



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA  
**NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

**“VARIACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR E  
INSOMNIO Y SU ASOCIACIÓN CON LA DURACIÓN DE SUEÑO MOR”**

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**MAESTRO EN PSICOLOGIA**

PRESENTA:  
**RAÚL DAVID ORTEGA ROBLES**

TUTOR PRINCIPAL:  
**DRA. MA. GUILLERMINA YÁÑEZ TÉLLEZ**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
**MTRO. ALEJANDRO JIMÉNEZ GENCHI**  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA “RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ”

**MTRA. JUSTINA SOSA MALDONADO**  
HOSPITAL ÁNGELES LINDAVISTA  
**DRA. ANA NATALIA SEUBERT RAVELO**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA UNAM

**DR. ERICK RODRIGO ESCARTÍN PÉREZ**  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA UNAM



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.

## **RECONOCIMIENTOS:**

Mis estudios de posgrado y esta tesis fueron posibles gracias al apoyo del CONACYT con la beca para cursar la Maestría en Neuropsicología Clínica. CVU - 263873

## AGRADECIMIENTOS:

A mi madre, papá, hermana y sobrina, los amo.

Agradezco a la Dra Guillermina Yáñez por su apoyo académico y afectivo siempre dispuesto, paciente y motivador desde la licenciatura... hasta el doctorado.

Agradezco a la Dra Justina Sosa Maldonado, por ser mi pilar en la vida médica y laboral, además de una amistad irrepetible e invaluable.

Agradezco al Dr. Alejandro Jiménez Genchi por su incondicional apoyo y enseñanza continua en esta bella pasión, la “medician del sueño”.

Agradezco al Dr. Erick Escartín, por ser un ejemplo en el terreno de la metodología y las neurociencias siempre dispuesto.

## ÍNDICE

<b>Resumen .....</b>	<b>7</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>9</b>
<b>Marco Teórico .....</b>	<b>11</b>
1. Fisiología del Sueño .....	11
1.1 Mecanismos y Estructuras Cerebrales Reguladoras del Sueño y la Vigilia .....	12
1.1.1 Ciclo Circadiano .....	12
1.1.1.1 Melatonina .....	14
1.1.1.2 Cortisol .....	14
1.1.2 Redes Promotoras de la Vigilia .....	14
1.1.2.1 Acetilcolina .....	16
1.1.2.2 Norepinefrina .....	17
1.1.2.3 Histamina .....	19
1.1.2.4 Serotonina .....	21
1.1.2.5 Dopamina .....	22
1.1.2.6 Orexinas/Hipocretinas .....	23
1.1.2.7 Actividad talámica .....	24
1.2 Mecanismos y Estructuras Cerebrales Reguladoras del Sueño NMOR .....	26
1.3 Mecanismos y Estructuras Cerebrales Reguladoras del Sueño MOR .....	31
1.3.1 Núcleos tegmental pedunculopontino y laterodorsal (PPT/LDT).....	31
1.3.2 Neuronas supresoras del SMOR en el puente (REM OFF) .....	33
1.3.3 Formación reticular medular .....	33
1.3.4 Control hipotalámico del SMOR .....	34
2. Funciones Cognoscitivas y Sueño .....	35
2.1 Cantidad de Sueño y Cognición .....	36
2.2 Calidad de Sueño y Cognición .....	41

2.3 Sueño No Mor y Cognición .....	43
2.3.1 Etapa 1 .....	43
2.3.2 Etapa 2 .....	43
2.3.3 Etapa 3 o Sueño de Ondas Lentas (SWS) .....	44
2.4 Sueño MOR y Cognición .....	47
3. Insomnio .....	51
3.1 Definición y epidemiología .....	51
3.2 Caracterización de los tipos de insomnio .....	52
3.3 Distinción del insomnio con base en la duración de sueño .....	55
3.4 El insomnio y su comorbilidad .....	56
3.5 Depresión e Insomnio .....	57
3.6 Insomnio y Sueño MOR .....	57
3.7 Insomnio y Funciones Cognitivas .....	59
<b>Método .....</b>	<b>63</b>
1. Preguntas de Investigación .....	63
2. Objetivo general .....	63
3. Objetivos específicos .....	63
4. Hipótesis de trabajo .....	63
5. Tipos de estudio y diseño .....	64
6. Tipo de muestreo .....	64
7. Tamaño de la muestra .....	64
8. Participantes .....	64
9. Criterios de inclusión .....	64
10. Criterios de exclusión .....	65
11. Variables .....	66
11.1 Independientes .....	66
11.2 Dependientes .....	67

12. Instrumentos de evaluación .....	69
12.1 Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (Bobes y Soto, 1998) .....	69
12.2 Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (IQDS-SR) .....	69
12.3 Clinimetría e instrumentos para la evaluación del sueño .....	69
12.3.1 Diario de sueño .....	69
12.3.2 Escala de Somnolencia de Epworth .....	70
12.3.3 Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh .....	70
12.3.4 Índice de Severidad de Insomnio .....	70
12.3.5 Cuestionario de Berlín .....	71
12.4 Batería Neuropsicológica para evaluar las funciones cognitivas .....	71
12.4.1 Subpruebas “Dígitos Directos” y “Dígitos Inversos” del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica, Test Barcelona (Peña-Casanova 1990a) .....	71
12.4.2 Subprueba “Letras y Números” del Test de Inteligencia para adultos WAIS-IV (Wechsler, 2008) .....	72
12.4.3 Subprueba “Memoria de Palabras” de la Batería Neuropsi Atención y Memoria (Ostroski-Solís, 2003) .....	72
12.4.4 Figura Compleja de Rey .....	72
12.4.5 Test de Atención D2 (Brickenkamp, 2002) .....	73
12.4.6 Torre de Londres .....	73
12.4.7 Test de Clasificación de Cartas Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test) .....	73
12.4.8 Trail Making Test .....	73
12.4.9 Test de los Cinco Dígitos (Five Digit Test) .....	73
12.4.10 Test de STROOP .....	74
12.5 Aparatos .....	74
13. Procedimiento .....	74
14. Análisis de datos .....	76
<b>Resultados .....</b>	<b>78</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>88</b>

<b>Limitaciones y futuras investigaciones.....</b>	<b>92</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>93</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>94</b>



*Somos nuestras memorias,  
formadas de nuestras experiencias,  
nuestro conocimiento,  
nuestras habilidades  
y por supuesto...  
de nuestro sueño”*

## RESUMEN

El Trastorno por Insomnio (TI) es el trastorno de sueño con mayor incidencia, junto con él, el Trastorno Depresivo Mayor (TDM); la presencia de dicha comorbilidad provoca alteraciones en la esfera neuropsicológica de los pacientes. Se han postulado cambios en la arquitectura del sueño asociados a una inestabilidad mismo, que provoca cambios en la duración de las fases, mayor número de despertamientos, específicamente en Sueño MOR (SMOR), generando un impacto negativo directo sobre el tiempo total de sueño (TTS). Una propuesta sobre la diferenciación clínica del Trastorno por Insomnio (TI) en pacientes con TDM, señala que el TTS puede ser corto  $< 6$  horas o normal  $\geq 6$  horas, encontrando que los pacientes con menor duración del TTS presentan mayores alteraciones en todas las esferas, incluyendo las cognoscitivas. Una posible causa ha sido relacionada a la inestabilidad de la fase MOR, que a su vez explicaría algunas variaciones en funciones cognitivas. Con base en lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar las variaciones en el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con TDM e insomnio y la duración del sueño MOR.

Se estudió una muestra de 20 pacientes con diagnóstico de TDM y TI, predominantemente mujeres (60%) con una media de edad de 37.8 años y una escolaridad de 14.2 años y un tiempo promedio de 17.1 meses con insomnio. Ninguno se encontró bajo tratamiento farmacológico y todos dieron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio. Se realizaron dos noches de registro polisomnográfico y la aplicación de una batería de evaluación neuropsicológica. Los resultados evidenciaron una relación entre la duración del sueño MOR y el déficit en habilidades visoconstructivas y memoria incidental visual. Al analizar la relación de otras variables como la calidad de sueño, la severidad de la depresión y las variaciones en la arquitectura de sueño con el funcionamiento neuropsicológico, se encontró que las dos primeras no mostraron relación, pero el TTS, el número de despertares y la duración de la fase N2 se vincularon con fallas en la atención, memoria y funcionamiento ejecutivo. Se concluye que los cambios en la arquitectura de sueño se vinculan a déficits neuropsicológicos.

## INTRODUCCIÓN

Se han propuesto numerosas teorías sobre el papel del sueño, incluida la restauración homeostática, la termorregulación, la reparación de tejidos y el control inmunológico. Una teoría que ha recibido enorme apoyo y gran evidencia científica en la última década tiene que ver con el papel del sueño en el procesamiento de la información, el almacenamiento y la integración de la misma en los procesos cognoscitivos (Payne, 2011).

Hoy sabemos que el sueño es un componente esencial para el rendimiento cognoscitivo humano y el estado de salud. Cuando este es impactado negativamente por estímulos internos o externos, la repercusión se hará presente como una constelación de manifestaciones biológicas, cognoscitivas y conductuales de mayor o menor duración y severidad, generando una propensión al desequilibrio.

Es en nuestro cerebro, química y eléctricamente donde comienzan la mayoría de cambios que sincronizadamente originan, mantienen y terminan el dormir; y es también ahí, donde se anidan las interacciones diarias entre el individuo y el ambiente, en muchos casos desencadenando respuestas desadaptativas o procesos psicopatológicos, como la depresión y el insomnio.

Coincidentemente, la relación entre los Trastornos de Sueño (específicamente el Insomnio) y los Trastornos del Humor es incuestionable, ahora, a esta diada se agregan las alteraciones cognoscitivas como una repercusión que puede jugar un papel importante en el proceso de intervención terapéutica.

Epidemiológicamente, de acuerdo con Torre-Bouscoulet en el 2008 “en México se estimó que el 35% de la población presenta Insomnio” considerándose como el trastorno de sueño más frecuente tanto en la población general como en la población clínica (Jiménez-Guarneros, 2016). La asociación con la depresión puede anteceder a los propios síntomas depresivos e incluso, ser resistente al tratamiento de la misma permaneciendo como síntoma residual.

Ante la aparición de uno u otro trastorno en la vida, se suman los problemas cognitivos referidos por la mayoría de los pacientes: falta de atención, problemas de memoria reciente, enlentecimiento, dificultad para tomar decisiones y solucionar problemas, como los más frecuentes.

Las tres variables unidas (duración del sueño, depresión y deterioro cognitivo) pueden tener correlatos fisiológicos y genéticos comunes, susceptibles de estudio, que permitan además de mayor comprensión, un diagnóstico con mayor precisión y junto a ello alternativas en el tratamiento.

Con base en lo anterior el objetivo principal del presente trabajo fue comparar las funciones cognoscitivas de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) e insomnio (TI), con duración objetiva corta y normal del periodo de sueño.

## MARCO TEÓRICO

*It is perhaps not sleep that needs to be explained, but wakefulness, and indeed, there may be different kinds of wakefulness at different stages of phylogenetic and ontogenetic development.*

*In spite of sleep being frequently designated as an instinct, or global reaction, an actively initiated process, by excitation or inhibition of cortical or subcortical structures, there is not a single fact about sleep that cannot be equally well interpreted as a let down of the waking activity*

**Kleitman, 1939**

### **Fisiología del Sueño**

La definición del sueño y la descripción de sus funciones continúan en estudio y despertando un interés cada vez mayor de múltiples disciplinas. Existe un sinnúmero de estudios dirigidos a dilucidar sus mecanismos fisiológicos, alteraciones y diferencias entre las especies, lo que ha contribuido a una mayor disponibilidad de información en el área.

En la comprensión de los mecanismos del sueño, existen ahora criterios fisiológicos normados y aceptados internacionalmente, que se basan en los hallazgos efectuados mediante el uso de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiografía (EMG), así como en otras mediciones fisiológicas que tienen lugar durante el estudio del sueño como la oximetría, capnografía, las variaciones de temperatura y tensión arterial.

Antes de iniciar con las descripciones fisiológicas, hay que señalar algunas particularidades en relación con los estados que pueden reconocerse en la “conducta, activación o conciencia” de los humanos y las especies animales. Se reconoce “básicamente” dos estados: vigilia y sueño, la

simplicidad en la denominación de los mismos entraña bases biológicas y por supuesto psicológicas que les subyacen y se modifican a lo largo de la vida.

Como punto de partida, se describirá al ciclo circadiano como mecanismo de oscilación continuo entre estos estados, para posteriormente atender a las estructuras y sustancias químicas (neurotransmisores y hormonas) que provocan la vigilia y el sueño.

### ***Mecanismos y Estructuras Cerebrales Reguladoras del Sueño y la Vigilia.***

Con base en los experimentos en ciencia básica y gracias a la contribución de nuevas técnicas aplicadas al estudio del sueño, es que hoy en día se puede entender la participación de estructuras cerebrales, e incluso de poblaciones celulares, encargadas de la regulación del ciclo circadiano, el sueño y sus fases; posibilitando una mejor comprensión de las interrelaciones entre los neurotransmisores, hormonas, vías de proyección y hasta los patrones de disparo neuronal que regulan la vigilia y el sueño NMOR y MOR.

#### **Ciclo Circadiano.**

Es ahora bien sabido que todas las funciones corporales varían rítmicamente. Los experimentos de aislamiento respecto a cualquier señal ambiental que pueda indicar la hora del día (en alemán, Zeitgebers), han demostrado claramente la existencia en el ser humano de un ritmo circadiano que es independiente de la estimulación ambiental (Roenneberg y Merrow, 2016).

Arechiga (2003), describe que generalmente, los datos cronológicos ambientales correspondientes a la luz y la oscuridad, sincronizan los ritmos del ciclo día-noche; no obstante, la existencia de un ritmo autónomo e independiente del ambiente, sugiere que el cuerpo humano también posee un reloj biológico interno.

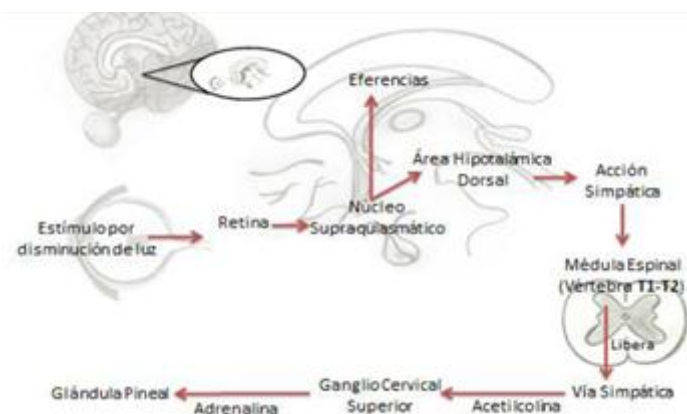
La organización del sistema circadiano está compuesto por: 1) un componente visual integrado por fotorreceptores, estructuras marcapasos que generan la señal circadiana, y 2) vías eferentes desde los marcapasos hasta los sistemas efectores.

El núcleo supraquiasmático tiene interacciones precisas en las etapas de sueño y en la vigilia, las eferencias de este núcleo tienen una interacción evolutiva en el control de los ritmos

circadianos que se conectan con el telencéfalo basal, núcleo paraventricular, núcleo supraventricular del hipotálamo, área preóptica, tálamo medial, área hipotalámica dorsal y el núcleo arcuado, permitiendo funciones somáticas y vegetativas en el sueño (Moore *et al.*, 1985).

