrica mediante el programa OsiriX. Se realizaron mediciones en cm³ utilizando la secuencia T1 y/o T2 de la resonancia magnética.

Una vez seleccionados los participantes, se les explicó y se entregó el consentimiento informado del estudio, en donde se detalló en que consiste y se les expuso que la información derivada será manejada de forma confidencial y, por último, se resolvieron las dudas. A los participantes que accedieron a participar, firmaron dicho consentimiento y se les entregó una copia.

Los participantes candidatos se les llevo a cabo la aplicación de escalas y completaron un diario de sueño durante dos semanas previas al estudio para identificar a aquellos con alteraciones circadianas en los horarios de sueño. Posteriormente se agendó una cita para llevar a cabo los registros durante dos noches consecutivas (habitación y experimental). Los registros se realizaron en el Laboratorio de Sueño de la Facultad de Psicología de la UNAM o en su domicilio, cuidando que se contara con las condiciones de ruido y clima favorables para los estudios.

Los días de registro, se les pidió responder un cuestionario breve sobre las condiciones de llegada (p. ej., ¿a qué hora durmió y cuánto tiempo?, ¿qué comió?, ¿si ingirió alcohol o cafeína en las últimas 24 horas?, etc.).

Tanto para la noche de habituación como la noche experimental, se colocaron los electrodos y sensores de PSG (EEG, EOG, EMG, ECG, etc.), y se realizaron los registros electroencefalográficos durante vigilia y sueño.

El registro en vigilia consistió en pedir a los participantes, mantenerse sentados, con los ojos cerrados y después ojos abiertos, y tratar de moverse lo menos posible. Una vez concluidos los registros de vigilia, se le indicó al participante que se acueste para dar inicio al registro continuo de sueño a partir de su horario habitual de dormir y hasta el despertar espontáneo al día siguiente o hasta completar sus horas habituales de sueño determinado por el diario de sueño. Al término del registro el participante contestó un breve cuestionario (ex post facto) sobre la calidad de la noche de sueño.

Registro Polisomnográfico (PSG)

Para registrar la actividad EEG durante vigilia y sueño se colocaron 19 electrodos de superficie de copa de oro, de acuerdo al Sistema Internacional 10/20. Los canales registrados fueron Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, y Pz, dispuestos en un montaje monopolar referidos a A1 y A2 de forma contralateral. El registro se realizó con rango de filtros entre 0.5 y 70 Hz, 7mV de ganancia. La frecuencia de muestreo fue de 400Hz. Equipo Cadwell, programa de adquisición Easy EEG versión 2.1.

Para el registro de la señal electroculografica (EOG) con la finalidad de identificar los movimientos oculares, se colocaron dos electrodos: en el canto exterior de los ojos; un centímetro abajo y un centímetro de lado para el ojo izquierdo; y un

centímetro arriba y un centímetro del lado para el ojo derecho. Mientras que para el registro de la señal electromiográfica (EMG), se colocaron electrodos simétricamente en los músculos del mentón.

El presente estudio se condujo de acuerdo con lo señalado en: 1) declaración de Helsinki, 2) buenas prácticas clínicas y 3) normas establecidas en la Ley General de Salud. Cabe resaltar que, durante el registro, se dispuso de una estrecha comunicación con servicios de emergencia, en caso de presentarse alguna complicación médica. De igual forma, se estableció un presupuesto para los costos (transporte y alimentación) que implicaban al paciente y un acompañante.

Análisis de la señal

Antes de iniciar los registros, se llevó a cabo la calibración de los canales. Los filtros programados fueron de 0.5-70 Hz para los canales del EEG, de 10-70 Hz para la actividad EMG y de 0.3-15 Hz para el EOG. La señal fue digitalizada con una frecuencia de muestreo de 400 Hz., para el almacenamiento de los datos obtenidos.

Los registros de sueño fueron clasificados fuera de línea en épocas de 30 segundos, la clasificación de las etapas de sueño se obtuvo utilizando criterios estándar de acuerdo a los criterios del manual de la American Academy of Sleep Medicine (AASM) Versión 2.5 (Berry et al., 2018).

Se graficaron los hipnogramas de sueño y se calculó lo siguiente: tiempo del periodo de sueño (TPS), tiempo desde el inicio del sueño hasta el despertar final (TTS), eficiencia del sueño (ES) (relación entre el TTS y el tiempo en cama/100%), latencia del inicio del sueño (LIS), vigilia después del inicio del sueño (VDIS),

latencia al sueño MOR (LSM) (tiempo desde el inicio del sueño hasta la primera época de sueño MOR), cantidad de vigilia y etapas 1, 2, 3 y sueño MOR como porcentaje del TPS.

Se seleccionaron las etapas del sueño MOR, se inspeccionaron en busca de artefactos y se analizaron desde la segunda mitad de la noche, dado que los episodios de sueño MOR son más largos en comparación con la primera mitad de la noche. Además, el número total de ciclos de sueño MOR fue variable entre los pacientes.

Fuera de línea, para el análisis cuantitativo de la señal de EEG durante vigilia y sueño, se analizaron los segmentos libres de artefactos en ventanas de un segundo, y posteriormente, se utilizó la Transformada Rápida de Fourier (TRF) para obtener el espectro de potencias transformados en logaritmos (normalización) y correlación tanto inter como intra-hemisférica (se normalizó a Z de fisher) de las siguientes bandas: Delta2 (1-3.5 Hz), Theta (3.5-8 Hz), Alfa1 (8-12 Hz), Sigma (12-14 Hz), Beta1 (16-24Hz), Beta2 (24-32 Hz), Gamma (32-48 Hz), por medio del programa POTENCOR (Guevara, Ramos, Hernández-González, Zarabozo y Corsi-Cabrera, 2003).

Los análisis de correlación o acoplamiento temporal intrahemisféricos se obtuvieron entre todos los pares de derivaciones de un mismo hemisferio (Fp-F, Fp-C, Fp-T, Fp-P, Fp-O, F-C, F-T, F-P, F-O, C-T, C-P, C-O, T-P, T-O y P-O) para combinaciones izquierdas y derechas. Los interhemisféricos se obtuvieron entre los pares de derivaciones correspondientes a derivaciones hemisféricas homólogas izquierdas y derechas (Fp1-Fp2, F3-F4, C3-C4, T3-T4, P3-P4 y O3-O4).

Análisis de datos

Los resultados obtenidos se analizaron mediante el software IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y para considerar significancia estadística se determinó un valor de $p < 0.05$. Se examinó lo siguiente:

- Las características sociodemográficas y clínicas de la muestra mediante estadística descriptiva.
- Se compararon las variables de PSG entre pacientes con tumores cerebrales y valores criterio (Hertenstein et al., 2018), mediante la prueba U de Mann-Whitney.
- Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre sexo, localización por área frontal, lateralidad del tumor y tratamiento antiepiléptico; y la prueba de Kruskal-Wallis para rangos de edad, volumen, edema y tamaño de la lesión en las variables PSG y los cuestionarios de autoinforme.
- Se utilizó un análisis de correlación de Spearman para determinar la relación entre los cuestionarios de autoinforme y las variables PSG.
- Los valores de Potencia Absoluta (PA), se transformaron a logaritmos, mientras que los de correlación a puntajes Z de Fisher para aproximarlos a una distribución normal antes del análisis estadístico.

- Se compararon los valores de PA de los pacientes con valores criterio (Hertenstein et al., 2018). Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para evaluar las diferencias entre sexo, localización por área frontal y lateralidad del tumor, y la prueba de Kruskal-Wallis para rangos de edad, volumen, edema, tamaño de la lesión y tratamiento antiepiléptico, con los valores de PA.
- Se realizó un análisis intragrupo. Se compararon los valores de PA de los electrodos anteriores y posteriores mediante la prueba U de Mann-Whitney.
- Se llevó a cabo el análisis de componentes principales para los valores del acoplamiento temporal intrahemisférico, con el fin de reducir el número de variables y poder observar las regiones que se acoplaran.
- Los valores del acoplamiento temporal interhemisférico fueron comparados entre regiones del área frontal en donde se encontraban los tumores en los pacientes (dorsolateral y medial), mediante la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

La muestra quedó conformada por 10 pacientes con tumor cerebral frontal, con una edad promedio de 43.4 años (DE=11, rango=26-57, 3 mujeres). Con un Índice de Karnofsky de 70 a 90. En cuanto a la localización de los tumores, en tres pacientes el tumor se extendió hasta la región parietal, sin embargo, dicha extensión no fue más de un tercio de su volumen total hacia la región descrita. De acuerdo a la localización por áreas del lóbulo frontal, en seis pacientes el tumor se situó en el área dorsolateral, en cuatro en el área medial y ninguno en el área orbital. En lo que respecta a la lateralidad, en seis pacientes el tumor se localizó en el hemisferio derecho. En la Figura 1 se observan las imágenes de resonancia magnética y de tomografía de los pacientes de la muestra.