El reloj biológico es iniciado por mecanismos moleculares osciladores, localizados en el núcleo supraquiasmático (NSQ). La señalización de este núcleo comienza en las células ganglionares de la retina, la sensibilidad a la luz activa canales de melanopsina que transforman esta señal en potenciales de acción, conducidos a través del tracto Retino-Hipotalámico (hasta el momento, “la luz” es considerada el mejor sincronizador ambiental) llegando hasta el NSQ y el paraventricular que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño- vigilia (Saavedra *et al.*, 2013).

El NSQ proyecta directamente a las neuronas hipotalámicas paraventriculares, estas envían una proyección excitatoria a las neuronas preganglionares simpáticas en la columna de células intermedias laterales en la médula espinal torácica superior. La columna de células intermedias laterales envía una proyección colinérgica al ganglio cervical superior y las neuronas simpáticas posganglionares del ganglio cervical superior envían una proyección noradrenérgica a la glándula pineal. La liberación de noradrenalina activa los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  en la glándula pineal que estimulan la producción de melatonina mediante el control de la enzima serotonina N-acetiltransferasa, ver figura 1 (Kryger *et al.*, 2011).



**Figura 1.** Muestra un esquema de la vía de estimulación de la glándula pineal desde el inicio con la estimulación luminosa.

### ***Melatonina.***

La glándula pineal secreta melatonina principalmente en horas de la noche; con un ritmo en el que los picos más altos de secreción ocurren a la mitad de la noche entre las 00:00 y las 03:00 hrs durante el sueño (Ibid).

La variación en la estimulación lumínica es el desencadenante esencial que explica la participación de la glándula, por lo tanto la melatonina da inicio del sueño inhibiendo la actividad promotora de la vigilia del núcleo supraquiasmático. En algunos experimentos en los que se ha lesionado el núcleo supraquiasmático, se observó que se pierde la regulación circadiana de liberación de corticoesteroides, alimentación, hidratación, actividad motora y respuestas neuroendocrinas (Kandel *et al.*, 1998).

### ***Cortisol.***

Otro circuito que también ha evolucionado y se ha convertido en una pieza esencial en la regulación del ciclo circadiano es el relacionado al cortisol. Lo anterior se ha asociado con el incremento necesario de la actividad del sistema nervioso simpático provocado por la glándula suprarrenal. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) pertenece a una familia de hormonas de estrés, cuya actividad en los ritmos circadianos desencadena la síntesis de cortisol, el cual, permite la preparación del organismo antes del despertar.

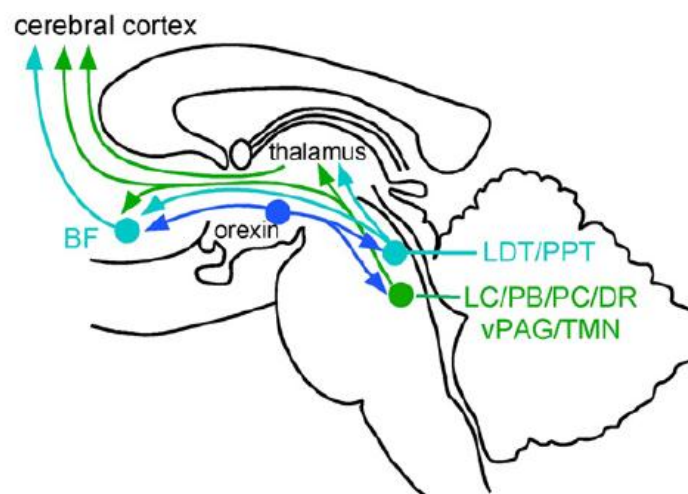
### **Redes Promotoras de la Vigilia.**

En la actualidad, la información acerca de los mecanismos que generan el estado de vigilia, parte de modelos que describen el sistema activador ascendente, estos tienen como punto de partida las observaciones de Moruzzi y Magoun (1949), quienes describieron que la estimulación eléctrica de la formación reticular paramediana, particularmente dentro del mesencéfalo, produce desincronización EEG, consistente con la activación cortical. Paralelamente, se identificó un grupo de células en la unión rostral del puente y el mesencéfalo caudal como críticas para mantener el estado de vigilia (Lindsley *et al.*, 1949). Las lesiones experimentales en animales y las observaciones clínicas en pacientes con accidentes cerebrovasculares o tumores, confirmaron que la formación reticular



rostral es necesaria para generar la vigilia, ya que estas lesiones a menudo producen hipersomnolencia o coma (España y Scammel 2011).

Si bien, inicialmente se pensaba que las neuronas responsables de la activación formaban parte de la formación reticular, estudios posteriores demostraron que los grupos celulares en la unión mesopontina que se proyectan a regiones cerebrales anteriores consisten principalmente en neuronas glutamatérgicas, monoaminérgicas y colinérgicas que residen en grupos celulares específicos, en lugar de una diseminación por toda la formación reticular *ver figura 2* (Saper *et al.*, 2010).



**Figura 2.** Muestra los núcleos y proyecciones de áreas encargadas de promover el estado de vigilia.

Las neuronas colinérgicas (aqua) proporcionan el aporte principal al tálamo, mientras que las neuronas monoaminérgicas y -presumiblemente- glutamatérgicas (verde oscuro) proporcionan inervación directa del hipotálamo, el prosencéfalo basal y la corteza cerebral. Las neuronas de la orexina en el hipotálamo lateral (azul) refuerzan la actividad en estas vías de activación del tallo cerebral y también estimulan directamente la corteza cerebral así como al prosencéfalo basal (BF).

En general, se considera que estos neurotransmisores producen excitación a través de efectos generalizados, a menudo excitadores, en las neuronas blanco; o pueden actuar como neuromoduladores para mejorar otras entradas excitadoras o inhibitorias. Esta modulación puede

así amplificar las señales neuronales en gran parte del cerebro para reclutar los sistemas necesarios para la vigilia.

Los sistemas de neurotransmisión que se describen a continuación, son capaces de promover la vigilia de forma independiente. Sin embargo, estos sistemas trabajan sinérgicamente para mantener el estado de vigilia y de respuesta precisa del organismo.

La vigilia es un estado complejo y dinámico, que surge de redes de neuronas impulsadas por procesos homeostáticos, afectivos, cognitivos y motivacionales. Por lo tanto, es probable que cada sistema de excitación ayude a promover aspectos específicos de la excitación conductual, para que los individuos puedan detectar estímulos sensoriales internos y generar respuestas motoras y afectivas apropiadas.

### ***Acetilcolina.***

El prosencéfalo y el tallo cerebral contienen grandes grupos de neuronas colinérgicas que promueven la vigilia y el sueño MOR, además de participar en el aprendizaje, la memoria y la cognición. Estas neuronas se encuentran en los núcleos tegmental pedunculopontino y tegmental laterodorsal (PPT y LDT). Proporcionan la inervación principal desde la unión mesopontina hasta los núcleos de transmisión talámicos, pero también inervan los núcleos talámicos intralaminar y reticular, así como el hipotálamo lateral, el prosencéfalo basal y la corteza prefrontal (España y Scammel, 2004).

Múltiples neuronas en el PPT y LDT se activan más rápidamente durante la vigilia y el sueño MOR, y más lentamente durante el sueño NREM, lo que sugiere que ayudan a impulsar la activación cortical. Estos núcleos son heterogéneos, pero los registros extracelulares confirman que las neuronas colinérgicas en el LDT se activan durante la activación cortical, por lo general aumentan sus tasas de disparo justo antes de la transición de ondas lentas corticales a frecuencias más rápidas (Boucetta y Jones, 2009).

Los estudios farmacológicos y clínicos proveen evidencia del papel de las neuronas colinérgicas, demostrando que los agonistas de los receptores, muscarínicos de acetilcolina,

nicotínicos y algunos M2, tales como la pilocarpina, producen actividad cortical desincronizada y aumentan el despertar (Yamamoto y Domino, 1967). Con la fisostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa), se producen efectos similares. En contraste, los agentes que reducen la señalización de ACh, incluidos los antagonistas muscarínicos escopolamina y atropina, producen inmovilidad y ondas lentas de EEG (España y Scammel, 2011).

Sabemos también que en la región basal prosencefálica también existe una gran población de neuronas que producen ácido gamma aminobutírico (GABA), y estas probablemente activan la corteza al reducir la actividad en las interneuronas corticales inhibitorias.

En conjunto, estas observaciones demuestran la importancia de las neuronas colinérgicas en la activación cortical.

### ***Norepinefrina.***

La norepinefrina (NE) es producida por varios núcleos del tallo cerebral. Sus acciones se han asociado a generar excitación durante condiciones que requieren alta atención o activación del sistema nervioso simpático. Las neuronas que sintetizan y liberan NE se ubican en varios grupos neuronales distintos, por ejemplo: un grupo de neuronas en la médula ventral que median las respuestas autonómicas y probablemente también participen en promover la activación (España *et al.*, 2005).

No obstante el locus coeruleus (LC) es el núcleo noradrenérgico mejor caracterizado, extiende múltiples proyecciones a la corteza y al hipocampo, así como a áreas subcorticales como el tálamo y el hipotálamo. Se sabe que las neuronas del LC son muy activas durante la vigilia, reducen su actividad durante el sueño NMOR y son casi silenciosas durante el sueño MOR (Aston-Jones y Bloom, 1981).

La NE se libera en ráfagas desde el LC durante el sueño NMOR, particularmente durante la fase N2 y N3, provocando una actividad de modulación en la corteza y el hipocampo (Aston-Jones, 2004). Estas ráfagas se correlacionan con los husos del sueño y las oscilaciones lentas, participando directamente con la consolidación de la memoria (Gais *et al.*, 2011).

Se han realizado estudios farmacológicos que proporcionan algunas de las pruebas más sistemáticas y consistentes sobre el papel que desempeña la NE en la regulación de la vigilia y el sueño. Por ejemplo, la infusión de NE o de agonistas noradrenérgicos (isoproterenol y fenilefrina) en el ventrículo lateral o en el prosencéfalo, aumentan el alertamiento y la actividad EEG de vigilia (Berridge *et al.*, 2003).

Las neuronas del LC normalmente son inhibidas negativamente por los niveles elevados de NE a través de los receptores  $\alpha_2$ . Para probar lo anterior, De Sarro *et al.* (1987) realizaron un estudio en el que se bloqueó el sistema de retroalimentación negativa usando yohimbina, encontrando un aumento de la actividad del LC y consecuentemente, de la vigilia.

Con la intención de conocer la contribución y el rol de los receptores adrenérgicos, además del efecto conductual y EEG, se han realizado múltiples experimentos farmacológicos. Ejemplos de esto, son dos estudios llevados a cabo por Berridge *et al.* (1993 y 2000), en los que se provocó la inactivación bilateral del LC administrando clonidina, un agonista  $\alpha_2$ , lo cual condicionó una respuesta cortical que se caracterizó por un cambio de ritmo, desde las frecuencias rápidas de baja amplitud, hacia una frecuencia lenta de gran amplitud. Además, la actividad hipocampal dominada por ritmo theta, se reemplazó con actividad de frecuencia mixta. En el otro estudio, se exploró el efecto del bloqueo de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta$  mediante la administración independiente y conjunta de antagonistas noradrenérgicos: prazosina y timolol respectivamente, concluyendo que de manera aislada, el bloqueo del receptor beta no altera los índices de comportamiento o EEG; que el bloqueo aislado del receptor alfa, solo aumenta la actividad de los husos de alto voltaje y se relaciona con una actividad conductual disminuida. El bloqueo combinado de ambos receptores provoca un aumento sustancial de la actividad de ondas lentas (0.33-2.0Hz), en asociación con una actividad conductual disminuida.

En otros estudios, en los que se estudiaron ratones con deficiencia de la enzima Dopamina Beta-Hidroxilasa, enzima necesaria para la síntesis de NE; se demostró, una disminución en la latencia de inicio de sueño, después de enfrentar a los ratones deficientes a un evento estresante

leve o a la administración de diferentes dosis de anfetamina, respecto a los animales del grupo control (Hunsley y Palmiter, 2003). Concluyeron que los ratones deficientes en NE mostraron una latencia significativamente más corta para dormir, medidas tanto conductualmente como EEG. Esto sugiere que la NE promueve el despertar durante el período de tiempo entre un evento ligeramente estresante o una dosis baja de anfetamina y la aparición del sueño. Los ratones deficientes en NE no mostraron deficiencias en la vigilia o aumentos en el SMOR.

En 2010, en un estudio clínico llevado a cabo por Byers *et al.*, en el que buscaban determinar la efectividad y seguridad a corto y largo plazo del uso de prazosina versus quetiapina para el tratamiento de los síntomas nocturnos (pesadillas) en pacientes veteranos con Trastorno de Estrés Postraumático, se concluyó que tras la administración de prazosina a corto plazo el efecto fue igualmente bueno que la quetiapina; no obstante, a largo plazo, los efectos secundarios de la quetiapina generaban su abandono. Los investigadores sugieren que el tono excesivo de NE provocado por la ansiedad puede contribuir al insomnio, y el antagonista  $\alpha_1$  reduce las pesadillas vívidas y la activación nocturna del trastorno de estrés postraumático.

### ***Histamina.***

La evidencia científica sobre la participación de la histamina es contundente en su papel como promotora de la vigilia. Las neuronas del núcleo tuberomamilar (TMN), un pequeño grupo de células adyacentes al cuerpo mamilar en la base del hipotálamo posterior, son casi la fuente exclusiva de HA en el cerebro; esta es almacenada en vesículas en las terminales nerviosas de las neuronas histaminérgicas y su liberación es inducida por despolarización, inhibiéndose en ausencia de  $\text{Ca}^{2+}$  o por concentraciones elevadas de  $\text{Mg}^{2+}$ , lo que indica la participación de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje y que el mecanismo de liberación (exocitosis), es similar al descrito para otros neurotransmisores. La regulación de la síntesis y la liberación se lleva a cabo por autorreceptores del subtipo H3 y por heterorreceptores muscarínicos M1, adrenoceptores  $\alpha_2$  y GABA B. Por otra parte, en el cerebro también se encuentran reservorios de histamina en los mastocitos. Los efectos de la histamina se ejercen de manera primaria mediante la activación de

receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos), de los cuales se han identificado cuatro subtipos (H1-H4), siendo los H1, H2 y H3 los más sobresalientes con alta expresión en la corteza, el hipocampo, el núcleo accumbens, el tálamo, la amígdala y el hipotálamo posterior (Ramos-Jiménez *et al.*, 2009). La actividad neuronal de la TMN es alta durante la vigilia, más baja durante el sueño NMOR y muy baja durante el sueño MOR.

Los niveles extracelulares de HA son altos durante la vigilia, y los fármacos que mejoran la señalización de HA (agonistas histaminérgicos), aumentan la activación cortical y el despertar. Tanto en estudios con animales como en la práctica clínica, los fármacos que bloquean los receptores H1 de histamina, como la loratadina, clorfenamina, difenhidramina; aumentan el sueño NMOR y MOR. Por otro lado, los agonistas del receptor H3 producen sueño, debido a que este receptor se ha caracterizado como autoinhibidor. Con base en lo anterior, se han desarrollado una nueva clase de medicamentos que promueven la vigilia que tiene como blanco terapéutico, los receptores autoinhibidores de histamina H3 (Lin *et al.*, 2011).

En 2008, Lin *et al.*, realizaron un estudio clínico ciego simple en pacientes con narcolepsia, con el razonamiento previo de que muchas personas con narcolepsia o hipersomnia idiopática tienen niveles reducidos de HA. Usando un agonista inverso “Tiprolisant” específico para receptores H3 durante una semana, plantearon la hipótesis que debería aumentar la señalización de HA. Los resultados indicaron que la puntuación de la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) se redujo de un valor de referencia de 17.6 por 1.0 con el grupo placebo ( $p > 0.05$ ) y 5.9 en el grupo tratado con Tiprolisant ( $p < 0,001$ ). El sueño excesivo durante el día, no cambió con el placebo, por el contrario, fue casi suprimido en los últimos días de la administración de Tiprolisant. Mostrando que los agonistas inversos del receptor H3 podrían constituir un nuevo tratamiento eficaz en la somnolencia excesiva.

Se sabe también que los ratones que no pueden sintetizar HA son más lentos para despertarse y presentan dificultad para permanecer despiertos en un ambiente ligeramente

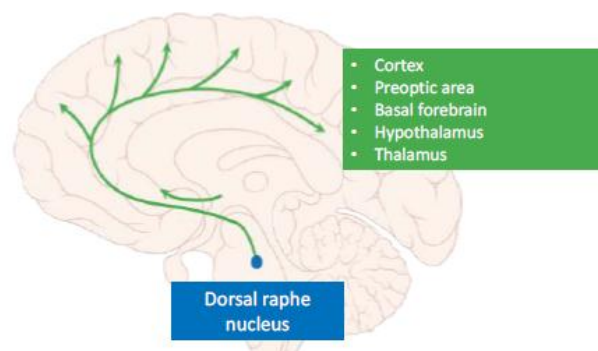
estresante (España y Scammell, 2011). Estos datos apoyan la hipótesis de que HA promueve la vigilia, especialmente al inicio y al despertar.

En el 2010, Krystal *et al.*, llevaron a cabo un ensayo clínico, evaluando los efectos de la administración de un antidepresivo tricíclico (Doxepina 3 y 6mg) durante 35 días y realizando estudios polisomnográficos en los días 1, 15 y 29. Observaron que tras cinco semanas de administración nocturna de Doxepina 3 mg y 6 mg a adultos con insomnio primario crónico, el resultado se vio reflejado en mejoras significativas y sostenidas en el mantenimiento del sueño y despertares prematuros. Estas mejoras en el sueño no fueron acompañadas por efectos residuales al día siguiente o seguidas de insomnio de rebote o efectos de abstinencia al suspenderlo.

### **Serotonina.**

Entender las relaciones que la Serotonina (5HT) tiene con el sueño implica un reto de alta complejidad, en primer lugar debido a las múltiples fuentes de 5HT, en segundo, a que la 5HT se une a al menos con 15 receptores diferentes con efectos distintos y en tercer lugar, se ha demostrado que la 5HT influye en muchos otros aspectos de la conducta, tales como: el estado de ánimo, la ansiedad, la agresión y el apetito (España y Samment, 2011).

La 5-HT es producida por las neuronas en el núcleo del rafe dorsal y otros núcleos del rafe dispersos a lo largo de la línea media del tronco cerebral, y juntas, estas neuronas inervan muchas regiones del cerebro que pueden influir en el comportamiento del sueño/vigilia, incluida el área preóptica, el prosencéfalo basal, el hipotálamo y el tálamo, *ver figura 3* (idem).



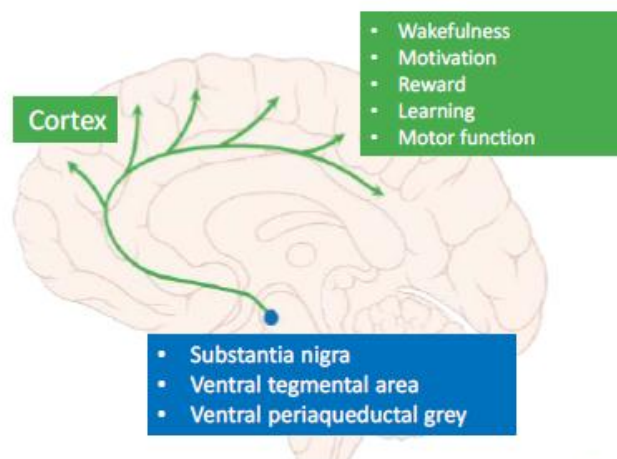
**Figura 3:** Muestra el principal núcleo de liberación serotonérgica y sus proyecciones principales.

Los trabajos más recientes indican que la 5-HT generalmente promueve la vigilia y suprime el sueño MOR, basados en que las tasas de activación de las neuronas del rafe dorsal y los niveles extracelulares de 5HT son más altos durante la vigilia, mucho más bajas durante el sueño NMOR y casi imperceptibles durante el sueño MOR (Portas *et al.*, 1998).

En estudios clínicos se ha demostrado que los agonistas de los receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2 o 5-HT3 aumentan la vigilia. Dichos efectos son consistentes con lo referido tras la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como la fluoxetina o el citalopram que aumentan la vigilia y reducen el sueño MOR (Vazquez-Palacios *et al.*, 2010).

### **Dopamina.**

Las neuronas productoras de dopamina (DA) se localizan principalmente en dos estructuras: la sustancia nigra y en el área tegmental ventral. Los niveles extracelulares de DA son altos durante los períodos de vigilia y más bajos durante el sueño NMOR. Inervan gran parte del sistema nervioso central, con grandes proyecciones hacia la corteza frontal, el cuerpo estriado, áreas límbicas y numerosos núcleos talámicos, *ver figura 4.*



**Figura 4:** Muestra las principales áreas de liberación dopaminérgica y sus proyecciones principales.

La DA al igual que la 5HT está implicada en una gran variedad de procesos fisiológicos: el control motriz, la motivación, los circuitos de recompensa y el aprendizaje. Uno de los roles más destacados es su promoción de la vigilia. Lo anterior tiene ejemplos clínicos en enfermedades como



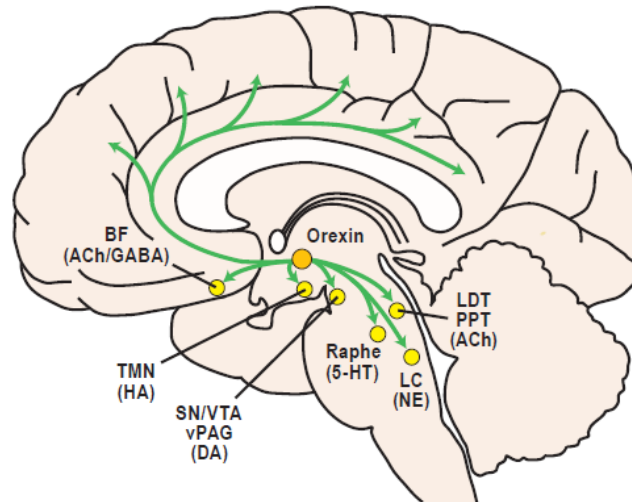
el Parkinson en la que la somnolencia es un signo común (Arnulf *et al.*, 2008). Se sabe también que un efecto secundario esperado tras la administración de antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol o la clorpromazina, es la somnolencia (Ongini *et al.*, 1993).

Está comprobado que la DA puede promover naturalmente la excitación cuando un individuo está altamente motivado o físicamente activo. Los medicamentos que aumentan la señalización de DA se usan con frecuencia para mejorar la somnolencia excesiva diurna. Los estimulantes clásicos como el modafinilo, el metilfenidato y las anfetaminas aumentan los niveles extracelulares de DA al interrumpir la función del transportador DA (DAT), lo que aumenta los niveles extracelulares de DA (Schmitt y Reith, 2010).

### ***Orexinas/Hipocretinas.***

Los neuroquímicos más recientemente descritos en la fisiología del sueño son los neuropéptidos denominados: orexinas A y B o hipocretinas 1 y 2. Son sintetizados por las neuronas en el hipotálamo lateral y posterior (*ver figura 5*), y juegan un papel esencial en la regulación de la vigilia y el sueño (de Lecea *et al.*, 1998 y Sakurai *et al.*, 1998).

Las neuronas orexinérgicas se proyectan ampliamente e inervan fuertemente todas las regiones de activación descritas anteriormente, con una inervación particularmente densa de la LC y TMN. Las orexinas excitan las neuronas diana a través de los receptores OX1 y OX2. Como la mayoría de las otras neuronas promotoras de la vigilia, las neuronas orexinérgicas se activan principalmente durante la vigilia, especialmente durante la exploración activa, y permanecen en silencio durante el sueño NMOR y MOR.



**Figura 5:** Ilustra la localización de las neuronas productoras de orexina/hipocretina en el hipotálamo lateral y los sitios de liberación, los sistemas de excitación ascendente, así como la corteza cerebral.

De manera consistente, la activación optogenética selectiva de las neuronas orexinas puede desencadenar despertares breves del sueño (Adamantidis *et al.*, 2007).

Con base en los hallazgos clínicos sobre la narcolepsia con cataplexia, se encontró que las orexinérgicas son necesarias para la regulación de la vigilia y el sueño, ya que se asoció a este grupo de pacientes con una pérdida de señalización orexinérgica (Nishino *et al.*, 2000).

#### **Actividad Talámica.**

Hasta este punto, es de enorme importancia señalar que los patrones de la actividad EEG registrados, surgen de las interacciones entre los sistemas neuronales descritos, el tálamo y la corteza, ambos sistemas subcorticales. La participación de cada uno es esencial para la generación de estados de sueño/vigilia, así como para la regulación de las transiciones entre estos estados.

Las neuronas talámicas reciben información desde la corteza y hacia ella, estas neuronas poseen características eléctricas intrínsecas que ayudan a generar algunos de los ritmos corticales que se observan en el sueño NMOR (Huguenard y McCormick, 2007).

El tálamo contiene dos tipos principales de neuronas: las neuronas de proyección talamocortical glutamatérgica que transmiten información sensorial, motora y límbica a la corteza; y las neuronas Gabaérgicas en el núcleo reticular del tálamo, que están inervadas por las neuronas de proyección y la corteza, y a su vez, inhiben la neuronas de proyección. Se sabe que estas conexiones recíprocas impulsan algunos ritmos corticales, como los husos del sueño. Durante el sueño NMOR las neuronas talámicas se encuentran hiperpolarizadas, lo que promueve un patrón de disparo en rafagas, con lo que se reduce su capacidad de respuesta a los estímulos sensoriales entrantes (Livingstone y Hubel, 1981).

Los cambios electrofisiológicos registrados en estas neuronas durante la vigilia y el sueño MOR, son producto de la excitación provocada por las neuronas colinérgicas, que provocan despolarización en las neuronas talámicas y de esta manera suprimen los husos de sueño y las ondas lentas. Como resultado se promueve la transmisión de frecuencias rápidas hacia a la corteza, dando lugar a una actividad cortical desincronizada característica. Durante la vigilia, las monoaminas refuerzan este efecto. Es conocido que el daño extenso al tálamo, afecta gravemente la conciencia y la capacidad de interactuar con el ambiente, pero los patrones electroencefalográficos generales de vigilia, sueño NMOR y MOR persisten, sugiriendo que el tálamo no es indispensable para la generación básica de estados de sueño (España y Scammel, 2011).

En 2008, Gerashchenko *et al.*, identificaron una población de neuronas GABAérgicas que se proyectan ampliamente dentro de la corteza y que son únicamente activas durante el sueño NMOR; propusieron que estas células pueden inhibir ampliamente a otras neuronas corticales, ayudando a generar las ondas lentas observadas durante el sueño NMOR.

Como se describió, cada uno de los sistemas promotores de la vigilia, es capaz de actuar de forma independiente. No obstante, estos sistemas trabajan juntos para generar una excitación suficiente que además de provocar el despertar, lo mantenga.

Sobre las interconexiones de las redes neuronales, sabemos que las fibras colinérgicas y serotoninérgicas inervan y excitan a las neuronas del LC. Además sabemos que la mayoría de las

neuronas promotoras de la vigilia responden a HA, NE y orexina, teniendo sobre sus efectores, resultados similares, estimulando neuronas talámicas y corticales.

Estas interconexiones y efectos paralelos pueden explicar por qué el daño a cualquiera de los sistemas de excitación a menudo produce poco efecto duradero en la vigilia. Funcionalmente, esto es adaptativo, ya que ayuda a asegurar que la vigilia seguirá ocurriendo después de una lesión en cualquiera de los sistemas de activación. De hecho, solo hay unas pocas regiones cerebrales en las que las lesiones producen reducciones duraderas en la excitación. Una de ellas es la formación reticular rostral en el cerebro medio y el hipotálamo posterior, en la que las lesiones por accidentes cerebrovasculares o tumores pueden producir hipersomnolencia grave o incluso coma, probablemente debido a daños en muchas de las vías ascendentes monoaminérgicas y colinérgicas (España y Scammel, 2011).

### ***Mecanismos y Estructuras Cerebrales Regulatoras del Sueño NMOR***

Históricamente, antes del siglo XX el sueño se entendía como una consecuencia pasiva de la inactividad en los sistemas de excitación. Ahora se ha demostrado que neuronas específicas se encargan de promover activamente el sueño.

Las descripciones del Barón von Economo en pacientes con encefalitis e insomnio, en los que observó una lesión en el hipotálamo anterior, justo por encima del quiasma óptico, se vincula a las primeras descripciones de células que se encuentran dentro de un pequeño grupo conocido como área preóptica ventrolateral (VLPO). Investigaciones posteriores en animales identificaron además de las neuronas del VLPO, otro conjunto celular implicado en el sueño en el área preóptica medial (MPO).

Sherin *et al.* (1998), identificaron esa población de neuronas en el VLPO, describiendo que inervan el TMN (histaminérgico), estas neuronas del VLPO, contienen los neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina. También se ha demostrado que inervan otros componentes del sistema de excitación ascendente, incluidos el LC, el rafe, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial y el área hipotalámica lateral. El VLPO se ha descrito como un núcleo denso de

neuronas activas para dormir, que se rodea dorsal y medialmente por una población más difusa de neuronas que también ejercen su inervación a través de la liberación de galanina, denominado VLPO extendido, que se dirige más ampliamente al rafe dorsal y LC.

Los registros de campo en ratas demostraron que muchas neuronas en la región VLPO, presentan tasas de disparo de aproximadamente 1–2 Hz durante la vigilia, y de 2 hasta 4 veces más rápido, durante el sueño NMOR, duplicando sus tasas de disparo durante el sueño NMOR profundo después de 12 horas de privación del sueño (Szymusiak et al., 1998.)

Estas observaciones sugieren que las neuronas VLPO constituyen una vía que promueve el sueño, desde el área preóptica por medio de la inhibición de muchos sistemas de excitación durante el sueño; sin embargo, también hay algunas neuronas activas en vigilia mezcladas con las células VLPO, cuya función con respecto a la regulación de vigilia-sueño, no se conoce .

Para probar el efecto neto de las neuronas en la región VLPO sobre la regulación del sueño Lu *et al.* (2000), realizaron registros de sueño en animales con lesiones específicas de células del VLPO, y estos mostraron una disminución de NMOR, SMOR y sueño total de hasta un 50%. La pérdida celular en el núcleo VLPO se relacionó estrechamente con la pérdida de sueño NMOR, mientras que la pérdida de SMOR se correlacionó mayormente con la pérdida de neuronas en el VLPO extendido.

En el área preóptica y el prosencéfalo basal, cerca del VLPO, también existen otras poblaciones de neuronas activas durante el sueño; sin embargo, la capacidad de estos grupos celulares para provocarlo, en lugar de simplemente disparar durante el sueño, es menos clara (Saper *et al.*, 2010).