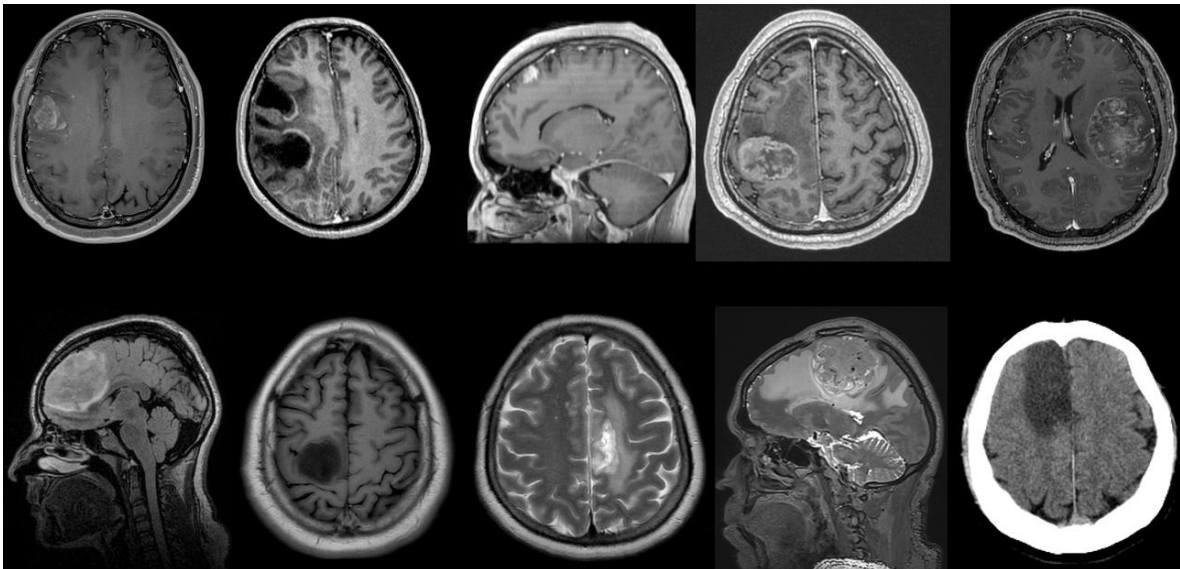


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética y de tomografía de los 10 pacientes con tumor.

El volumen promedio de los tumores, fue de 32.5 cm³, en un rango de 7 a 83.2 cm³. Con respecto al edema peritumoral, se presentó un promedio de 39.2 cm³, en un rango de 0 a 154.9 cm³ (Figura 2). Se conjuntaron los valores de volumen y edema para poder calcular el tamaño total de la lesión, cuyo valor promedio fue de 71.7 cm³, en un rango de 7.6 a 226.2cm³. De forma adicional, se llevó a cabo una agrupación de acuerdo al tamaño del volumen, edema y lesión total en: pequeño (<10cm³), mediano (entre 10.001 y 50cm³) y grande (>50cm³).

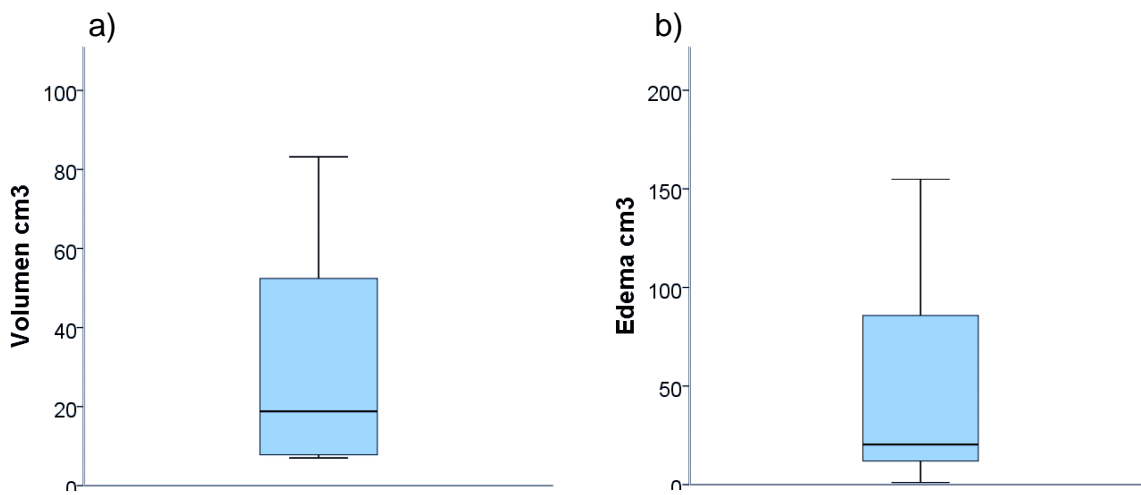


Figura 2. Se muestra la distribución del volumen (a) y edema (b) de los tumores. Se presentan los valores mínimo y máximo, mediana, percentil 25 y 75.

Con respecto al tratamiento con antiepilépticos de algunos de los pacientes para controlar las convulsiones provocadas por el tumor. Dos pacientes estaban en tratamiento con Carbamazepina, tres con Levetiracetam y dos pacientes tomaban dos tipos de antiepilépticos (Valproato-Levetiracetam, y Valproato-Fenitoína).

En todos los pacientes se logró el control de las convulsiones y solo uno presentó una convulsión durante el registro del sueño, caracterizado por una crisis de inicio focal observada en los electrodos centrales del hemisferio izquierdo, con una duración aproximada de 90 segundos durante el segundo ciclo de sueño. Tras la crisis, se continuó el registro dado que el paciente decidió continuar debido a que no presentaba una afectación que requiriera asistencia médica.

2. Cuestionarios de auto-informe

Los pacientes no reportan síntomas depresivos moderados o graves. En cuanto a la ansiedad de rasgo, dos pacientes refieren síntomas altos y seis pacientes en el rango medio. Con respecto a ansiedad de estado de la segunda noche, ninguno tuvo síntomas altos y seis tuvieron en el rango medio. En el ICSP, cuatro pacientes se caracterizaron como malos durmientes. Solo uno de los participantes cumplió con los criterios de somnolencia diurna excesiva e insomnio medidos por la EIA y la ESE, respectivamente.

No se encontraron diferencias significativas en los cuestionarios de auto-informe entre los grupos por sexo, lateralidad del tumor, con o sin tratamiento antiepiléptico, localización del tumor por área frontal (prueba U de Mann-Whitney), rango de edad, y tamaño de la lesión (prueba de Kruskal-Wallis) ($p \geq 0.05$). Tampoco se encontró una correlación entre las escalas de sueño y los inventarios de depresión y ansiedad (prueba correlación de Spearman) ($p \geq 0.05$).

3. Variables polisomnográficas

En lo que concierne a los resultados en las variables PSG obtenidas por los pacientes, en la Figura 3 se muestran algunos ejemplos de hipnogramas de los pacientes registrados, asimismo, en la Tabla 2 se presentan los estadísticos descriptivos de los cuestionarios de autoinforme y las variables de PSG.

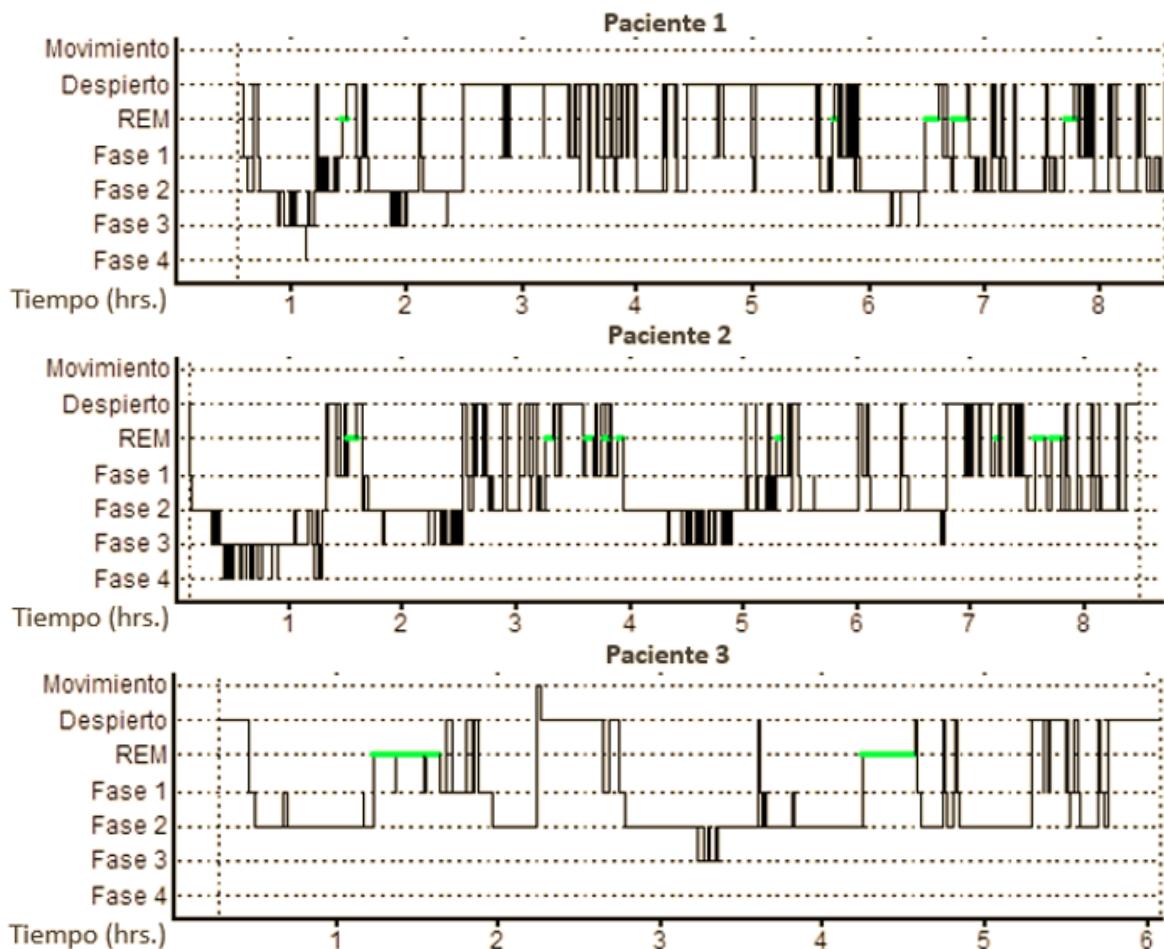


Figura 3. Hipnogramas de tres pacientes de la segunda noche de registro. Las barras de color verde indican los periodos de sueño MOR. Se observa la presencia de varios despertares e irregularidades en la secuencia de fases.

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de los cuestionarios de autoinforme y las variables de PSG.

Variable	Media (DE)	Rango
Cuestionarios de autoinforme		
Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (ICSP)	6.3(3.7)	2-13
Escala de Insomnio de Atenas (EIA)	4.2(4.6)	0-6
Escala de somnolencia de Epworth (ESE)	7.4(5.4)	0-10
Inventario de Depresión de Beck (BDI)	6.2(4.1)	4-15
Inventario de Ansiedad Rasgo (IDARE-R)	38.2(7.9)	27-53
Inventario de Ansiedad Estado (IDARE-E)	32.9(5.9)	22-41
Parámetros PSG		
Tiempo desde el inicio del sueño hasta el despertar final (TTS)	346(73.9)	213.5-445
Latencia del inicio del sueño (LIS)	10(10.1)	3-37.5
Latencia al sueño MOR (LSM)	74(27.9)	42.5-131.5
Vigilia después del inicio del sueño (VDIS)	82(48.5)	11.5-171.5
% Etapa 1	9(6.2)	3-23
% Etapa 2	65(7.3)	55-74
% Etapa 3	7(3.9)	1.6-14.7
% Sueño MOR	16(4.4)	7-21
Eficiencia del sueño (ES)	79(11.5)	54-96

Con respecto a la comparación entre las variables PSG con los valores criterio acorde a sexo y edad (Hertenstein et al., 2018); se encontró mediante un análisis estadístico con la prueba U de Mann-Whitney, que los pacientes con tumor frontal presentan una disminución en la latencia de inicio del sueño ($p = 0.0$) y del porcentaje de sueño MOR ($p = 0.02$), así como un aumento del tiempo de vigilia tras el inicio del sueño ($p = 0.02$) y porcentaje de sueño en etapa 2 ($p = 0.0$) (véase Figura 4).

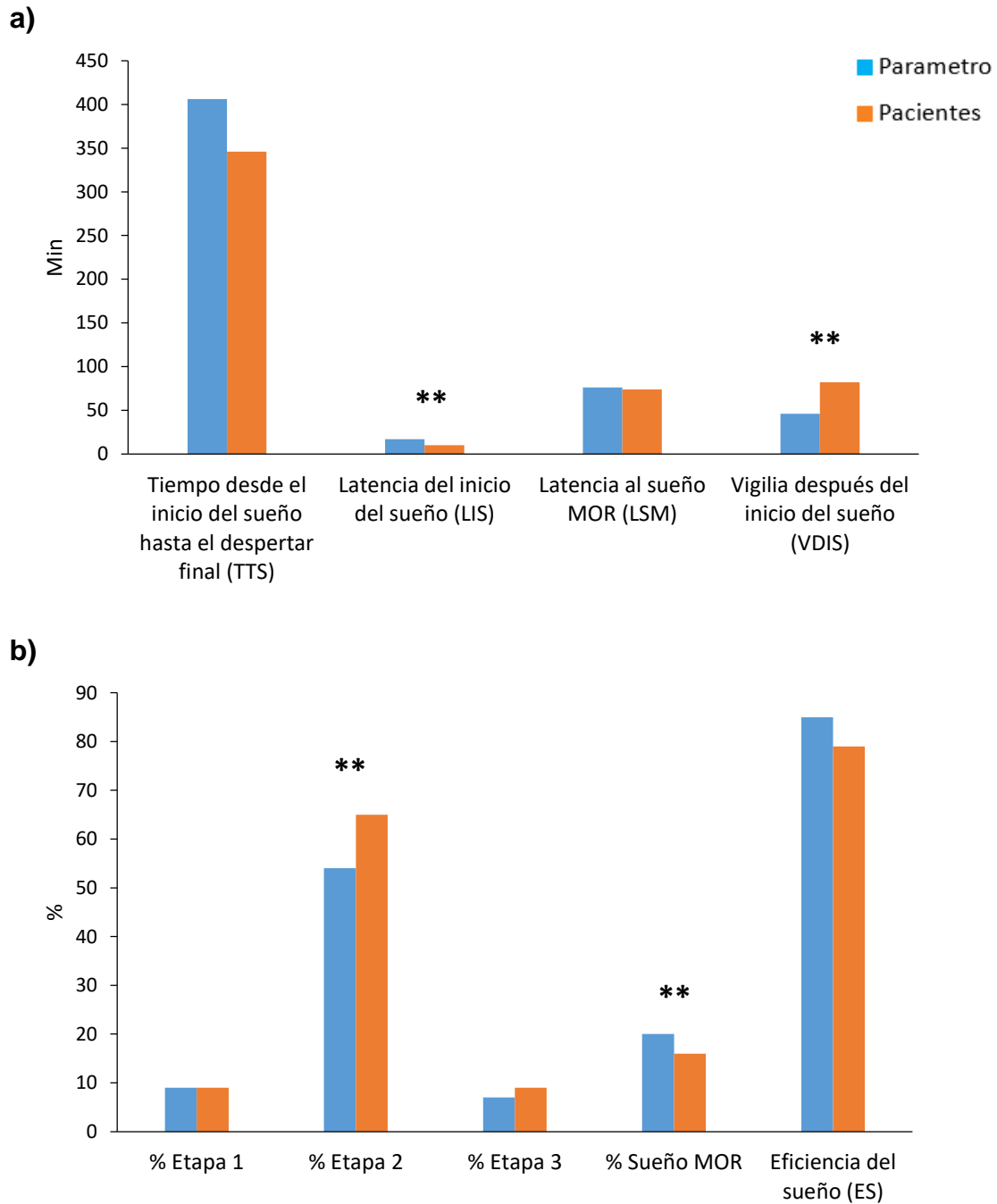


Figura 4. Comparación de las variables PSG entre pacientes y parámetros criterio (Hertenstein et al., 2018) de (a) tiempo y latencias en minutos, y (b) porcentaje de etapas del sueño y eficiencia.* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Se encontraron diferencias significativas en la latencia de inicio del sueño MOR con respecto a sexo ($p = 0.03$) y rango de edad ($p = 0.03$), siendo mayor el tiempo para las mujeres y para el rango de edad de 41 a 50 años. También se encontraron cambios significativos para el tiempo de latencia de inicio del sueño y la localización del área frontal ($p = 0.04$), cuyo tiempo fue mayor para aquellos pacientes con tumor en el área dorsolateral.

Además, se observan diferencias de acuerdo al tamaño de la lesión ($p = 0.03$), ya que los tumores clasificados como grandes, presentan una mayor duración de sueño MOR (% del TTS).

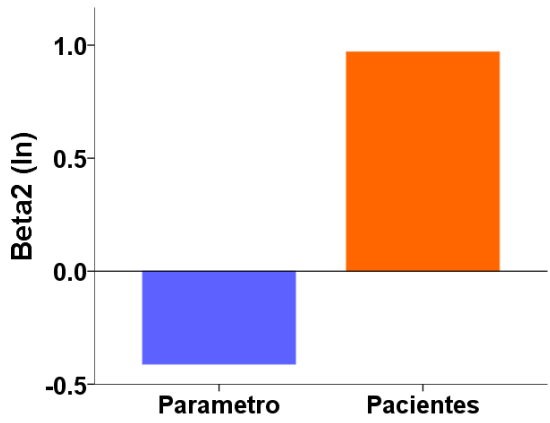
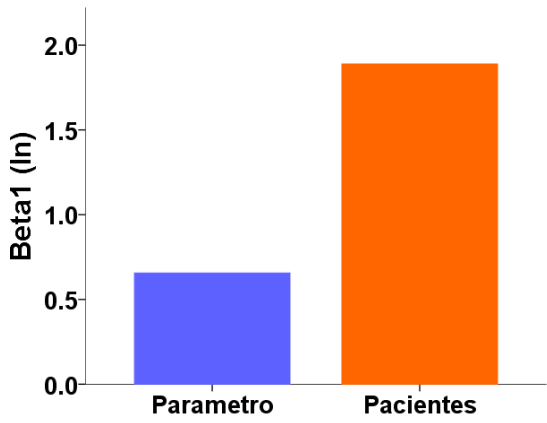
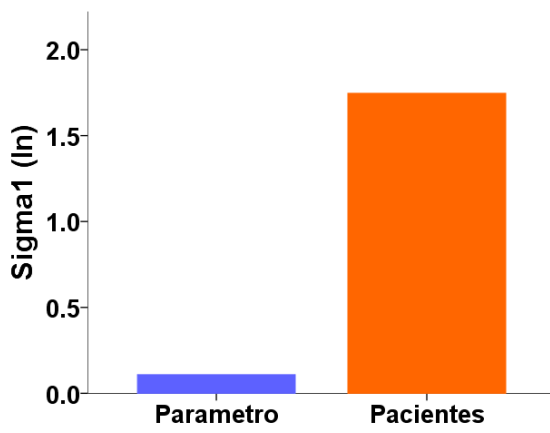
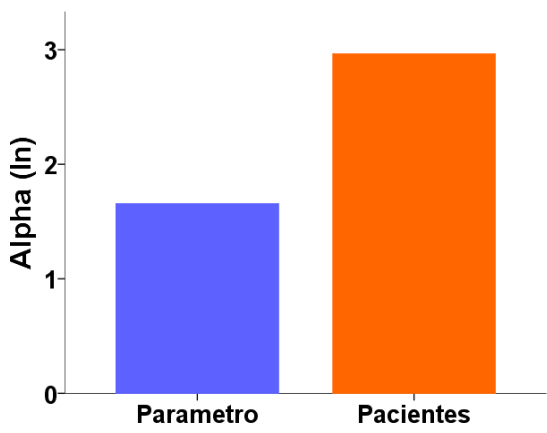
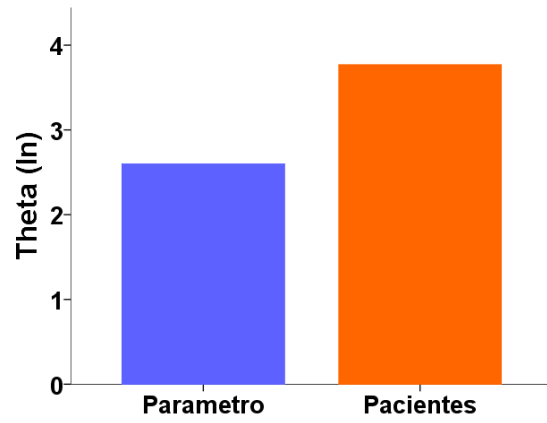
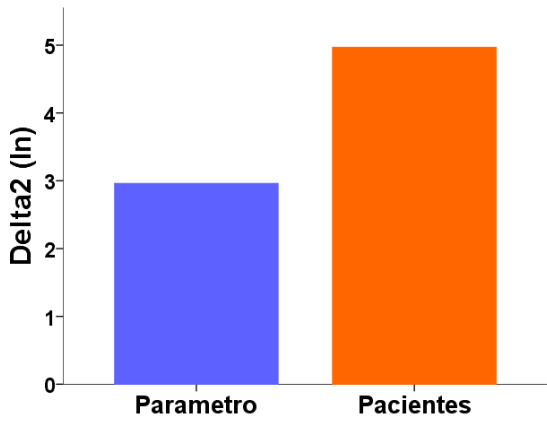
Finalmente, no se observa que la lateralidad del tumor y la presencia de tratamiento antiepiléptico, influya en la arquitectura del sueño, dado que no hubo diferencias significativas en las variables PSG ($p \geq 0.05$) (Tabla 3).