Otra subpoblación neuronal, ampliamente estudiada, es el MPO, que al igual que el VLPO, contiene muchas neuronas que producen Fos durante el sueño y contienen GABA. Se sabe que el 75% de las neuronas del MPO disparan más rápido durante el sueño, pero únicamente el 10% son diferencialmente más activas en NMOR o MOR. A diferencia de las neuronas del VLPO, cuyo disparo

aumenta casi al mismo tiempo que el inicio del sueño, las neuronas del MPO inician su disparo antes del sueño, lo que sugiere un papel relacionado con la acumulación de sueño.

Esta idea se ha visto reforzada por la observación de que las neuronas del MPO también expresan Fos durante la privación del sueño, mientras que las neuronas VLPO solo expresan Fos durante el sueño (ídem).

Por lo tanto, ahora se conoce que el MPO presenta mayor actividad desde antes de iniciar el sueño, mientras que las neuronas del núcleo VLPO son necesarias para el mantenimiento.

La influencia ejercida químicamente por estas células hacia los núcleos promotores de la vigilia es recíproca. Desde las áreas hipotalámicas, la inervación está mediada por el neurotransmisor GABA y el neuropéptido galanina, ambos inhibidores, manteniendo proyección directa a las neuronas de los núcleos LDT / PPT, LC, DR, TMN y también hacia las neuronas orexinérgicas. De forma inversa se sabe que las neuronas del VLPO están inhibidas por acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina; pero no son inhibidas por histamina, las neuronas del TMN también contienen el péptido mu-opioide endomorfinina, que inhibe las neuronas VLPO. Por su parte, las neuronas del MPO reciben aferencias escasas del LC y de la sustancia gris periacueductal y poco o nada de los núcleos del rafe dorsal o mediano o del TMN. Los efectos de estas entradas en las neuronas activas de sueño MPO siguen siendo desconocidos, *ver figura 6* (íbidem).

Un grupo específico de neuronas del BF se encuentran activas en el sueño NMOR. Estas neuronas son principalmente GABAérgicas, y generalmente comienzan a dispararse unos segundos antes de que comience el sueño NMOR, posteriormente incrementan su tasa de disparo durante el sueño NMOR. Algunas de estas neuronas tienen proyecciones a la corteza, por lo que pueden promover el sueño NMOR mediante la inhibición directa de las neuronas corticales. Se ha determinado que algunas de estas neuronas GABAérgicas producen somatostatina, teniendo un funcionamiento selectivo en el sueño NMOR. Los estudios optogenéticos in vitro muestran que estas neuronas inhiben directamente a otras neuronas del BF activas en vigilia que producen acetilcolina,

parvalbúmina/GABA y glutamato. Por lo tanto, las neuronas de somatostatina del BF pueden promover el sueño NMOR al inhibir a las neuronas del BF locales activas en vigilia (Scammell *et al.*, 2017).

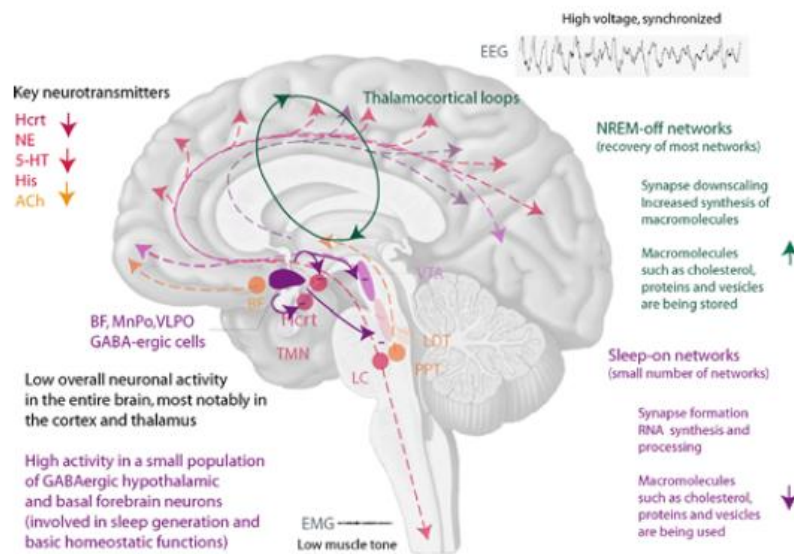
Utilizando una combinación de técnicas y lesiones quimiogénicas, investigadores identificaron recientemente un grupo de neuronas que participan en el sueño NMOR en la zona parafacial (PZ), una región dorsal y lateral al nervio facial en la médula rostral. Estas neuronas GABAérgicas/glicinérgicas expresan Fos durante el sueño NMOR, y las lesiones específicas de las células o la interrupción de la transmisión GABA/glicinérgica en la región PZ aumenta la vigilia. La activación quimiogénica de estas neuronas induce rápidamente períodos prolongados de sueño NMOR con un alto poder delta del EEG similar al observado después de la privación del sueño. Por el contrario, la inhibición quimiogénica de las neuronas PZ GABAérgicas disminuye en gran medida el sueño NMOR, incluso durante los momentos de gran impulso de sueño, lo que indica que estas neuronas son necesarias para el sueño NMOR. Las neuronas PZ GABAérgicas inhiben directamente las neuronas del núcleo Parabraquial PBN, incluidas las que se proyectan al BF. Estos experimentos sugieren que la PZ podría promover el sueño NMOR al inhibir las neuronas promotoras de la vigilia en el PBN, pero como esto aún no se ha probado in vivo, también existe la teoría de que la PZ puede promover el sueño mediante la inhibición de sistemas adicionales que promueven la vigilia (Anaclet *et al.*, 2014).

Existe una población de neuronas corticales especialmente activa durante el sueño NMOR. Estas células producen óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) y son un pequeño subconjunto de la población más amplia de interneuronas corticales GABAérgicas. La expresión de Fos en neuronas corticales nNOS se correlaciona con las cantidades de sueño NMOR y la actividad de ondas lentas durante el sueño NMOR. Se cree que las neuronas nNOS responden al impulso del sueño homeostático y sincronizan ritmos corticales lentos a través de proyecciones intracorticales de largo alcance y liberación de GABA y óxido nítrico (NO) por sus siglas en inglés. En apoyo de esta idea, los

ratones que carecen constitutivamente de nNOS tienen episodios de sueño NMOR más cortos, menos sueño NMOR total y una respuesta homeostática embotada a la privación del sueño.

Hasta este punto, hay que señalar que no todo está escrito, como se describió. Las poblaciones celulares implicadas en el establecimiento de sueño NMOR son muy variadas, no basta con la alteración de alguna de ellas para suprimir la aparición del mismo.

Dentro de los aspectos que sobresalen, se encuentra que el neuroquímico por excelencia para la inhibición de las neuronas promotoras de la vigilia es el GABA, por esa razón es que la mayoría de los medicamentos usados para el tratamiento del insomnio, han tenido como blanco terapéutico la acción sobre el receptor GABAérgico consiguiendo aumentar los efectos inhibitorios que permiten iniciar y mantener el sueño. No obstante, el GABA puede inhibir las neuronas en todo el cerebro, y las vías precisas a través de las cuales funcionan estos medicamentos siguen sin estar claras.



**Figura 6:** Ilustra las proyecciones desde los núcleos MPO, VLPO y del prosencéfalo basal (BF) que contienen células GABAérgicas implicadas en la promoción del sueño NMOR.



## ***Mecanismos y Estructuras Cerebrales Reguladoras del Sueño MOR***

El SMOR tiene muchas similitudes con la vigilia; la actividad cortical está desincronizada, el metabolismo cortical es alto y la actividad mental es compleja.

Posterior a la realización de las primeras descripciones del SMOR en la década de 1950, su fisiología se convirtió en un tema de investigación mundial. Muchos trabajos han indicado que las neuronas del puente desempeñan un papel esencial, ya que el SMOR se ve interrumpido por cortes experimentales a ese nivel u otras lesiones de esa región mostrando características muy particulares.

En la década de los 70's, muchos investigadores pensaron que el SMOR estaba controlado por conexiones recíprocas entre las neuronas colinérgicas de los núcleos LDT y PPT que promueven el SMOR y las neuronas monoaminérgicas que suprimen el SMOR. Recientemente, se ha establecido otro modelo de SMOR en el que las neuronas glutamatérgicas en el núcleo sublaterodorsal del puente desempeñan un papel central en la generación de SMOR.

### **Núcleos tegmental pedunculopontino y laterodorsal (PPT / LDT).**

Se sabe que las neuronas de estos núcleos participan como moduladoras en lugar de elementos centrales. Los niveles de acetilcolina en la protuberancia dorsal son elevados durante el SMOR al igual que en la vigilia, y la microinyección del agonista colinérgico carbacol en la protuberancia laterodorsal produce un estado de SMOR de larga duración en pruebas con gatos y en menor grado en roedores.

Los registros de campo han demostrado que las neuronas colinérgicas comienzan a disparar antes del SMOR o de la vigilia, sugiriendo que pueden promover las transiciones a este estado. Se ha estudiado a las neuronas glutamatérgicas de los núcleos PPT y LDT, observando un patrón similar a las anteriores, pero su tasa de disparo continúa durante el SMOR, además de que un porcentaje alto se activa durante la vigilia. Por otro lado, existe un grupo de neuronas GABAérgicas en esas mismas

regiones, con una mayor actividad en vigilia, aunque algunas pueden permanecer activas durante el SMOR. El definir cómo estas tres poblaciones de neuronas trabajan juntas para regular el SMOR sigue siendo desconocido. (Scammell *et al.*, 2017).

En otra de las regiones que participan en la regulación del SMOR, se identificó un grupo de células que se encuentra justo ventral a la LDT caudal y LC, se le denominó, núcleo sublaterodorsal (SLD) el cual es crucial para generar atonía muscular durante el SMOR.

Las neuronas SLD están activas durante el SMOR, encontrándose únicamente tras esos periodos actividad de c-Fos. Las neuronas SLD se activan tónicamente durante el SMOR, y la activación farmacológica de la región SLD produce rápidamente un estado similar al SMOR de larga duración caracterizado por un EEG de bajo voltaje, actividad theta EEG prominente y atonía muscular continua. Lo más importante es que los animales con lesiones focales del SLD o la eliminación de la señalización de glutamato en esa región, presentan un estado similar al SMOR pero sin atonía, durante el cual se contraen, saltan y ocasionalmente exhiben comportamientos motores complejos.

Durante el SMOR, las neuronas del SLD probablemente se activan por las neuronas colinérgicas de los núcleos PPT y LDT, lo anterior se concluye, debido a que tras la microinyección de carbacol las neuronas del SLD son las más sensibles a los efectos colinérgicos.

Un modelo de sobre la atonía muscular, propone que el núcleo SLD despolariza a las neuronas en la médula ventromedial (VMM), estas a su vez inhiben a las neuronas motoras espinales. Los registros unicelulares demuestran que las neuronas de la región VMM tienen mayor tasa de disparo en el SMOR, menor en el sueño NMOR y muy poco durante la vigilia, correlacionando con la cantidad de atonía muscular (*ídem*).

### **Neuronas supresoras del SMOR en el puente (REM OFF).**

Existen varias poblaciones neuronales encargadas de suprimir el SMOR durante la vigilia, incluidas las neuronas monoaminérgicas de LC y Raphe. Estas neuronas son muy activas durante la vigilia, pero casi silenciosas durante el SMOR, se proyectan al SLD donde la aplicación local de NE inhibe las neuronas activas en el sueño y suprime el SMOR (Crochet y Sakai, 1999).

Ha sido demostrado que tanto la NE como la 5HT inhiben las neuronas colinérgicas de los núcleos PPT y LDT, el mismo efecto aparece tras la administración de antidepresivos, como consecuencia del aumento de dichos neurotransmisores.

El puente contiene otra población de neuronas que suprimen el SMOR, es la sustancia gris periacueductal ventrolateral (vIPAG) y el tegmento pontino lateral (LPT), una región también conocida como el núcleo reticular mesencefálico profundo. Desde vIPAG y el LPT se envía proyecciones GABAérgicas al núcleo SLD, las lesiones o la inactivación farmacológica de esas regiones aumentan el SMOR, obteniendo el mismo efecto con la inhibición de las neuronas vIPAG por activación optogenética, pero agregando transiciones de sueño NMOR a MOR (Weber *et al.*, 2015). La activación o inhibición quimiogénica de las neuronas vIPAG / LPT GABAérgic reduce o aumenta el SMOR, respectivamente, estos hallazgos sugieren fuertemente que estos grupos neuronales inhiben el SMOR a través de proyecciones GABAérgicas al SLD.

### **Formación reticular medular.**

En la región VMM, las neuronas glicinérgicas y GABAérgicas están activas durante el SMOR; reciben aferencias del núcleo SLD, se proyectan a las neuronas motoras espinales y del tallo cerebral, cuando son estimuladas, generan potenciales postsinápticos inhibitorios glicinérgicos en neuronas motoras. De acuerdo con este modelo, los niveles de glutamato en el VMM aumentan a medida que los animales ingresan al SMOR, y el bloqueo de la señalización glutamatérgica en estas neuronas da como resultado un SMOR sin atonía muscular, lo que sugiere que la entrada de potenciales

glutamatérgicos, probablemente desde el SLD, activa las neuronas VMM para producir músculo atonía.

### **Control hipotalámico del SMOR.**

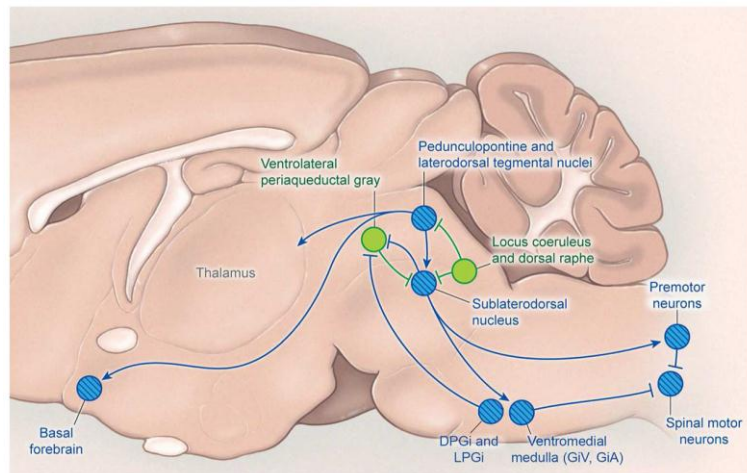
Se han descrito neuronas en el área preóptica (POA, por sus siglas en inglés), el hipotálamo lateral (LH, por sus siglas en inglés) y el hipotálamo posterior (PH, por sus siglas en inglés) que participan en la generación y regulación del SMOR. Un grupo de neuronas activas en el SMOR o REM-ON se encuentran localizadas de manera dorsal y medial al VLPO, en una región ya mencionada, denominada VLPO extendido. Estas neuronas GABAérgicas/galaninérgicas están activas durante el SMOR, las lesiones de esta región reducen el SMOR.

Estas células inervan DR, LC y vPAG/LPT, lo que sugiere que puede promover el SMOR al inhibir las neuronas del tronco encefálico que suprimen el SMOR.