No se encontró que los cuestionarios de auto-informe y las variables PSG se correlacionaran ($p \geq 0.05$).

4. Análisis cuantitativo del EEG (qEEG)

Potencia

Con respecto a la Potencia Absoluta (PA), se presentan los valores promedio de todas las derivaciones por cada banda, en donde se puede observar mayores puntajes por parte de los pacientes en comparación con valores criterio (Hertenstein et al., 2018) (Figura 5).



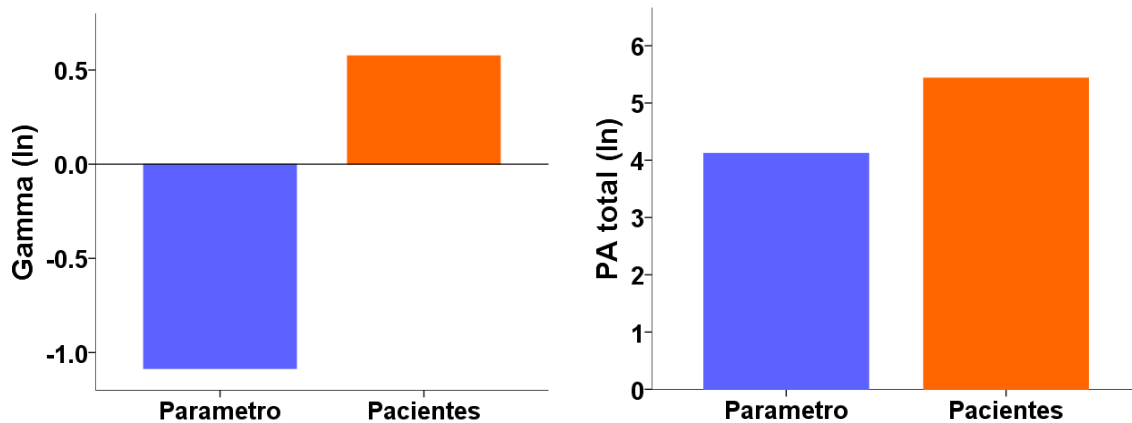


Figura 5. Valores promedio de PA de todas las derivaciones por cada banda, en comparación con valores criterio (Hertenstein et al., 2018). Todas las gráficas presentan en color azul, las barras de los valores criterio y en color anaranjado las barras de los pacientes con tumor. Los valores son presentados en logaritmos (ln). Se observan diferencias en todas las bandas, con mayores puntajes por parte de los pacientes.

Al comparar la PA de los pacientes con tumor cerebral frontal de los electrodos anteriores y posteriores, mediante un análisis estadístico a través de la prueba U de Mann-Whitney, se presentaron diferencias significativas en la PA de delta ($p = 0.003$) y en la PA total ($p = 0.02$) (figura 6).

En cuanto al análisis con las variables sociodemográficas y clínicas, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes por sexo, lateralidad del tumor, localización del área frontal y tamaño de la lesión ($p \geq 0,05$). Por el contrario, el rango de edad mostró diferencias significativas, específicamente, los pacientes en el rango de los 41 a los 50 años, obtuvieron mayor PA en la banda de delta 2 ($p = 0.03$), gamma ($p = 0.03$) y PA total ($p = 0.04$). Asimismo, se observaron diferencias en cuanto al tratamiento antiepiléptico, ya que se presenta una disminución en la banda de theta en los pacientes que tomaban medicamento ($p = 0.03$) (Tabla 3).

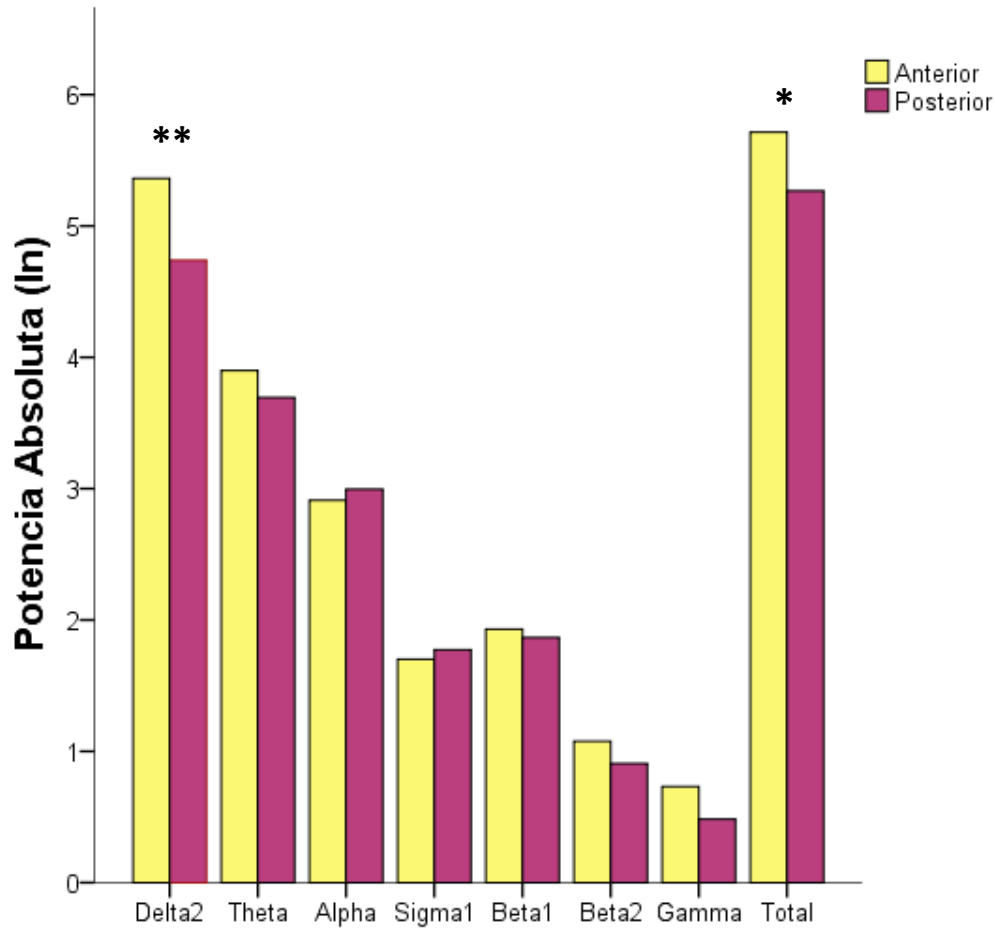


Figura 6. Valores promedio de PA de los electrodos anteriores y posteriores por cada banda de los pacientes con tumor frontal. Análisis intragrupo. Los valores son presentados en logaritmos (ln).
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Acoplamiento temporal

Con respecto al acoplamiento temporal interhemisférico, se llevó a cabo una comparación entre los pacientes de acuerdo a la ubicación de la lesión con respecto al área frontal (dorsolateral y medial). Se encontraron diferencias significativas para los pares de derivaciones Fp1-Fp2 en la potencia total ($p=0.038$) y para C3-C4 en

gamma ($p=0.019$), siendo mayor en los pacientes con tumor en la región medial para ambas derivaciones.

Tabla 3. Resumen de los resultados de los análisis estadísticos de las variables de PSG y PA, de acuerdo a las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes.

Variable	Total	PSG p	Potencia Absoluta (PA) p
N	10		
Sexo			
Mujeres	3	0.03	≥ 0.05
Hombres	7		
Mujeres: > Latencia de inicio de sueño MOR			
Rangos de edad			
25-40	4		
41-50	3	0.03	0.03, 0.03, 0.04
51-60	3		
41-50: > PA delta 2, Gamma y PA total; > Latencia de inicio de sueño MOR			
Localización-Áreas frontales			
Dorsolateral	6	0.04	≥ 0.05
Medial	4		
Orbital	0		
Dorsolateral: > Latencia de inicio del sueño			
Lateralidad del tumor			
Izquierdo	4	≥ 0.05	≥ 0.05
Derecho	6		
Tamaño de la lesión			
Pequeño (<10cm ³)	2		
Mediano (entre 10.001 y 50cm ³)	3	0.03	≥ 0.05
Grande (>50cm ³)	5		
Grande: > Duración MOR (%TTS)			
Tratamiento anti-epiléptico			
Sin Tx	3	≥ 0.05	0.03
Con Tx	7		
Sin Tx: > PA theta			

En el acoplamiento temporal intrahemisférico, mediante el análisis de componentes principales (para reducir el número de variables), se muestran los componentes resultantes y los valores de varianza explicada de cada una de las bandas para el hemisferio izquierdo (Figura 7) y derecho (Figura 8).