Otro grupo de neuronas REM-ON que se encuentran dispersas por el LH y el PH, producen el neuropéptido; hormona concentradora de melanina (MCH, por sus siglas en inglés). Estas células inervan al SLD. Disparan al máximo durante el SMOR, la mayoría de la evidencia sugiere que, si bien las neuronas MCH pueden promover el SMOR, pueden no ser necesarias para el SMOR espontáneo, ya que la ablación o la fotoinhibición de las neuronas MCH solo tienen efectos menores en él.

Las neuronas orexinérgicas del hipotálamo lateral están entremezcladas con las neuronas MCH pero tienen efectos completamente opuestos en el SMOR. La inyección de orexina reduce el SMOR y la fotoactivación de las neuronas de orexina despierta a los ratones del SMOR. De forma similar, la activación quimiogénica de las neuronas de orexina lo suprime de manera sólida; mientras que los antagonistas de orexina lo aumentan, disminuyendo su latencia.

La pérdida crónica de las neuronas de orexina en roedores y personas con narcolepsia da como resultado una regulación muy pobre del SMOR (Sasaki *et al.*, 2011).



**Figura 7:** Muestra las vías que promueven el SMOR.

El núcleo sublaterodorsal (SLD) juega un papel crucial en la regulación del sueño MOR. Las neuronas glutamatérgicas de la SLD producen la parálisis muscular del sueño MOR al excitar las neuronas GABAérgicas/glicinérgicas en la médula ventromedial y la médula espinal que hiperpolarizan las neuronas motoras. Las neuronas colinérgicas de los núcleos tegmental pedunculopontino y laterodorsal también promueven el sueño MOR y pueden ayudar a impulsar la actividad EEG rápida típica del sueño MOR. Durante la vigilia y el sueño NMOR, el núcleo SLD es inhibido por las neuronas GABAérgicas de la sustancia gris periacueductal ventrolateral y el tegmento pontino lateral adyacente, así como las neuronas monoaminérgicas del locus coeruleus y del Rafe. Durante el sueño MOR, la sustancia gris periacueductal ventrolateral, es probablemente inhibida por las neuronas GABAérgicas del núcleo SLD y la médula. Los núcleos que promueven el sueño MOR se muestran en azul con sombreado; Los núcleos supresores del sueño MOR se muestran en verde. DPGi, núcleo reticular paragigantocelular dorsal; LPGi, núcleo paragigantocelular lateral; GiV, núcleo reticular gigantocelular ventral; GiA, núcleo reticular alfa gigantocelular.

### **Funciones Cognitivas y Sueño**

Como se ha planteado el sueño es un estado fisiológico complejo. Durante las últimas dos décadas, se ha establecido un vínculo importante entre el sueño, el procesamiento cognitivo y afectivo (Walker, 2009). El sueño juega un papel importante en la consolidación de diferentes tipos de memoria y contribuye a la atención, razonamiento y funcionamiento ejecutivo (Miller *et al.*,

2014). Si bien, el mecanismo por el cual el sueño participa en dichos procesos sigue siendo analizado, se han propuesto algunos modelos experimentales basados en el estudio de los efectos de la privación del sueño en la cognición, la influencia del sueño en la consolidación de la memoria declarativa y no declarativa, y en la manera en cómo el sueño facilita la consolidación (Klinzing *et al.*, 2019).

Los desarrollos en los campos de la genética molecular, la neurociencia conductual, la neurobiología del sueño y las neurociencias cognitivas han producido evidencia convergente de un papel fundamental para el sueño en la cognición (Shiromani y Peever, 2017).

La cognición abarca una variedad de procesos mentales, que pueden verse afectados de manera diferencial por un sueño inadecuado. Esto puede tener graves consecuencias en la vida cotidiana. Existe evidencia epidemiológica y neurocientífica que vincula el grado de alteración del sueño y la gravedad del deterioro de las funciones cognitivas en una variedad de poblaciones clínicas, incluidas las personas en riesgo de diversas enfermedades demenciales (Holanda *et al.*, 2016). Recientes estudios han mostrado que las alteraciones del sueño, pueden ser uno de los primeros signos de trastornos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer (EA) temprana (You *et al.*, 2019).

### ***Cantidad de Sueño y Cognición***

Actualmente existe evidencia de que algunos déficits en el funcionamiento diurno, se asocian a la pérdida o disminución de horas de sueño, provocando incluso alteraciones de salud (Nollet, Wisden y Franks, 2020).

A continuación se describirán algunos de los estudios que han evaluado la relación entre la duración del sueño y el funcionamiento cognitivo. Las manipulaciones son muy diversas; desde la privación experimental, aguda o crónica, el reporte subjetivo sobre la falta de sueño en condiciones naturales, los cambios asociados al ciclo de sueño durante el fin de semana, hasta la evidencia obtenida a partir de los estudios de neuroimagen en la atención, memoria y funcionamiento ejecutivo (Miller *et al.*, 2014).

Los estudios pioneros en la duración del sueño, realizados a finales del siglo XIX, intervinieron sobre la privación del mismo, sin embargo, la investigación de los efectos provocados por dicha manipulación sobre el rendimiento cognitivo comenzaron hace unos 50 años con los estudios llevados a cabo por Wilkinson en 1969.

Para una mejor comprensión la privación del sueño, se ha dividido en dos: 1) Privación aguda, que consiste en un episodio continuo de vigilia prolongada menor de 48 horas y 2) Privación crónica, en la que hay una restricción o sueño insuficiente durante varios días (Lim y Dinges, 2010).

En uno de los estudios más completos experimentalmente hablando, en el que se evaluó la restricción aguda y prolongada del sueño, Van Dongen *et al.* (2003), realizaron dos experimentos en los que trabajaron con un grupo de 48 adultos jóvenes y sanos. Ambos experimentos incluyeron un día de adaptación y dos días de línea base, con un tiempo en cama de 8 horas en un horario de 23:30 a 7:30am. Posteriormente, el primer experimento de restricción acumulada, aleatorizó a los participantes en tres grupos, con períodos de restricción de 4, 6 y 8 horas de sueño nocturno durante 14 días. El segundo experimento de privación total de sueño, al que se asignó a 13 participantes consistió en mantener una vigilia continua de 88 horas. Ambos experimentos concluyeron con 3 días de recuperación. Todo se realizó bajo condiciones controladas de laboratorio. La batería de evaluación neuroconductual incluía: 1) una tarea de vigilancia psicomotriz (TVP) para medir el estado de alerta conductual. 2) Una tarea de sustitución de símbolos y dígitos. 3) Se incluyó una tarea de suma/resta en serie, para medir el rendimiento cognitivo. 4) Escala de somnolencia de Stanford y 5) la escala de somnolencia de Karolinska.

Los resultados mostraron que el rendimiento de los sujetos restringidos a 4 y 6 horas en cama por noche empeoró progresivamente durante los 14 días en todas las tareas cognitivas. Además se encontró que posterior a los 14 días de restricción, su rendimiento cognitivo fue similar al de los sujetos que formaron el grupo de privación total de sueño durante 24 a 48 horas, quienes hay que señalar que mostraron el peor perfil cognoscitivo.

En concordancia con dichos hallazgos, Krause *et al.*, (2017), señalan que tanto la privación aguda, como la crónica presentan un efecto “dosis dependiente” en el desempeño de la tarea, especialmente en el dominio atencional. Es decir, cuanto mayor sea la cantidad y/o mayor la duración de la falta de sueño peor será el déficit de atención acumulado. Por lo tanto, el deterioro de la atención puede estar fuertemente asociado con la vigilia prolongada y la presión del sueño.

En esta misma línea de estudio, en 2010 se realizó un metaanálisis por Lim y Dinges, en el que se examinó el tamaño del efecto que la privación del sueño aguda (menor a 48 horas), tiene sobre la velocidad y precisión en seis funciones cognitivas (atención simple, atención sostenida, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, memoria a corto plazo y razonamiento). Los tamaños del efecto variaron entre pequeño y no significativo en relación a la precisión del razonamiento; a grande en fallas de atención. No obstante, en todos los dominios cognitivos, se observaron diferencias significativas tanto en velocidad como en precisión. De las múltiples variables evaluadas, solo el tiempo despierto (horas de privación) fue un predictor significativo de la variabilidad entre estudios; y solo lo fue, para las medidas de precisión. La atención sostenida, se ve más fuertemente afectada por la privación del sueño a corto plazo, subrayando que este déficit es el que menos se compensa. Por lo tanto la deuda del sueño es una vigilia provocada que tiene un costo, observado como deterioro cognitivo, que se acumula con el tiempo y no siempre puede restablecerse.

Como se ha podido describir numerosos estudios experimentales y metaanálisis han demostrado, que la duración corta de sueño altera la función cognitiva. Sin embargo en situaciones no experimentales sino de la vida diaria, en las que el rendimiento cognitivo no es medido sino reportado subjetivamente, Kronholm *et al.* (2009) señalaron que tanto la duración de sueño menor de 6 horas, como, mayor de 10 horas, se asocia con perjuicios cognitivos. El sueño de duración corta, el cansancio y la fatiga están fuertemente asociados con las medidas subjetivas de la función cognitiva que con las medidas objetivas (*idem*).



Aportando evidencia sobre cómo las variaciones en la duración de sueño, en condiciones no experimentales afectan la cognición, los resultados del estudio de Whitehall II muestran que los participantes que presentaron disminución o aumento en la duración del sueño, obtuvieron puntuaciones más bajas en una variedad de pruebas neuropsicológicas (Ferrie *et al.*, 2011).

Un estudio más sobre la duración de sueño, realizado con población española, reportó que las personas que duermen más de 11 horas por noche, obtuvieron puntuaciones cognitivas globales significativamente más bajas que las que duermen durante 7 horas, (Faubel *et al.*, 2009).

En relación al desempeño en profesiones, en las que de manera natural existe una privación de sueño crónica, un estudio llevado a cabo en 2004 por Lockley *et al.*, en el que se dio seguimiento a médicos internos en horas laborales, evaluó el funcionamiento de 20 participantes durante una rotación en el servicio de urgencias, cada uno de los participantes llenó diariamente un diario de sueño con el que se correlacionó el horario de trabajo  $\geq 80$  horas semanales y  $\leq 80$  horas semanales. Los resultados, permitieron observar que aquellos médicos con una menor jornada laboral tuvieron 6 horas adicionales de sueño por semana. Lo anterior se correlacionó a que aquellos médicos con jornadas laborales más extensas presentaron el doble de la tasa de errores de atención durante el trabajo.

Otra variación no experimental, ocurrida en la vida diaria, que provoca una restricción de sueño que modifica sutilmente el ciclo circadiano, ocurre al regresar al trabajo después de la modificación de sueño del fin de semana. Se diseñó un estudio para evaluar una práctica común entre los adultos jóvenes, ya que normalmente retrasan su horario de sueño el fin de semana. Se evaluó el efecto de este retraso, en el sueño del domingo por la noche y el funcionamiento del lunes por la mañana. El fin de semana los horarios de sueño fueron m

Manipulados durante 2 semanas consecutivas, los participantes siguieron su horario habitual de sueño durante toda la semana. Los sujetos mostraron somnolencia subjetiva significativamente menor cerca de la hora de acostarse y una latencia de inicio de sueño más prolongada el domingo por la noche. Además, hubo una disminución del rendimiento cognitivo y de la calificación general

del estado de ánimo el lunes por la mañana; concluyendo que el patrón de sueño retrasado del fin de semana contribuye al insomnio del domingo por la noche y al "blues" del lunes por la mañana (Yang y Spielman, 2001).

La homogeneidad de los resultados asociados a la privación aguda de sueño demuestran los efectos sobre la cognición, no obstante, cuando la privación es más severa, los efectos reportados no sólo generan fallas cognitivas, sino sintomatología neuropsiquiátrica, ya que pasar mucho tiempo sin dormir puede producir una variedad de experiencias, que incluyen distorsiones perceptivas y alucinaciones (Kahn-Greene *et al.*, 2007). Dado que la privación del sueño que excede las 48 horas se considera poco ética hoy en día, Waters *et al.*, en el 2018, llevaron a cabo una revisión de estudios históricos con una duración extrema de la pérdida del sueño para obtener información sobre lo que sucede durante la pérdida o restricción prolongada mayor a 24 horas, en adultos sanos. Los resultados identificaron un total de 476 artículos. De estos solo 21 eran adecuados para inclusión. La duración de la pérdida de sueño varió entre 24 horas y 11 noches, el total de participantes fue de 760; y el tiempo promedio sin dormir fue de 72 a 92 horas. Todos los estudios, excepto uno, informaron cambios de percepción, incluidas distorsiones visuales (es decir, metamorfopsias), ilusiones, cambios somatosensoriales y, en algunos casos, francas alucinaciones. La modalidad visual fue la más afectada de manera consistente (en el 90% de los estudios), seguida de las modalidades somatosensorial (52%) y auditiva (33%). Los síntomas se desarrollaron rápidamente después de una noche sin dormir, progresando de una manera dependiente del tiempo. Las distorsiones perceptivas, la ansiedad, la irritabilidad, la despersonalización y la desorientación temporal comenzaron dentro de las 24-48 horas de la restricción de sueño, seguidas de alucinaciones complejas y desorden de pensamiento después de 48 a 90 horas, y delirios después de 72 horas, después de lo cual el cuadro clínico se asoció al de una psicosis aguda o un delirio por sustancias. Al tercer día sin dormir, se informaron alucinaciones en las tres modalidades sensoriales. Con base en los hallazgos, se concluyó que los síntomas psicóticos se desarrollan con el aumento del tiempo despierto, desde simples percepciones visuales/somatosensoriales hasta alucinaciones y delirios, que terminan en una

condición similar a la psicosis aguda. La mejoría de dicha sintomatología de dichas experiencias podrían resolverse después de un periodo de sueño, aunque se requiere más información para identificar los factores que pueden contribuir a la prevención de síntomas persistentes.

Con la intención de profundizar en el conocimiento de los cambios metabólicos y funcionales ocasionados por la privación de sueño, se ha echado mano de los estudios de imagen, los cuales han permitido entender que la privación de sueño se relaciona con hipoactivación de áreas cerebrales vinculadas al funcionamiento ejecutivo y la activación compensatoria de otras regiones no asociadas. En un estudio llevado a cabo en el 2012, usando resonancia magnética funcional, Lythe *et al.* analizaron la actividad cerebral frente a una tarea de memoria de trabajo (N-back). Los participantes realizaron la tarea n-back después de una noche de sueño normal y posteriormente realizaron la misma tarea después de 31 horas de privación de sueño. La activación cerebral identificó dos áreas (clusters) posteriores a la privación de sueño. Las imágenes mostraron que en la corteza prefrontal ventrolateral derecha, la actividad se redujo al aumentar la dificultad en la tarea, mientras que en la corteza parietal inferior derecha la actividad aumentó ante la dificultad más simple. Se concluye que la privación del sueño produce cambios dinámicos en los patrones de activación cerebral. Estos cambios pueden resultar en una actividad aumentada o deprimida en las regiones del cerebro que generalmente se requieren para una tarea determinada y en otros casos, el cerebro genera actividad compensatoria para contrarrestar los efectos negativos de la falta de sueño.

### ***Calidad de Sueño y Cognición***

Si la cantidad de sueño ha ocupado gran parte de la investigación vinculada a las alteraciones cognitivas, la calidad del sueño es otra de las variables que se ha investigado para entender la correlación que guarda con la cognición.

De manera simple, la calidad de sueño se mide por lo bien que dormimos durante la noche; se evalúa subjetivamente a través de reportes autoinformados, u objetiva, aunque de manera indirectamente, cuantificando el número de despertares nocturnos; y el tiempo de despierto

después del inicio del sueño en un registro polisomnográfico, o bien, utilizando herramientas psicométricas validadas como el índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI por sus siglas en inglés).

La investigación ha sugerido que además de la cantidad de sueño, la calidad del sueño también puede desempeñar un papel importante en la cognición. Un estudio realizado en una cohorte de 1884 mujeres de 70 a 81 años, se evaluó, la asociación de la duración del sueño, los ronquidos y la dificultad para dormir con la función cognitiva. Se observó que en los análisis de la prueba inicial, las mujeres que dormían <5 horas por noche obtuvieron un puntaje peor que las mujeres que dormían 7 horas. Las mujeres que regularmente tenían dificultades para conciliar el sueño o quedarse dormidas obtuvieron puntuaciones más bajas en el puntaje global, en comparación con aquellas que rara vez tuvieron dificultades para dormir. No se encontró asociación del ronquido con ninguna de las variables del sueño y el deterioro cognitivo durante años. Concluyendo que la alteración en la calidad del sueño se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo, pero no con un deterioro cognitivo acelerado (Twooroger *et al.*, 2006).

La mayoría de los estudios que han vinculado la calidad de sueño a los déficits cognitivos han usado PSQI como una medida general de la calidad del sueño. En una revisión sistemática llevada a cabo por Holanda y Almondes en el 2016, se detalló que los resultados en la literatura sobre el efecto de la calidad de sueño tienden a ser mixtos. En las mujeres mayores, las puntuaciones relacionadas a una buena calidad de sueño (PSQI <6) y las asociadas a una pobre calidad de sueño (PSQI  $\geq$  6) diferían significativamente en las pruebas de memoria de trabajo, atención, alternancia atencional y resolución de problemas abstractos, lo que asocia la importancia de la calidad del sueño al funcionamiento ejecutivo. Por otro lado, en el 2012 Sutter *et al.* intentaron aclarar la relación entre la calidad del sueño y el rendimiento cognitivo en adultos mayores sanos, y evaluar el papel moderador de la depresión subclínica en esta relación. El estudio encontró que la calidad del sueño en adultos mayores sanos está relacionada selectivamente con el funcionamiento ejecutivo, ya que la mala calidad del sueño, se relacionó con puntuaciones más bajas en las tareas de razonamiento,

fluidez semántica y alternancia atencional, particularmente en aquellos participantes que informaron niveles más altos de depresión subclínica.

En otros estudios se ha encontrado que la calidad del sueño medida por PSQI no es un predictor significativo de rendimiento en todos los dominios cognitivos (Gamaldo *et al.*, 2010; Blackwell *et al.*, 2011 y Saint Martin *et al.*, 2012) En el estudio citado los participantes que reportaron mala calidad de sueño, no tenían un funcionamiento distinto de aquellos que reportaban un buen dormir. Probablemente la diferencia en dichos resultados se asocia a un punto de corte muy estrecho en la escala de calidad de sueño, en los tamaños de las muestras o en la dificultad de las tareas empleadas para valorar el funcionamiento cognitivo, que en todos los casos fueron distintas.

### ***Sueño No MOR y Cognición***

#### **Etapa 1.**

Como se describió en el primer capítulo, la etapa N1 del sueño se considera una etapa transitoria entre el sueño y la vigilia. Esta etapa se encuentra marcada por una disminución en el ritmo alfa, la desaparición del gradiente característico, con los consiguientes movimientos lentos en los ojos. Las personas en N1 con frecuencia experimentan ilusiones breves, interrumpiéndose fácilmente por estímulos externos. La etapa 1 del sueño es una desviación tan leve de la vigilia que la única relación con la cognición es la alteración atencional que caracteriza a las personas en esta fase.

#### **Etapa 2.**

En esta etapa el ritmo del electroencefalograma se caracteriza por ondas theta (4–8 Hz). Los grafoelementos característicos son los complejos K y los husos del sueño. Se han caracterizado dos tipos de husos en función de la frecuencia y las regiones de generación. Los husos lentos se originan en las regiones frontales del cerebro y permanecen alrededor del rango de 11-14 Hz, mientras que los husos rápidos se generan en las regiones centroparietales y pueden alcanzar hasta 14-16 Hz. Actualmente sabemos que los husos del sueño y los complejos K están involucrados en una variedad de roles tales como la reactivación, asimilación de la memoria, aprendizaje, y el aumento de los

umbrales de excitación para reducir el procesamiento de estímulos externos y las excitaciones para proteger el sueño (Klinzing *et al.*, 2019).

Si bien se necesita mucha más investigación para comprender completamente el propósito de estos fenómenos neurofisiológicos, los husos del sueño en particular parecen desempeñar un papel en la consolidación de la información, ya que se ha demostrado que los niveles más altos de densidad del huso se correlacionan con un mejor rendimiento de la memoria y un mayor coeficiente intelectual (*idem*).

### **Etapas 3 o Sueño de Ondas Lentas (SWS).**

Los grafoelementos que caracterizan a esta etapa de sueño representan la mayor divergencia con el estado cerebral de la vigilia. Como se describió, durante esta etapa, hay una disminución general en la activación, incluso en las regiones límbicas, áreas del mesencéfalo y áreas corticales superiores como la corteza prefrontal dorsolateral (Braun *et al.*, 1997).

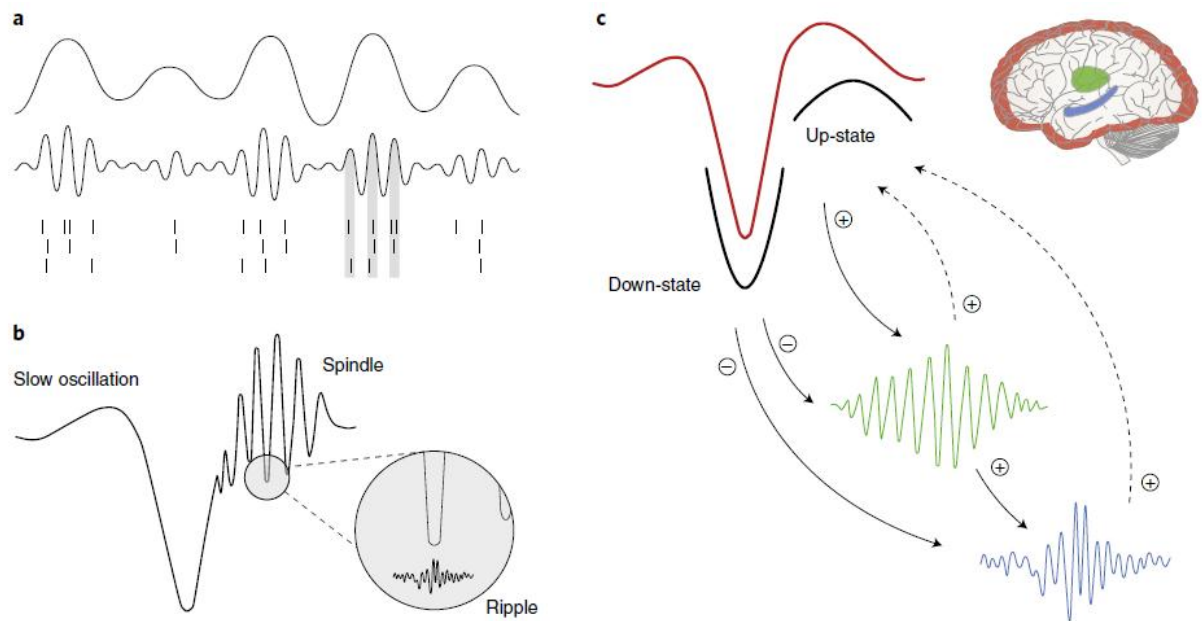
Las ondas theta se reducen, transformándose en oscilaciones de gran amplitud y baja frecuencia u ondas delta (0.5–4 Hz). El hipocampo produce ondas agudas (150–250 Hz), en brotes durante las transiciones entre los estados ascendentes de las oscilaciones lentas (Mölle *et al.*, 2006). Estas ondas del hipocampo son particularmente pertinentes para la discusión del sueño y la memoria (*ver Figura 8*), ya que se ha informado que están temporalmente relacionadas con los husos del sueño, que continúan a lo largo de SWS, y reactivan las áreas corticales más activas durante el aprendizaje en el estado de vigilia (Klinzing *et al.*, 2019). La investigación sugiere que esta reactivación es crucial para el procesamiento y la consolidación de la memoria declarativa, provocando cambios duraderos en la plasticidad cerebral y la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés).

La neuroquímica relacionada a la cognición en esta etapa, tiene como distintivo que la serotonina y la norepinefrina (NE) se encuentran en niveles de concentración bajos, similares a los de la vigilia tranquila. La NE se libera en ráfagas del locus coeruleus, modulando la actividad en la neocorteza y el hipocampo, correlacionando esta actividad neuroquímica con los husos del sueño y

las oscilaciones lentas, asociadas con la consolidación de la memoria (Gais *et al.*, 2011). Después de un período de aprendizaje, se ha demostrado que los niveles de NE aumentan transitoriamente durante SWS (Sara, 2009). Además, el bloqueo de la actividad de NE con clonidina durante el sueño NMOR da como resultado una reducción de la facilitación de la memoria dependiente del sueño, lo que se probó mediante una tarea de reconocimiento de olores, mientras que un inhibidor de la recaptación de NE aumenta la consolidación de la memoria (Gais *et al.*, 2011).

Por otro lado, como se mencionó, la liberación de acetilcolina (ACh) es casi insignificante a niveles inferiores a un tercio de los encontrados durante la vigilia activa. Estos niveles reducidos de ACh facilitan la retroalimentación del hipocampo a la corteza al liberar la supresión de la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas, para facilitar la consolidación de la memoria declarativa (Klinzing *et al.*, 2019).

De forma experimental Gais y Born (2004) aumentaron la activación colinérgica mediante la aplicación de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa (fisostigmina) provocando un bloqueo completo de la consolidación de memoria declarativa, en una tarea de aprendizaje de pares de palabras. Se documentó también que el aumento de los niveles de acetilcolina, no interfirieron con la consolidación de una tarea de memoria no declarativa. Además, la fisostigmina tampoco alteró la consolidación durante la vigilia, cuando el tono colinérgico endógeno es máximo.



**Figura 8: a) Regulación de la plasticidad sináptica local a través de regiones cerebrales distantes por oscilaciones potenciales y acoplamiento de amplitud de fase entre ritmos de diferentes frecuencias.** Se ilustra la relación temporal entre una oscilación de baja frecuencia (superior) y alta frecuencia (media), así como el disparo neuronal en una red local (abajo; disparo indicado por líneas verticales cortas). Se cree que las oscilaciones en el EEG y la señal de potencial de campo local reflejan fases de despolarización de membrana sincronizada (trazada hacia arriba) e hiperpolarización (hacia abajo) en redes neuronales más o menos extendidas. Más oscilaciones globales de una frecuencia más baja pueden anidar más oscilaciones locales de una frecuencia más alta a su fase despolarizada. Dado que la excitabilidad de una célula y, por lo tanto, su probabilidad de disparo aumenta durante la fase despolarizada (áreas sombreadas en gris), esto también aumenta la probabilidad de disparar conjuntamente y, por lo tanto, la plasticidad sináptica en las poblaciones neuronales reclutadas. **b) Hay evidencia emergente de que la consolidación de sistemas durante el sueño se basa en un triple acoplamiento de oscilaciones durante SWS,** donde las ondas que acompañan las reactivaciones de conjunto en las redes del hipocampo anidan en los canales excitables de la oscilación del huso (trazado hacia abajo, por ejemplo, los husos mismos están anidados en el estado ascendente excitable de las oscilaciones lentas neocorticales. Se cree que esta triple anidación facilita tanto la transmisión de información de la memoria hipocámpal reactivada a la neocorteza como los procesos de consolidación sináptica subyacentes a la reorganización de las representaciones en redes neocorticales. **c) Las principales regiones del cerebro involucradas en este proceso son: neocorteza (rojo), tálamo (verde) e hipocampo (azul).** Hallazgos recientes sugieren un modelo en el que las oscilaciones regulan el diálogo entre estas áreas de forma similar a un bucle, que incluye influencias de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba. De arriba hacia abajo (flechas continuas): el estado hacia abajo de las oscilaciones lentas



neocorticales proporciona una señal de temporización general al suprimir los husos talámicos (verde), las ondas del hipocampo (azul) y la reproducción asociada, así como la actividad en muchas otras áreas del cerebro. El estado de oscilaciones lentas ascendente subsiguiente impulsa principalmente la generación de husos talámicos que, a su vez, actúan en las redes del hipocampo para sincronizar ondas y reactivaciones de conjunto a sus canales excitables. Los husos, por lo tanto, señalan al hipocampo para indicar cuándo reactivarse. De abajo hacia arriba: simultáneamente, los husos se extienden a la neocorteza y alcanzan las redes objetivo aún durante el estado ascendente de oscilación lenta excitable, una condición que facilita los procesos de consolidación sináptica en estas redes. Tanto los husos como las ondas del hipocampo también pueden inducir oscilaciones lentas en la corteza prefrontal. (Klinzing *et al.*, 2019).

### **Sueño MOR y Cognición**

Un dato ya de sobra descrito, es que la actividad cerebral durante el SMOR se asemeja notablemente a la del cerebro despierto con actividad de baja amplitud, alta frecuencia predominantemente beta en el rango de 13-30 Hz., además de una reducción drástica en el tono muscular y la aparición de periódicos movimientos oculares rápidos. El sueño MOR generalmente se asocia con experimentar los sueños más activos y vívidos, y la reducción del tono muscular es necesaria para evitar que actuemos físicamente nuestros sueños. Es importante destacar que la región límbica y otras áreas del cerebro asociadas con la experiencia de la emoción y la memoria alcanzan niveles de actividad incluso más altos que la vigilia.