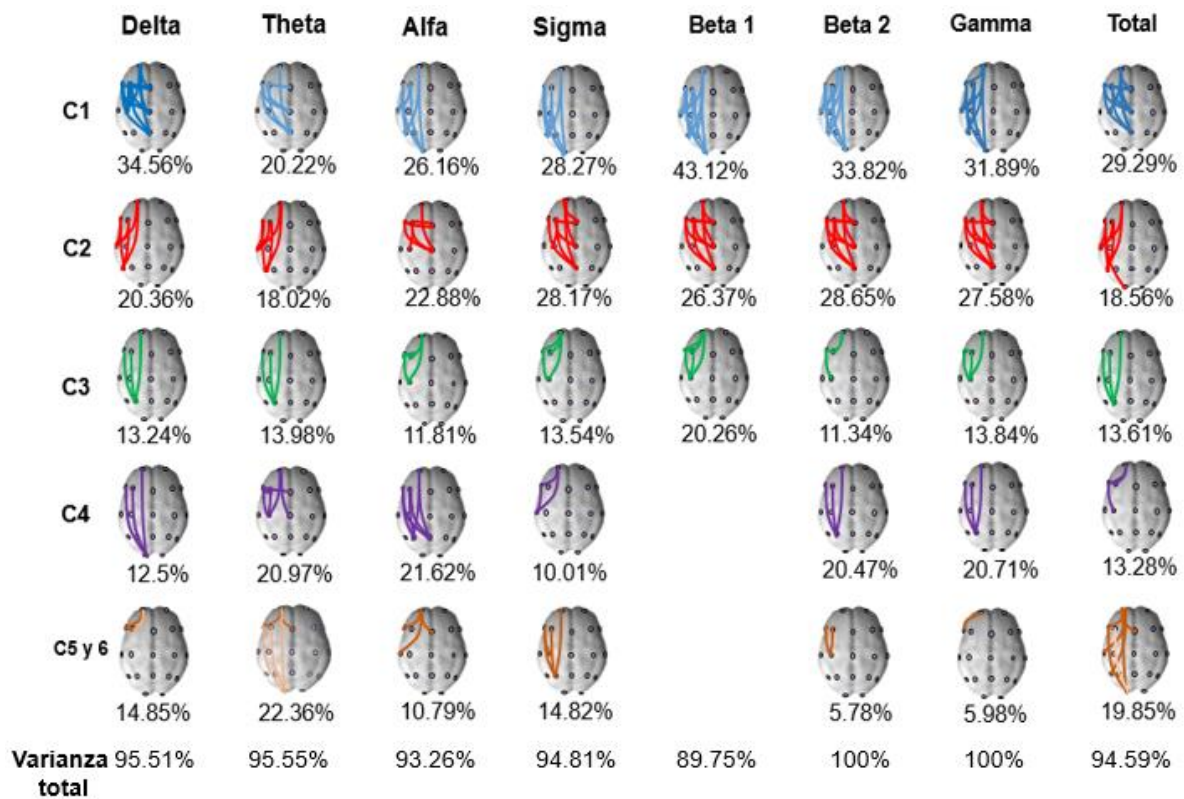


Figura 7. Resultados del análisis de componentes principales, en donde se muestran los componentes resultantes (C1-6) y los valores de la varianza explicada (%) de cada una de las bandas y el valor total para el hemisferio izquierdo.

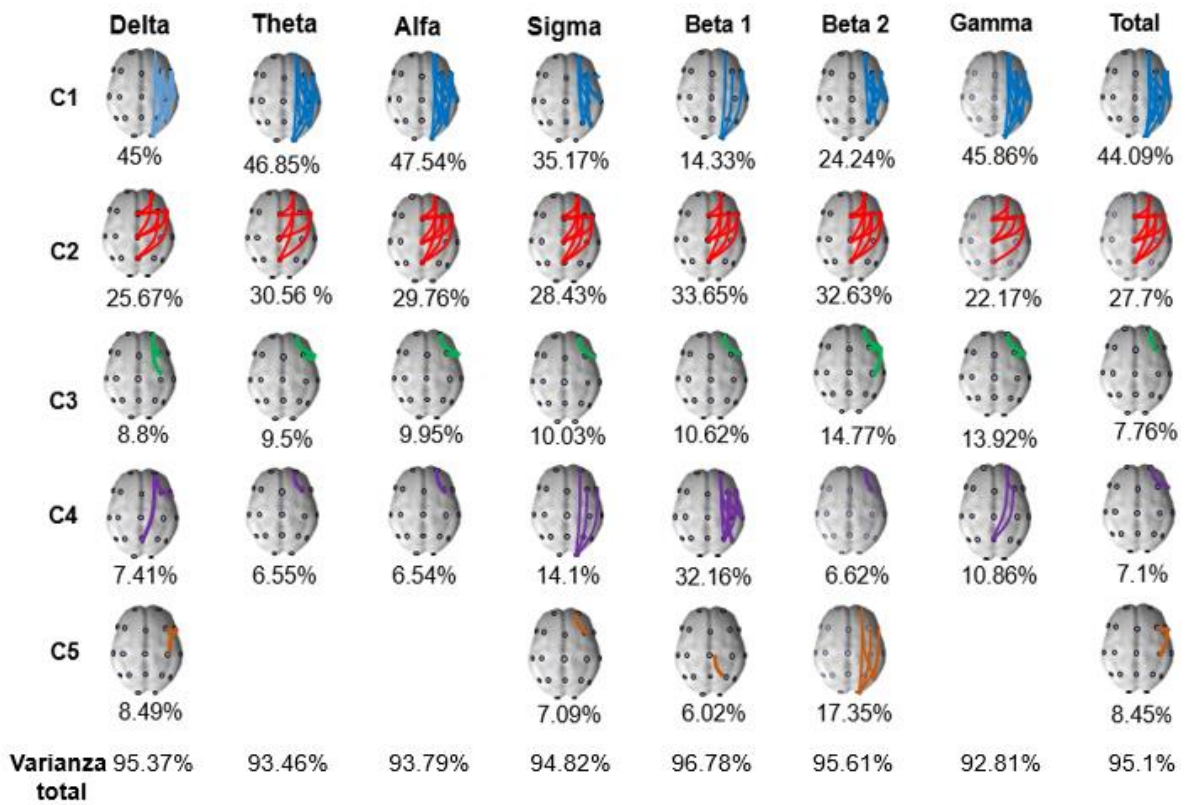


Figura 8. Resultados del análisis de componentes principales, en donde se muestran los componentes resultantes (C1-5) y los valores de la varianza explicada (%) de cada una de las bandas y el valor total para el hemisferio derecho.

DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta investigación fue analizar las características subjetivas y de la arquitectura del sueño, así como de la actividad eléctrica cerebral específicamente durante la etapa del sueño MOR, a través de un modelo experimental mediante una patología como los tumores cerebrales, que afecta a los lóbulos frontales.

Se encontró que las características del sueño como su arquitectura y el espectro de potencia durante sueño MOR se modifican en los pacientes en comparación con los valores criterio. Asimismo, mediante el análisis de correlación o acoplamiento temporal intra e interhemisférico, es posible observar las redes que se forman a nivel de actividad eléctrica cerebral. Además, de la influencia de otras características tanto sociodemográficas, clínicas y de los tumores de los pacientes. Dichos hallazgos nos permiten conocer los cambios en la organización cerebral, que ocurre cuando estas lesiones afectan un área determinada del cerebro.

Percepción de sueño y del estado de ánimo

A pesar de que estudios previos han reportado que las quejas más frecuentes son; la presencia de depresión y ansiedad en pacientes con tumores cerebrales (Armstrong et al., 2017; Brown et al., 2006), en este estudio no se encontró dicha característica, ya que ninguno de los pacientes de la muestra reportó síntomas de depresión y solo dos pacientes refiere la presencia de síntomas elevados de

ansiedad de rasgo, mientras que ninguno con ansiedad de estado para las noches de registro.

Si bien son comúnmente reportados los síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes con tumores cerebrales en la región frontal (Belyi, 1987; Madhusoodanan et al., 2015). Los estudios en estos pacientes son complicados, porque no está claro si son causados por el tumor o si es una respuesta psicológica al estrés secundario al diagnóstico o tratamiento. En general los síntomas psiquiátricos son un desafío, ya que los síntomas pueden ser vagos, como el síndrome de apatía o cambios de personalidad, o síntomas que son refractarios al tratamiento. Estos síntomas tienden a no localizarse en regiones anatómicas específicas (Madhusoodanan et al., 2015). También se reporta que debido a la “mezcolanza” de métodos para determinar la presencia de sintomatología depresiva y ansiosa (agrupación de diferentes tipos de tumores, su localización, diferentes tipos de evaluación, etc.), la verdadera incidencia es incierta (Litofsky y Resnick, 2009).

Por otro lado, la falta de sintomatología de depresión y ansiedad, podrían explicar por qué los pacientes (excepto uno) no reportan insomnio y somnolencia, y pocos refieren mala calidad del sueño (PSQI); ya que estas quejas del sueño suelen estar agrupadas o relacionadas con estos síntomas afectivos en los pacientes con tumores cerebrales (Armstrong et al., 2017; Jeon et al., 2017). Además, aunado a las repercusiones emocionales en los pacientes con lesión frontal, también se describen las alteraciones cognitivas, conductuales y de personalidad, como la apatía que incluye la falta de motivación, disminución del comportamiento dirigido a objetivos, la falta de preocupación por los problemas personales, o emociones

disminuidas (afecto inmutable, o falta de respuesta emocional a eventos positivos o negativos) (Madhusoodanan et al., 2015; Morecraft y Yeterian, 2002), que a su vez podrían explicar la falta de repercusiones emocionales y en el sueño por parte de los pacientes de la muestra.