La neuroquímica del cerebro en el sueño MOR implica la interacción entre las células "REM-off" y "REM-on", nuevamente involucrando principalmente a los neuromoduladores NE, serotonina y ACh. Los niveles de ACh van desde un nivel bajo durante SWS a sus niveles más altos durante el SMOR, con concentraciones más de 1.5 veces mayores que las encontradas durante el estado de vigilia en áreas del cerebro como el hipocampo y las regiones circundantes (Nykamp, 1998). Los niveles de NE y serotoninérgicos, sin embargo, caen a niveles casi insignificantes. La supresión resultante de los receptores glutamatérgicos detiene nuevamente el flujo de información desde el hipocampo hacia la neocorteza (Hasselmo, 1999) e inhibe las neuronas GABAérgicas, generadoras de los husos en el núcleo reticular del tálamo que normalmente están activas durante el sueño de las

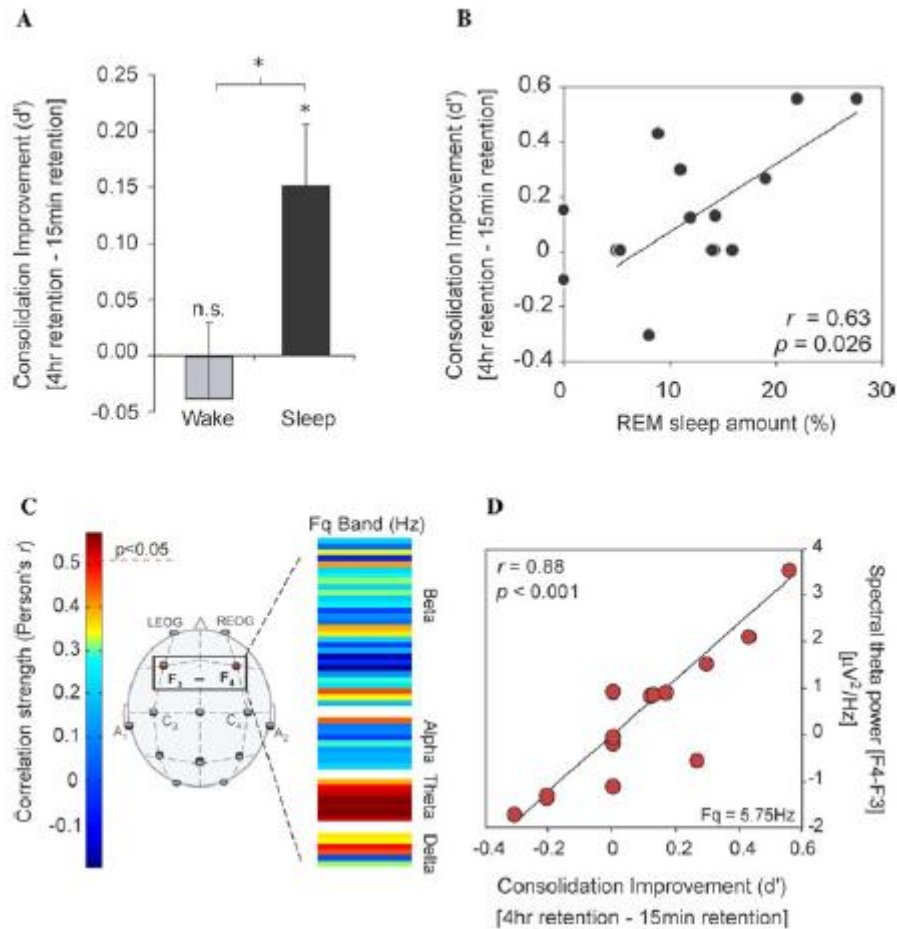
Etapa 2 y el SWS. Estas condiciones fomentan la comunicación intracortical y conducen a la integración de la información recién aprendida en distintas regiones de almacenamiento cortical existentes; a través de la categorización y la promoción del uso flexible de la información en toda la corteza sin interferencia del hipocampo (Payne, 2011). Se ha propuesto la hipótesis sobre que las condiciones del sueño MOR pueden ser ideales para procesar y consolidar experiencias emocionales, permitiendo la integración de estos recuerdos sin respuestas emocionales fisiológicas duraderas.

Walker (2009) realizó una revisión sobre la modulación, regulación e incluso la preparación de los procesos cerebrales, cognitivos y emocionales que ocurren en SMOR. Describió que el papel del sueño en la consolidación de la memoria declarativa, en lugar de ser absoluto, puede depender de aspectos más complejos de la información que se está aprendiendo, como la novedad, el significado y también la importancia afectiva del material. Independientemente del campo del sueño y la memoria, existe una gran cantidad de evidencia que demuestra que el procesamiento de la memoria está, en alguna medida modulado por la emoción (McGaugh 2004).

Las experiencias que evocan emociones no solo se codifican con más fuerza, sino que parecen persistir e incluso mejorar con el tiempo a medida que aumenta el retraso entre el aprendizaje y las pruebas (Phelps 2006). Se ha probado una hipótesis selectiva MOR-dependiente de consolidación afectiva de la memoria humana. Hu *et al.* (2006) compararon la consolidación de estímulos usando imágenes emocionalmente excitantes y no excitantes, evaluando su recuerdo después de un período de 12 hr. durante el día o después de una noche de sueño. Observaron que el grupo que realizó la prueba de memoria después de dormir obtuvo mejores resultados que el grupo que permaneció despierto.

Wagner *et al.* (2001) demostraron que el sueño favorece selectivamente la retención de textos con contenido emocional previamente aprendidos en relación con textos de contenido neutro, y que este beneficio de memoria afectiva sólo está presente después del sueño nocturno. Además, se ha demostrado que esta mejora de la memoria emocional persiste durante varios años.

Se sabe que tanto la emoción como el sueño modulan independientemente la memoria declarativa. La emoción puede facilitar la memoria, lo que lleva a una consolidación mejorada a través del tiempo. El SMOR también facilita el procesamiento de la memoria fuera de línea, lo que resulta en una recuperación superior al día siguiente. Nishida *et al.* (2009) exploraron si el SMOR y los aspectos de su neurofisiología única subyacen estas influencias convergentes en la memoria. Utilizando un paradigma de siesta, midieron la consolidación de recuerdos emocionales neutrales y negativos, y la asociación con la electrofisiología del SMOR. Los sujetos que durmieron una siesta mostraron un beneficio de consolidación para los recuerdos emocionales pero no neutros. El grupo control sin siesta no mostró evidencia de beneficios en la consolidación para ningún tipo de memoria. Dentro del grupo de siesta, la extensión de la facilitación de la memoria emocional se correlacionó significativamente con la cantidad de sueño MOR y también con la potencia theta prefrontal dominante derecha durante el SMOR (*ver Figura 9*). Estos datos respaldan el papel de la neurobiología del sueño MOR en la consolidación de los recuerdos emocionales. Dichos hallazgos pueden tener implicaciones directas para los trastornos afectivos y psiquiátricos, ya que neuroquímicamente, los niveles de ACh en el sistema límbico y el prosencéfalo están notablemente elevados durante el SMOR, cuadruplicándose respecto a los observados durante NMOR y duplicándose los medidos en vigilia. Teniendo en cuenta la importancia conocida de ACh en la consolidación a largo plazo del aprendizaje emocional (McGaugh 2004), este estado pro-colinérgico puede resultar en una facilitación selectiva de los recuerdos afectivos.



**Figura 9: A)** Beneficio fuera de línea (cambio en el recuerdo de la memoria durante 4 h versus 15 minutos de recuerdos antiguos) durante todo el día (despertar, barra gris) o después de una siesta de 90 minutos (dormir, barra llena). **B)** Correlación entre la memoria emocional en el grupo de la siesta y la cantidad de SMOR obtenido dentro de la siesta. **C)** Fuerza de correlación (valor  $r$  de Pearson) entre el beneficio para la memoria emocional fuera de línea en el grupo de sueño y la potencia relativa de la banda espectral prefrontal derecha versus izquierda ([F4 - F3]) dentro de las bandas espectrales delta, alfa, theta y beta, expresadas en bins promedio de 0.5 Hz. **D)** exhibe la relación entre la memoria emocional y el intervalo máximo de frecuencia 5,75 Hz.  $P < 0,05$ .

## INSOMNIO

*Entre el día y la noche hay un territorio inexplorado. No es sol ni es sombra: es tiempo.*

**Octavio Paz**

Cappuccio *et al.* (2010) señalan que los trastornos del sueño y la privación del mismo son comunes en la sociedad moderna. La mayoría de los estudios muestran que, desde principios de siglo, las poblaciones han sufrido una disminución constante en el número de horas dedicadas al sueño. Esto se debe a cambios en una variedad de condiciones ambientales y sociales (por ejemplo, menos dependencia de la luz del día para la mayoría de las actividades, trabajo por turnos prolongados y actividades las 24 horas, los 7 días de la semana).

### ***Definición y epidemiología***

Actualmente el insomnio se define como la insatisfacción con la calidad y cantidad de sueño asociada con dificultades persistentes para iniciar y/o mantener el sueño, a pesar de tener las condiciones para hacerlo. Estos problemas con el sueño producen malestar significativo o deterioro en el funcionamiento diurno en áreas como la laboral, social, académica, conductual, entre otras (American Psychiatric Association, 2013).

En términos de incidencia, el insomnio es la alteración del sueño más común en la vida adulta, además de ser potencialmente crónico. En las últimas décadas, los investigadores han observado este fenómeno y realizado numerosas investigaciones sobre la ocurrencia del insomnio en distintas poblaciones del mundo (Partinen *et al.*, 2005; Ohayon, 2002). La forma en la que se ha entendido, conceptualizado y con ello, diagnosticado ha cambiado durante este tiempo, por lo que el rango entre los datos epidemiológicos que describen su prevalencia es muy amplio, desde el 6 hasta el 48 % (Ohayon, 2002). Sin embargo, cuando en la definición se incorpora en la presencia de síntomas de insomnio, las repercusiones diurnas, la prevalencia es de aproximadamente 10 % (Ford y Kamerow, 1989; Hetta *et al.*, 1999; Léger y Bayon, 2000 y Ohayon, 1997).

Epidemiológicamente en México, se ha identificado que entre el 35 y 36.1 % de la población adulta presenta síntomas de insomnio y el 16.4 % percibe consecuencias del mal dormir (Téllez *et al.*,

1996; Torre-Bouscoulet, 2008). El insomnio es más frecuente en las mujeres y en la población de la tercera edad; así mismo, existe una asociación con menores niveles de escolaridad, socioeconómicos y de ocupación laboral (Ohayon, 2002 y Partinen *et al*, 2005).

### **Caracterización de los tipos de insomnio**

Como se describió, la clasificación del insomnio ha tenido variaciones, una concepción presumiblemente etiológica incluía un subtipo idiopático, o insomnio primario, y otro subtipo causado por otra enfermedad o trastorno, llamado insomnio secundario (American Psychiatric Association, 1994). Se debe entender que dicha clasificación ha sido rebasada por las investigaciones que han documentado que el insomnio comúnmente coexiste con otras entidades (Pearson *et al.*, 2006) por lo tanto, es difícil establecer una relación causal directa entre la enfermedad o trastorno que origina el insomnio, ya que a pesar de la resolución del “origen”, las dificultades para dormir persisten (Ohayon y Roth, 2003).

Otra clasificación basada en algunas características clínicas y fisiopatológicas denominó los siguientes subtipos: a) insomnio psicofisiológico; b) insomnio idiopático, c) insomnio paradójico, d) insomnio debido a un trastorno mental, entre otros (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Respecto a esta clasificación, Edinger *et al.* (2011) señalaron que, la ausencia de evidencias sólidas que sustentaran los mecanismos etiológicos, su pobre confiabilidad diagnóstica y su poca utilidad clínica, condujo a la crítica y cuestionamiento de la existencia de dichas categorías, en conclusión, se generó un desuso de su aplicación.

En la actualidad los criterios diagnósticos del insomnio se establecen a partir de dos de los sistemas taxonómicos más usados en la práctica clínica y en la investigación (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª. Edición **DSM-V** y la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 3ª. Edición **ICSD-3**). Ambos incluyen ahora una categoría genérica, el Trastorno por Insomnio, cuya identificación se realiza a través de la evaluación clínica, es decir, empleando información subjetiva proporcionada por los individuos que sufren las alteraciones en el sueño, sin

requerirse de su documentación con mediciones objetivas como sería la polisomnografía (ver tabla 1 y 2).

**Tabla 1**

*Criterios diagnósticos para el Trastorno por Insomnio de acuerdo al ICSD-3*

<i>Insomnio Crónico</i>	<i>Insomnio de Corta Duración</i>	<i>Otros Tipos de Insomnio</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quejas en el inicio o en el mantenimiento del sueño, con síntomas asociados durante el día.</li> <li>- Estas dificultades suceden más de tres veces por semana y al menos durante tres meses.</li> <li>- Puede ocurrir aisladamente o como una condición comórbida con un trastorno mental, enfermedad médica o uso de sustancias.</li> <li>- El grado de un trastorno de sueño requerido para asignarle el grado de crónico se basa en la duración de los síntomas, principalmente en</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dificultad para el inicio o el mantenimiento del sueño, que resulta en insatisfacción con el sueño y que aparece por periodos de tiempo inferiores a los tres meses.</li> <li>- Puede ocurrir aisladamente o como una condición comórbida con una alteración mental, enfermedad médica o uso de sustancias.</li> <li>- En algunos casos hay una causa identificable que puede actuar como causa precipitante y en otros casos ocurren episódicamente coincidiendo con factores precipitantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Este diagnóstico se reserva para personas con síntomas de dificultad de inicio y mantenimiento del sueño que no cumplen los criterios de insomnio crónico o insomnio de corta duración y, por lo tanto, este diagnóstico se usa de forma provisional en espera de más información para establecer el diagnóstico definitivo.</li> </ul>

---

los subjetivos referidos por el paciente. Sin embargo, latencias al inicio del sueño y los períodos de despertar después de haber iniciado el sueño son mayores a 30 minutos en el caso de adultos y 20 minutos en niños, en ambos existen alteraciones clínicas.

- Cuando el insomnio de corta duración aparece vinculado a factores precipitantes relacionados con acontecimientos vitales (pérdida del amor, divorcio, enfermedades graves, etc.) puede asociarse a formas que incluyen ansiedad, ideas repetitivas, depresión, etc.

- Los síntomas de despertar pronto en la mañana están menos definidos, pero en general la terminación del sueño 30 minutos antes del tiempo deseado y la reducción en el tiempo total de sueño comparado con la situación previa es una cuestión a valorar.

- Si el insomnio se relaciona con el consumo de drogas o el abuso del alcohol pueden aparecer síntomas relacionados con el consumo de estas sustancias.

El modelo familiar de insomnio no está bien documentado, pero la prevalencia de insomnio es más alta entre gemelos monocigóticos respecto a gemelos dicigóticos. Es también más alta entre familiares de primer grado que en la población general y la asociación es más grande entre madres e hijas (Beaulieu-Bonneau *et al.*, 2007).



**Tabla 2**

*Criterios Diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) para el trastorno por Insomnio.*

---

**A.** La queja principal es la insatisfacción por la cantidad o la calidad de sueño asociado a uno (o más) de los siguientes síntomas:

1. Dificultad para iniciar el sueño. En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para iniciar el sueño sin la intervención de un cuidador.
2. Dificultad para mantener el sueño, que se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar. En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para volver a conciliar el sueño sin la intervención del cuidador.
3. Despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir.

---

**B.** La alteración del sueño causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral, académico o en otras áreas importantes del funcionamiento.

---

**C.** El problema de sueño se produce como mínimo tres noches a la semana.

---

**D.** El problema está presente durante un mínimo de 3 meses.

---

**E.** El problema de sueño ocurre a pesar de la adecuada oportunidad de poder dormir.

---

**F.** El insomnio no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia (p. ej., narcolepsia, alteraciones circadianas del ritmo, parasomnia).

---

**G.** El insomnio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento).

---

**H.** La coexistencia de trastornos mentales y afecciones médicas no explican adecuadamente la presencia predominante de insomnio.

---

**Especificar si existe:**

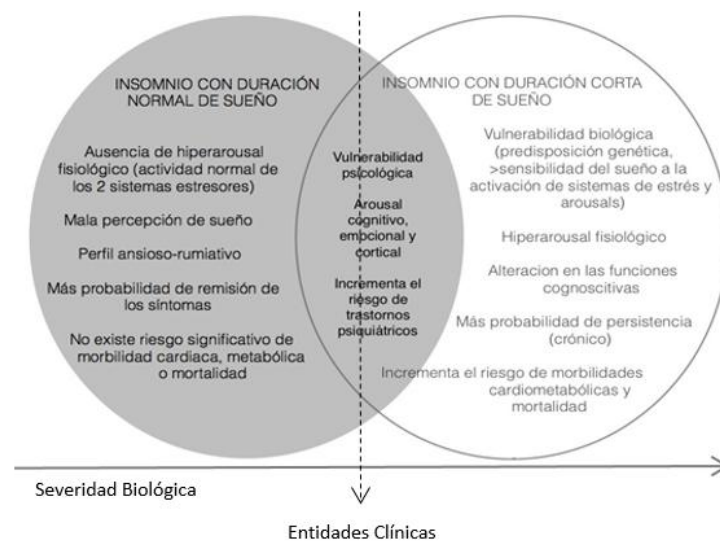
- Comorbilidad con otro trastorno mental no relacionado con el sueño, incluido el abuso de sustancias.
- Comorbilidad con otro trastorno médico.
- Comorbilidad con otro trastorno del sueño.