Arquitectura del sueño

Con respecto a la arquitectura del sueño, se encontró un aumento en el número de despertares y sueño ligero (etapa 2). Esta interrupción del sueño es consistente con lo reportado en la literatura en pacientes con patología cerebral (Körner et al., 1986; Williams et al., 2008). Además, la disminución en la latencia de inicio de sueño encontrada en los pacientes, también ha sido reportada como una evaluación de la deuda de sueño (Carskadon y Dement, 1981). Se ha observado que la privación de sueño altera el funcionamiento normal de la corteza prefrontal, dado por el aumento de la actividad en las regiones talámicas que se proyectan a la corteza y pueden estar involucradas en el mantenimiento de la actividad cortical frente al aumento de la presión del sueño. El enlentecimiento del EEG durante la privación del sueño es particularmente prominente en la corteza frontal y se acompaña de una reducción concurrente en los ritmos beta/gamma de mayor frecuencia (Brown et al., 2012).

En cuanto al declive del sueño MOR, se observó una disminución en los pacientes con tumor frontal, lo cual puede ser explicado debido a la participación de esta área en la regulación de los movimientos oculares característicos de esta etapa (Arnulf, 2011; De Carli et al., 2016; Ioannides et al., 2004). Además, ante la presencia de una lesión, la corteza frontal juega un papel inhibitor en estos movimientos (Pinto

et al., 2000). Por tanto, este crecimiento tumoral puede afectar estos mecanismos de generación del sueño MOR. Asimismo, el sueño MOR puede ser una etapa vulnerable relacionada con una mayor alteración del sueño, como se observa en otros estudios de patología cerebral (Körner et al., 1986; Montplaisir et al., 1997; Pollak, Shpirer, Rabey, Klein y Schiffer, 2003) y junto con el aumento significativo en la etapa 2, se sugiere un ciclo de regreso a la etapa de sueño ligero (etapa 1 o 2) después de la interrupción del sueño (Schreiber et al., 2008).

Es importante recalcar que aunque los efectos en los parámetros de PSG ya han sido reportados en otros estudios de patologías ocupantes de espacio (Körner et al., 1986; Montplaisir et al., 1997; Williams et al., 2008), es difícil determinar la participación de los lóbulos frontales, debido a que estos estudios no cuentan con una delimitación adecuada del área de estudio (lóbulo frontal), por las características del tipo de patología, por ejemplo; enfermedad cerebrovascular y neurodegenerativa, entre otras.

Asimismo, otro aspecto a subrayar es la falta de comparación de las variables PSG con criterios normativos adecuados. Precisamente este aspecto podría ser la razón de las discrepancias encontradas con un estudio similar realizado con pacientes con tumor cerebral frontal (Arapova et al., 2018). Específicamente en la duración de algunas etapas, ya que estos autores encontraron una disminución de la etapa 2 y un aumento de la etapa 3; a diferencia del presente estudio, donde la etapa 2 aumento y la etapa 3 no mostró diferencias significativas. Dicha divergencia podría deberse a diferencias de los valores normativos utilizados por ambos estudios. En nuestra investigación, se tomaron los valores de Hertenstein y cols., (2018), los

cuales proporcionan datos de referencia fiables para la caracterización de la arquitectura del sueño; ya que difiere de otros estudios que tienen muestras más pequeñas, en donde solo hubo una noche de registro (sin noche de adaptación), rangos de edad más acotados y la estadificación de las etapas de sueño se puntuaron según criterios más antiguos, principalmente los criterios de Rechtschaffen y Kales (1968).

Por otro lado, a pesar de que los pacientes no refieren insomnio y somnolencia, y pocos refieren mala calidad de sueño en cuestionarios de autoinforme; sí muestran cambios en la arquitectura del sueño a través del registro de PSG, por lo que existe una discrepancia entre lo que perciben los pacientes con respecto a su sueño con valores objetivos. Aunque anteriormente se ha reportado una alta correlación entre medidas objetivas y subjetivas tanto en personas sanas como en pacientes con diferentes trastornos mentales, neurológicos y del sueño (Goelema, Leufkens, Haakma y Markopoulo, 2018); otros factores también influyen en esta relación, como los aspectos emocionales (Åkerstedt et al., 2012). De acuerdo con lo anterior, la ausencia de síntomas depresivos y ansiosos podría explicar esta falta de correlación entre medidas subjetivas y objetivas del sueño.

Se encontró que variables como el sexo, el rango de edad, la localización del área frontal y el tamaño de la lesión, influyeron en las variables PSG. Con respecto al sexo, las mujeres presentan una mayor latencia al inicio del sueño MOR, lo cual coincide con lo reportado previamente en un estudio de meta-análisis previo de los parámetros de polisomnografía en adultos (Boulos et al., 2019).

Se observó una disminución de la latencia de inicio del sueño en el rango de edad de 41 a 50 años, con respecto a esto, se reportan hallazgos contradictorios, ya que se ha reportado tanto un aumento (Boulos et al., 2019), como una disminución (Hertenstein et al., 2018) de este parámetro por edad. Asimismo, un aspecto a resaltar fue que no se observó dicha disminución en la latencia de inicio del sueño MOR en el siguiente rango de edad, que es de 51 a 60 años.

Características del tumor como su localización de acuerdo al área frontal y el tamaño de este, manifestaron cambios significativos en variables de PSG como una mayor duración del sueño MOR para aquellos tumores de gran tamaño ($>50\text{cm}^3$) y una mayor latencia de inicio de sueño MOR en aquellos que se encontraban en el área dorsolateral, En cuanto a esto último, podría explicarse por lo reportado previamente de la disminución de la tasa metabólica en la corteza prefrontal dorsolateral durante el sueño MOR (Braun et al., 1997; Maquet et al., 1996) y que la presencia de un tumor en esta región estaría impactando el mecanismo de generación de esta etapa del sueño.

En este estudio no se observaron diferencias significativas por lateralidad del tumor. Al respecto de esto, aunque se ha informado que la lesión en el hemisferio cerebral derecho puede conducir a cambios en los patrones de PSG, lo que sugiere una función inductiva, reguladora y una mayor especialización de este hemisferio en el sueño MOR (Körner et al., 1986), también estudios previos más recientes, no son concluyentes en cuanto a la lateralización hemisférica durante el sueño (Pinto et al., 2000; Schwartz et al., 2005).

Poder espectral

Con respecto al análisis de potencia espectral, se revelaron diferencias en la variabilidad de la potencia absoluta en todas las bandas entre los pacientes y valores criterio, lo que indica que estos lóbulos también tienen una participación en el mecanismo de distribución de potencia de una señal electroencefalográfica. Además, puede ser considerado un efecto de plasticidad o reacción compensadora en la muestra registrada en este estudio.

Asimismo, se encontró una mayor potencia en la banda de delta en regiones anteriores (comparación entre electrodos anteriores y posteriores), lo cual puede deberse a lo reportado previamente por Bernardi y cols. (2019), con respecto a las denominadas ondas frontal-centrales u ondas de diente de sierra características del sueño MOR, que se encuentran dentro del rango de la banda delta (2.5-3.0 Hz) y una potencia máxima entre los electrodos del vértice (Cz) y frontal (Fz).

En cuanto a las características clínicas del tumor, como su localización por área frontal, lateralidad y tamaño de la lesión, no impactaron en el poder espectral. En lo que concierne a diferencias en las características sociodemográficas, no se observaron por sexo, pero si por edad en el rango de 41 a 50 años, la cual es mayor en las bandas de delta y gamma. Si bien se ha observado un aumento de la actividad rápida con la edad (Hertenstein et al., 2018), que podría explicar el aumento de gamma, el aumento de delta podría ser una repercusión de la presencia del tumor. Ante la toma de medicación antiepiléptica, se observa menor potencia de

theta, que representa un efecto de los antiepilépticos sobre el sueño (Legros et al., 2003; Sudbrack-Oliveira et al., 2019).

En lo que respecta a las diferencias en la correlación o acoplamiento temporal interhemisférico entre la localización del tumor por región frontal; se encontró mayor correlación en la banda de gama y en la potencia total, en aquellos pacientes cuyo tumor se situó en la región medial en comparación con la región dorsolateral. Por un lado, se corroboran los cambios en la tasa metabólica en estas regiones durante el sueño MOR referidas previamente en los estudios de Braun y cols. (1997) y Maquet y cols. (1996). Por otro lado, previamente ya se había reportado cambios en el acoplamiento temporal en la banda de gamma en regiones frontales, en personas sin patología (Corsi-Cabrera et al., 2003; Pérez-García et al., 2001); sin embargo, no se había estudiado esta sincronización de las redes cerebrales entre estas regiones frontales. Finalmente, los hallazgos en la correlación intrahemisférica para los hemisferios izquierdo y derecho, nos muestran las redes que se forman a nivel de la actividad eléctrica cerebral.

En este estudio pudimos observar que una alteración en el lóbulo frontal puede generar cambios en la ritmogénesis del sueño, dada en términos de frecuencia y amplitud electroencefalográfica, estudiados en la estructura de la arquitectura del sueño, así como en el poder espectral y en la correlación inter e intrahemisférica durante el sueño MOR.

Asimismo, se observaron algunas limitaciones en esta investigación, dadas por el bajo número de pacientes evaluados, sin embargo, se intentó controlar al máximo

los criterios de interés del estudio como el tipo y la localización de la lesión. A pesar de que no se contó con un grupo control de personas sin tumor cerebral, se utilizaron criterios de normalidad válidos para la población evaluada. Otro aspecto importante a considerar es el tratamiento con anticonvulsivos por parte de algunos de los pacientes, por lo cual se realizó previamente un análisis estadístico de las variables evaluadas, sin encontrar diferencias significativas en la arquitectura del sueño y solo diferencias en la banda de theta para el poder espectral; sin embargo, es un factor que creemos debe tomarse con cautela, ya que estudios previos reportan efectos en la arquitectura del sueño por tratamiento antiepiléptico, por lo que es necesaria mayor investigación para caracterizar estos efectos de la medicación sobre el sueño en estos pacientes.

CONCLUSIONES

- En este estudio fue posible conocer la asociación entre los cambios neuroanatómicos y funcionales sobre las características de la estructura del sueño y en la actividad eléctrica cerebral durante el sueño MOR en pacientes con tumor cerebral frontal.
- En su mayoría, los pacientes con tumor cerebral frontal, no reportan déficits de sueño (insomnio y somnolencia), menor calidad de sueño, ni sintomatología depresiva y ansiosa grave.
- Se encontró que los valores objetivos no necesariamente corresponden a la percepción de alteración por métodos subjetivos.
- Variables socio-demográficas y clínicas, repercuten en las variables PSG y del qEEG.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los hallazgos del presente trabajo, se identificaron las siguientes recomendaciones para los especialistas de la salud, en el manejo de sueño en pacientes con tumores cerebrales:

- Enfatizar la participación del cerebro en el mecanismo del sueño y, por lo tanto, ante la presencia de una patología como un tumor cerebral, es posible que los patrones de sueño se alteren, dados los cambios en las redes cerebrales.
- Llevar a cabo un manejo integral del paciente, tomando en consideración los aspectos del estado de ánimo, ya que se conoce su relación con los problemas de sueño.
- Los resultados de la presente investigación indican un sueño fragmentado, lo que conlleva a que el paciente genere una restricción o deuda de sueño, es recomendable informar acerca de las opciones para resarcir el daño que se puede generar a consecuencia de esto. Por ejemplo, el asesoramiento en higiene del sueño.
- Informar al paciente sobre los posibles efectos en el sueño de la medicación recetada y alternativas para aminorar dichas repercusiones.
- Dado que; lo reportado por los pacientes, no necesariamente se corresponde con los datos de afectación del sueño, obtenido mediante métodos objetivos como la polisomnografía. Es recomendable orientar al paciente, sobre las posibles manifestaciones de alarma que puede presentar y a donde puede acudir en caso de identificarlas.

Brindar información al paciente sobre los cambios ocasionados en el sueño, por efecto de la edad, sexo y algunas características del tumor como su tamaño y localización.

REFERENCIAS

- Abe, T., Matsuoka, T., Ogawa, K., Nittono, H., y Hori, T. (2008). Gamma band EEG activity is enhanced after the occurrence of rapid eye movement during human REM sleep. *Sleep and Biological Rhythms*, 6: 26–33. doi: 10.1111/j.1479-8425.2008.00332.x
- American Brain Tumor Association (2012). <http://www.abta.org/>
- Åkerstedt, T., Orsini, N., Petersen, H., Axelsson, J., Lekander, M. y Kecklund, G. (2012). Predicting sleep quality from stress and prior sleep--a study of day-to-day covariation across six weeks. *Sleep Med.*, 13(6):674-9. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.12.013>.
- Arapova, Y. Y., Kuznetsova, N. S., Rostorguev, E. E., Protasova, T. P. y Shikhliarova, A. I. (2018). Night sleep organization in patients with primary brain tumor. *Zh Nevrol Psikhiatr IM S S Korrsakova*, 118(4. VYP. 2):124-128. doi: 10.17116/JNEVRO201811842124.
- Arias-Carrión et al. (2014). Orquestic regulation of neurotransmitters on reward-seeking behavior. *International archives of medicine*, 7(29): 1-14. doi: 10.1186/1755-7682-7-29.
- Armstrong, T. S, Shade, M. Y, Breton, G., Gilbert, M. R, Mahajan, A., Scheurer, M. E, et al. (2017). Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro Oncol.*, 19(3):323–35. doi: 10.1093/neuonc/now119.
- Arnsten, A. F. (2011). Catecholamine Influences on Dorsolateral Prefrontal Cortical

Networks. Biological Psychiatry; 69(12):89-99. doi:
10.1016/j.biopsych.2011.01.027.

Arnulf, I. (2011). The 'scanning hypothesis' of rapid eye movements during REM sleep: a review of the evidence. *Archives Italiennes de Biologie*, 149: 367-382.

Autret, A. et al. (2001). Sleep and brain lesions: a critical review of the literature and additional new cases. *Neurophysiol Clin.*, 31(6): 356-75.

Belyi, B. I. (1987). Mental Impairment in Unilateral Frontal Tumours: Role of the Laterality of the Lesion. *International Journal of Neuroscience*, 32(3-4), 799–810. doi:10.3109/00207458709043334

Bernardi, G., Betta, M., Ricciardi, E., Pietrini, P. y Tononi, G. (2019). Regional Delta waves in human Rapid Eye Movement Sleep. *The Journal of Neuroscience*, 39(14):2686 –2697. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2298-18.2019

Berger, A. M. (2009). Update on the state of the science: sleep wake disturbances in adult patients with cancer. *OncolNurs Forum*, 36(4): E165-77. doi. 10.1188/09.ONF.E165-E177.

Borgers, A. J. et al. (2013). Arginine Vasopressin Immunoreactivity is Decreased in the Hypothalamic Suprachiasmatic Nucleus of Subjectswith Suprasellar Tumors. *Brain Pathology*, 23: 440–444. doi: 10.1111/bpa.12016.

Broughton, R. J. (1968). Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and nightmares occur in confusional states of arousal, not in

“dreaming sleep”. Science, 159(3819):1070-1078. doi:
10.1126/science.159.3819.1070

Buffum et al. (2011). The Effects of Pain, Gender, and Age on Sleep/Wake and Circadian Rhythm Parameters in Oncology Patients at the Initiation of Radiation Therapy, *Pain*, 12(3): 390-400. doi:10.1016/j.jpain.2010.09.008.

Cacho, B., Reyes, G., Flores, J. M., Arrieta, O. G., Martínez-Tláhuel, J. y Granados, M. (2016). Neoplasias primarias del sistema nervioso central. En: Granados, M., Arrieta, O. G. & Hinojosa, J. (Ed). Tratamiento del cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México: Manual moderno.

Cacho, B., Reyes, G., Flores, C. H., Macedo, O. y Mejía, J. A. (2016). Metástasis cerebrales. En: (Ed). Granados, M., Arrieta, O. G. & Hinojosa, J. Tratamiento del cáncer: Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. México: Manual moderno.

Carlson, N. R. (2010). Fundamentos de fisiología de la conducta. 10ª ed. Madrid: Pearson.

Carskadon, M. A. y Dement, W. C. (1981). Cumulative Effects of Sleep Restriction on Daytime Sleepiness. *Psychophysiology*, 18: 107-13. doi: 10.1111/j.1469-8986.1981.tb02921.x

Carskadon, M. A. y Dement, W. C. (2017). Normal Human Sleep: An Overview. En: Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. C. (Eds). Principles and practice of sleep medicine. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier.

- Clark, D. L., Boutros, N. N. y Mendez, M. F. (2005). *The brain and behavior. An introduction to behavioral neuroanatomy*. New York: Cambridge University Press.
- Copinschi, G. et al. (2010). Sleep Disturbances, Daytime Sleepiness, and Quality of Life in Adults with Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5):2195-2202. doi: 10.1210/jc.2009-2080
- Corsi-Cabrera, M. (1983). *Psicofisiología del sueño*. México: Trillas.
- Corsi-Cabrera, M. (2010). El otro cerebro: el cerebro del sueño. En: Murillo, E. *Hypnos Investigación básica y clínica del sueño*. México: Universidad Anáhuac Mayab.
- Corsi-Cabrera, M., Guevara, M. A y del Rio-Portilla, Y. (2008). Brain activity and temporal coupling related to eye movements during REM sleep: EEG and MEG results. *Brain Res.*, 1235:82-91.
- Corsi-Cabrera, M. et al. (2003). Rapid eye movement sleep dreaming is characterized by uncoupled EEG activity between frontal and perceptual cortical regions. *Brain Cogn.*, 51:337-345.
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C. Guevara, M. A. Ponce de León, M. y Lorenzo, I. (1992). Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 15(6): 550-555.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 50: 873-880.

- De Carli, F. et al. (2016). Activation of the Motor Cortex during Phasic Rapid Eye Movement Sleep. *Ann Neurol.*, 79(2): 326-330. doi: 10.1002/ana.24556
- del Río-Portilla, I. Y. (2006). Estrés y sueño. *Rev Mex Neuroci*, 7(1): 15-20.
- Felix, S. et al. (2016). Rapid eye movement sleep behaviour disorder symptomatic of a brain stem cavernoma. *J Sleep Res.*, 25: 211-215. doi: 10.1111/jsr.12364
- Figueredo-Rodríguez, P. (2008). Características de la actividad eléctrica cerebral durante la transición vigilia-sueño en insomnes. Tesis de Doctorado. Facultad de Psicología, UNAM. México.
- Frieboes, F. M., Murck, H., Stalla, G. K., Antonijevic, I. A. y Steiger, A. (1998). Enhanced Slow Wave Sleep in Patients with Prolactinoma. *J ClinEndocrinolMetab*83:2706–2710.
- Fulton, J. F. y Bailey, P. (1929). Tumor in the region of the third ventricles their diagnosis and relation to pathological sleep. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 69(3): 261-277.
- Fuster, J. (2002). Frontal lobe and cognitive development, *Journal of Neurocitology*, 31, 285-373.
- Gavrilovic, I. T. y Posner, J. B. (2005). Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*, 75(1): 5-14.
- Goelema, M., Leufkens, T., Haakma, R. y Markopoulos, P. (2018). Determinants of self-reported sleep quality in healthy sleepers and patients. *Cogent Psychology*, (5):1-14. <https://doi.org/10.1080/23311908.2018.1499197>.

- González, D. A., Resendiz, A. y Reyes-Lagunes, I. (2015). Adaptation of the BDI-II in Mexico. *Salud mental*, 38(4): 237-244. doi: 10.17711/SM.0185.3325.2015.033
- Hertenstein, E., Gabryelska, A., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Johann, A. F., Umarova, R., et al. (2018). Reference data for polysomnography-measured and subjective sleep in healthy adults. *J Clin Sleep Med.*, 14(4):523–32. doi: /10.5664/jcsm.7036
- Hirshkowitz, M. (2004). Normal human sleep: an overview. *Med Clin N Am*, 88: 551–565.
- Hobson, J. A., Stickgold, R. y Pace-Schott, E. F. (1998). The neuropsychology of REM sleep dreaming. *NeuroReport*, 9(3): 1-14. doi: 10.1097/00001756-199802160-00033
- Hobson, J. A. (2002). Why dream? The functions of brain activation in sleep. En: Hobson, J. A. (Ed). *An Introduction to the Science of Sleep*. USA: Oxford.
- Instituto Nacional de Cáncer. (2015). Clasificación. Desde: <http://www.cancer.gov/espanol>.
- Ioannides, A. A. et al. (2004). MEG Tomography of Human Cortex and Brainstem Activity in Waking and REM Sleep Saccades. *Cerebral Cortex*, 14:56–72; doi: 10.1093/cercor/bhg091
- Jeon, M. S., Dhillon, H. M. y Agar, M. R. (2017). Sleep disturbance of adults with a brain tumor and their family caregivers: a systematic review. *Neuro-oncology*, 19(8): 1035-1046. doi:10.1093/neuonc/nox019

- Jiménez, A. Gordillo, J. y Velázquez, J. (2011). Bases biológicas y bioquímicas de las ensoñaciones. En: Murillo, E. *Hypnos Investigación básica y clínica del sueño*. México: Universidad Anáhuac Mayab.
- Jouvet M. (1984). Mechanisms of sleep states. In: Benoit O, Ed. *Physiologie du sommeil*. Paris: Masson.
- Kandel, E. R., Schwartz, H. y Jessell, T. M. (2000). *Principles of neuroscience*
- Korner, E., Flooh, E., Reinhart, B., Wolf, R., Ott, E., Krenn, W. y Lechner, H. (1986). Sleep alterations in ischemic stroke. *Eur. Neurol.* 25(2):104-110. doi: 10.1159/000116090.
- Khoury, S., Chouchou, F., Amzica, F., Giguère J., Denis, R., Rouleau, G. A. y Lavigne, G. J. (2013). Rapid EEG Activity during Sleep Dominates in Mild Traumatic Brain Injury Patients with Acute Pain. *Journal of Neurotrauma* 30:633–641. doi: 10.1089/neu.2012.2519
- Krieg, S. M., Slawik, H., Meyer, B., Wiegand, M. y Stoffel, M. (2012). Sleep disturbance after pinealectomy in patients with pineocytoma WHO°I. *Acta Neurochir*, 154:1399-1405. doi: 10.1007/s00701-012-1409-y
- Leon-Carrion, J. (1995). *Manual de Neuropsicología Humana*. Madrid, España: Siglo XXI de España.
- Litofsky, N. S. y Resnick, A. G (2009). The relationships between depression and brain tumors. *J Neurooncol*, 94:153–161. doi: 10.1007/s11060-009-9825-4

- Louis, D. N. et al. (2007). The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.
- Madhusoodanan, S. et al. (2015). Psychiatric aspects of brain tumors: A review. *World J Psychiatr.*, 22, 5(3): 273-285. doi: 10.5498/wjp.v5.i3.273
- Miaskowski, C. et al. (2011). Sleep-Wake Circadian Activity Rhythm Parameters and Fatigue in Oncology Patients Prior to the Initiation of Radiation Therapy. *Cancer Nurs.*, 34(4): 255-268. doi: 10.1097/NCC.0b013e3181f65d9b
- Molinari, S. y Foulkes, D. (1969). Tonic and phasic events during sleep: psychological correlates and implications. *Perceptual and Motor Skills*, 29, 343-368.
- Montplaisir, J., Petit, D., Décar, A., Masson, H., Bédard, M. A., Panisset, M., et al. (1997). Sleep and quantitative EEG in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology*;49(4):999–1003. Doi: 10.1212/WNL.49.4.999.
- Morecraft, R. J., y Yeterian, E. H. (2002). Prefrontal Cortex. *Encyclopedia of the Human Brain*, 11–26. doi:10.1016/b0-12-227210-2/00285-5
- Morselli, L. L. et al. (2013). Impact of growth hormone replacement therapy on sleep in adult patients with growth hormone deficiency of pituitary origin. *Eur J Endocrinol*, 177: 51-57. doi: 10.1530/EJE-17-0145.
- Murillo, E., Arias, M. y Anguino, K. (2010). Generalidades del ciclo sueño-vigilia. En: Murillo, E. *Hypnos Investigación básica y clínica del sueño*. México: Universidad Anáhuac Mayab.

- Muzur, A., Pace-Schott, E. F. y Hobson, J. A. (2002). The prefrontal cortex in sleep. *Trends Cogn Sci*, 1;6(11):475-481. doi: 10.1016/s1364-6613(02)01992-7.
- Nenclares-Portocarrero, A. y Jiménez-Genchi, A. (2005). Estudio de la validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Mental*, 28:5.
- Ohgami, S. (1973). Change of delta activity during rapid eye movements sleep in patients with brain tumor. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 34:153-162
- Olson, R. A., Chhanabhai, T. y McKenzie, M. (2008). Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Support Care Cancer*, 16:1273–1278. doi 10.1007/s00520-008-0431-3
- Pablo-Gopar, J. E. (2013). Alteraciones visoespaciales en pacientes con meningioma frontal y su relación con la topografía y el volumen del tumor. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. México.
- Palesh, O. G. et al. (2010). Prevalence, Demographics, and Psychological Associations of Sleep Disruption in Patients With Cancer: University of Rochester Cancer Center–Community Clinical Oncology Program. *Journal of Clinical Oncology*, 28 (2): 292-298. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5011
- Pinto, L. R., Silva, A. B., Tufik, S. (2000). Rapid eye movements during paradoxical sleep in patients with cerebrovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr.*, 58(2 A):239–45. doi: 10.1590/s0004-282x2000000200006.

- Pizzagalli, D. A. (2007). Electroencephalography and High-Density Electrophysiological Source Localization. En: Cacioppo, J., Tassinari, L. G. y Berntson, G. G. (Eds). The Handbook of psychophysiology. New York: Cambridge University Press.
- Pollak, L., Shpirer, I., Rabey, J. M., Klein, C., Schiffer, J. (2004). Polysomnography in patients with intracranial tumors before and after operation. *Acta Neurol Scand.*, 109(1):56–60. doi: 10.1034/j.1600-0404.2003.00176.x.
- Puig, M. V. y Gullledge, A. T. (2011). Serotonin and Prefrontal Cortex Function: Neurons, Networks, and Circuits. *Mol Neurobiol.*, 44(3): 449-464. doi:10.1007/s12035-011-8214-0.
- Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, D.C: National Institutes of Health publication.
- Rowan, A. J. and Tolunsky, E. (2004). EEG patológico. En: Rowan, A. J. and Tolunsky, E. Conceptos básicos sobre EEG con mini-atlas. España: Elsevier.
- Sandoval-Rincón, M., Alcalá-Lozano, R., Herrera-Jiménez, I. y Jiménez-Genchi, A. (2013). Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana. *Gaceta Médica de México*, 149:409-416.
- Savard, J. y Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J ClinOncol* 19(3): 895-908, 2001. doi. 10.1200/JCO.2001.19.3.895

- Schneider, H. J., Oertel, H., Murck, H., Pollmächer, T., Stalla, G. K. y Steiger, A. (2005). Night sleep EEG and daytime sleep propensity in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency before and after six months of growth hormone replacement.
- Schreiber, S., Barkai, G., Gur-Hartman, T., Peles, E., Tov, N., Dolberg, O. T., et al. (2008). Long-lasting sleep patterns of adult patients with minor traumatic brain injury (mTBI) and non-mTBI subjects. *Sleep Med.*, 9(5):481–7. doi: 10.1016/j.sleep.2007.04.014.
- Siegel, J. (2002). The neural control of sleep REM. En: Siegel, J. *The neural control of sleep & Waking*. USA: Springer.
- Simor, P., Van Der Wijk, G., Gombos, F. y Kovács, I. (2019). The paradox of rapid eye movement sleep in the light of oscillatory activity and cortical synchronization during phasic and tonic microstates. *Neuroimages*, 202: 1-11. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.116066
- Silverman, D. y Groff, R. A. (1957). Brain Tumor Depth Determination by Electrographic Recordings During Sleep. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 78(1): 15-28.
- Solís-Ortiz, S., Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C. y Guevara, M. A. (1994). EEG oscillations during menstrual cycle. *Int. J Neurosc*, 76: 279-292.
- Solms, M. (2000). Dreaming and REM sleep are controlled by different brain mechanisms. *Behavioral and brain sciences*, 23(6): 793-1121. doi: 10.1017/S0140525X00003988

- Spielberger, C. D. y Díaz-Guerrero, R. (1975). IDARE: inventario de ansiedad, rasgo-estado. México: Manual moderno.
- Takeuchi, T., Ogilvie, R. D., Murphy, T. I. y Ferrelie, A. V. (2003). EEG activities during elicited sleep onset REM and NREM periods reflect different mechanisms of dream generation. *Clinical Neurophysiology*, 114(2): 210–220. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00385-1
- Teke, F. et al. (2016). Teke F, Bucaktepe P, Kibrıslı E, Demir M, İbiloglu A, Inal A. Quality of Life, Psychological Burden, and Sleep Quality in Patients With Brain Metastasis Undergoing Whole Brain Radiation Therapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 20(5): 118-125. doi: 10.1188/16.CJON.AE-02
- Vena, C., Parker, K., Cunningham, M., Clark, J. y McMillan, S. (2004). Sleep-Wake Disturbances in People with Cancer Part I: An Overview of Sleep, Sleep Regulation, and Effects of Disease and Treatment. *Oncology nursing forum*, 31(4): 735-746.
- Williams, B. R., Lazic, S. E. y Ogilvie, R. D. (2008). Polysomnographic and quantitative EEG analysis of subjects with long-term insomnia complaints associated with mild traumatic brain injury. *Clinical Neurophysiology* 119: 429–438. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.003