---

### ***Distinción del insomnio con base en la duración de sueño***

En un intento de ampliar y especificar las diferencias que pueden existir en la presentación de este trastorno, y que no sean únicamente las molestias subjetivas el pilar del diagnóstico y curso, durante los últimos veinte años se ha acumulado suficiente evidencia que ha llevado a proponer la existencia de dos fenotipos del insomnio crónico, basados en la duración del sueño nocturno medido objetivamente con polisomnografía (Vgontzas *et al.*, 2013). Estos fenotipos parecen diferir en términos de etiología, fisiopatología, gravedad, características, psicológicas, diagnóstico y posiblemente también en la respuesta terapéutica. El primer fenotipo, el insomnio con duración objetiva corta de sueño (< 6 horas) parece estar asociado con mayor vulnerabilidad biológica,

hiperalertamiento fisiológico (activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales), alteraciones en el desempeño neurocognitivo, mayor morbilidad médica (hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2) y una mayor probabilidad de persistencia. Mientras que el segundo fenotipo, el insomnio con duración objetiva de sueño normal ( $\geq 6$  horas) parece caracterizarse por ausencia de hiperalertamiento fisiológico, una percepción equivocada del dormir, un perfil psicológico de ansiedad, preocupación/rumiación, bajo riesgo cardiometabólico y una mayor probabilidad de remisión (*ver figura 11*).



**Figura 11 - Modelo de clasificación del insomnio con base en la duración.** Muestra el modelo heurístico de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y características clínicas de los dos fenotipos de insomnio en función de la duración objetiva del sueño. Las características comunes de los dos fenotipos se presentan en el área superpuesta, mientras que sus características únicas se presentan en las áreas de cada fenotipo que no se superponen. Traducido y modificado de Vgontzas *et al.* (2013).

### ***El Insomnio y su comorbilidad***

Aunque el insomnio puede ocurrir como una entidad aislada, con mucho mayor frecuencia se presenta en asociación con otras condiciones médicas psiquiátricas y no psiquiátricas. El insomnio se ha asociado con enfermedades pulmonares obstructivas, (Klink y Quan, 1987) enfermedades reumáticas e hipertensión, (Gislason y Almqvist, 1987) enfermedades cardíacas, (Schwarz *et al.*,

1999) y eventos cerebrovasculares (Foley *et al.*, 1999). Se sabe que la asociación más sólida es entre el insomnio y los trastornos psiquiátricos, particularmente el trastorno depresivo mayor y los trastornos de ansiedad. En estudios realizados en población general, en la mitad de los casos el insomnio coexiste con un trastorno psiquiátrico (Ohayon *et al.*, 1997). De hecho, cerca del 90% de los sujetos con depresión mayor sufren insomnio (Ohayon *et al.*, 2000).

### ***Depresión e Insomnio***

La relación entre el insomnio y la depresión mayor va más allá de su elevada comorbilidad. Se ha identificado que el insomnio es uno de los primeros síntomas en aparecer dentro del encuadre sintomático de la depresión mayor pero también es una de las manifestaciones clínicas que más persisten a pesar de un tratamiento antidepresivo exitoso, sea farmacológico o psicoterapéutico (Ohayon y Roth, 2003). Esta persistencia del insomnio incrementa al doble, el riesgo para desarrollar otro episodio de depresión mayor en comparación con las personas que ya no tienen dificultades para dormir (Baglioni *et al.*, 2011).

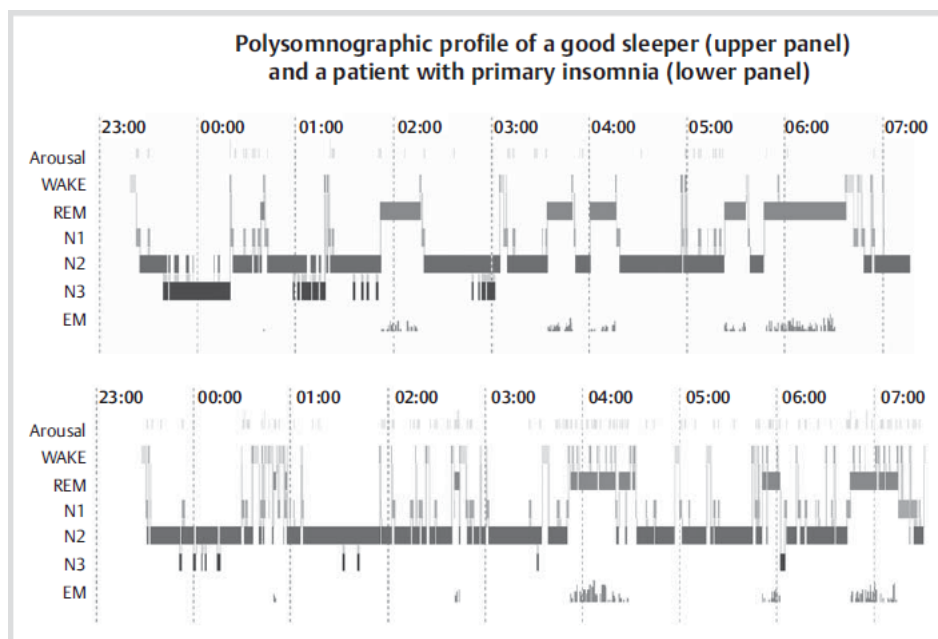
En virtud de todo lo anterior y de su asociación con un alto costo personal y social que incluye un mayor ausentismo en el trabajo, mayor costo de atención en salud, disminución de la calidad de vida y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades médicas y trastornos psiquiátricos (Léger y Bayon, 2010; Breslau *et al.*, 1996), el insomnio crónico ha sido reconocido como un problema de salud pública que debe ocupar un lugar elemental en la investigación ya que altera el funcionamiento cotidiano de quienes lo padecen.

### ***Insomnio y Sueño MOR***

La conceptualización del insomnio como un fenómeno subjetivo puede haber contribuido al hecho de que los métodos de investigación neurobiológica se han aplicado al insomnio recientemente. Riemann *et al.* (2010), señalaron que existe evidencia de que sólo el insomnio crónico se caracteriza por una hiperactivación de 24 h, y que esta condición se ha documentado no sólo para medidas psicológicas y autónomas sino también con respecto a las funciones del SNC.

En el 2012, Riemann *et al.* publicaron un estudio que tenía como objetivo proponer una perspectiva novedosa, complementaria y especulativa sobre el insomnio centrándose en el sueño MOR, basados en la evidencia neurobiológica de la revisión llevada a cabo en el 2010 y analizando los datos de un estudio llevado a cabo por Feige *et al.* en el 2008. Con este estudio se pretendía ayudar a explicar la discrepancia entre los parámetros de sueño subjetivos y objetivos en el insomnio, además de ofrecer nuevas hipótesis neurobiológicas sobre el trastorno. Para conseguirlo el estudio realizó un análisis comparativo de datos subjetivos (cuestionarios) y variables de sueño derivadas de estudios objetivos de PSG, teniendo un total de de 100 pacientes con insomnio y 100 casos controles sin trastornos de sueño.

Los resultados del análisis mostraron que el porcentaje de SMOR disminuyó leve pero significativamente y que los alertamientos electroencefalográficos durante el SMOR aumentaron notablemente en los pacientes con insomnio (*ver Figura 12*).



**Figura 12:** Muestra la comparación de los perfiles polisomnográficos de un buen durmiente (parte superior) y un paciente de la misma edad y género con diagnóstico de insomnio crónico (parte inferior). Ambos sujetos estuvieron libres de medicamentos durante al menos 2 semanas. Se observa el SMOR fragmentado, caracterizado por un aumento de los microdespertares, así como los períodos de vigilia durante toda la noche en el paciente con insomnio.

Esta observación condujo a reevaluar el papel del SMOR en el insomnio y presentar una perspectiva teórica que propone una hipótesis sobre la importancia de la "inestabilidad del SMOR" en la fisiopatología del insomnio. Dichos supuestos teóricos se referirán principalmente al insomnio de mantenimiento del sueño en lugar de problemas de latencia de inicio del sueño, puesto que el SMOR ocurre durante el sueño, y no únicamente al comienzo.

La participación del SMOR en los procesos cognitivos es controversial, no obstante, se describió el papel que juega la neuroquímica, colinérgica principalmente en relación a la "reproducción de la memoria" y la integración de información a esquemas cognitivos corticales (Buzaki, 1996).

Una propuesta final, se relaciona a que el SMOR fragmentado en lugar de consolidado, puede facilitar la percepción y el almacenamiento de recuerdos erróneos (preocupaciones potencialmente relacionadas con el sueño) además de relacionar, ese tiempo de sueño fragmentado, con un tiempo de despierto después del inicio del sueño prolongado (descrito por la mayoría de los pacientes con insomnio crónico) y así, presentar una experiencia de un sueño no reparador por la mañana.

### ***Funciones y actividad cognitiva en el insomnio***

Como una condición crónica, el insomnio implica repercusiones en el rendimiento cognitivo. Las principales quejas reportadas incluyen dificultades con la atención, memoria y concentración (Alapin et al., 2000; Fortier-Brochu *et al.*, 2012; Riedel y Lichstein, 2000). La queja de insomnio se acompaña de una disminución de la capacidad para realizar las tareas diarias (Roth y Roehrs, 2003).

En un estudio realizado por Orff *et al.* (2007) se compararon las diferencias entre una evaluación objetiva del insomnio con polisomnografía (PSG) y una evaluación subjetiva de insomnio sobre la repercusión en el desempeño cognitivo. Como se mencionó en el apartado anterior, sus resultados sugieren que los pacientes con insomnio perciben su sueño peor de lo registrado en PSG, lo que sugiere una magnificación de los síntomas percibidos subjetivamente respecto de una medición objetiva, es decir, presentan una percepción equivocada del sueño. Y aunque en ninguna

función cognitiva hubo diferencias significativas, los pacientes reportaron percibir más déficits diurnos de los que se encontraron en las mediciones objetivas.

Por otro lado, Bastien *et al.* (2003) encontraron que el insomnio crónico está relacionado con una disminución en el desempeño cognitivo en tareas de memoria, atención, concentración y funciones ejecutivas, al compararse con el desempeño en sujetos con un buen dormir.

En el apartado que describe la calidad de sueño con el funcionamiento cognitivo se describió un trabajo realizado por Nebes *et al.* (2009) quienes realizaron un estudio longitudinal en adultos mayores, encontraron que una mala calidad de sueño predice un desempeño cognitivo pobre. Específicamente en tareas de memoria de trabajo, inteligencia y solución de problemas estuvieron significativamente disminuidas en comparación con el desempeño de los buenos durmientes; además, un sueño de pobre calidad se asoció con un incremento de síntomas depresivos.

En un estudio realizado por Fernández *et al.* (2010) encontraron un rendimiento neuropsicológico significativamente más bajo en la velocidad de procesamiento, atención, memoria visual y fluidez verbal en los pacientes con insomnio con duración corta de sueño en comparación con sujetos con insomnio con una duración normal medido por PSG ( $\geq 6$  hrs). Ellos proponen un modelo que esquematiza sus hallazgos (*ver Figura 13*).

Fortier-Brochu *et al.* (2012) realizaron un metaanálisis en el que analizaron 24 estudios que investigaban las consecuencias del insomnio en el desempeño cognitivo. Se concluyó que las personas con insomnio se desempeñan peor en tareas de memoria de trabajo, memoria episódica y resolución de problemas, además de que exhiben un deterioro leve a moderado en procesos de atención, tiempo de reacción, procesamiento de la información y atención selectiva. Pero su rendimiento fue comparable al de los buenos durmientes para otros dominios cognitivos, tales como el estado de alerta, la atención dividida, la atención sostenida y la vigilancia, además de algunas funciones ejecutivas.

Cabe destacar que este meta análisis señala que las limitaciones de los diferentes estudios son parecidas: la percepción que se tiene respecto a la gravedad del insomnio y sus síntomas

evaluados subjetivamente, el poco control de variables como: condiciones médicas, psicológicas, psiquiátricas, uso de medicamentos, cafeína, alcohol, etc., la inclusión de muestras pequeñas y heterogéneas y el uso de instrumentos de evaluación cognitiva con poca sensibilidad y validez en la población meta (validez ambiental). Estos resultados han sido corroborados mediante diversas metodologías, y estos déficits de auto-reporte se han correlacionado positivamente con la severidad del insomnio (Nowell *et al.*, 1997 y Ohayon y Lemoine, 2004).

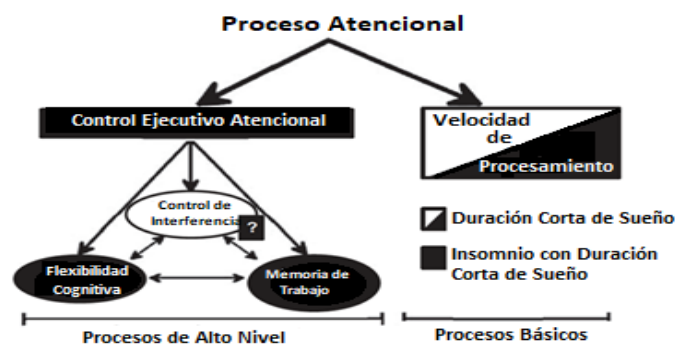
Relacionando la propuesta de la hiperactivación en el insomnio y el rendimiento cognitivo, en el 2018 Khassawneh *et al.*, estudiaron el efecto de la duración corta del sueño, en pacientes con trastorno por insomnio frente a pruebas neurocognitivas. Se realizaron dos polisomnogramas y a través de los resultados se clasificó a los participantes en subgrupos de durmientes cortos (tiempo total de sueño <6 h) y normales (tiempo total de sueño  $\geq$  6 h). Se evaluó cognitivamente las siguientes funciones; tiempo de reacción, tiempo de elección, procesamiento rápido de información visual, alternancia de atención y memoria de trabajo espacial. Los resultados mostraron una interacción significativa entre los participantes con trastorno de insomnio quienes presentaron una mayor latencia y mayor número de errores en las pruebas de memoria de trabajo espacial. Diferencialmente el grupo con sueño corto tuvo la peor ejecución de los tres, de forma tal que independientemente de la duración del sueño, las personas con trastorno por insomnio tenían más déficits atencionales, así como más errores y una latencia incrementada en las tareas de alternancia atencional que el grupo de control. Con base en estos hallazgos se concluye coincidentemente con lo ya descrito, sobre un fenotipo particular de trastorno de insomnio con hiperactivación y corta duración del sueño se asocia con déficits cognitivos diurnos en tareas complejas de atención y memoria de trabajo espacial.

Por último, un meta-análisis llevado a cabo por Ballesio *et al.* (2019) en el que se analizaron 28 estudios que comparaban adultos con diagnóstico de insomnio y controles sanos frente a medidas neuropsicológicas de funcionamiento ejecutivo. El análisis exploratorio mostró un rendimiento deficiente de magnitud pequeña a moderada en individuos con insomnio en

comparación con los controles en tiempos de reacción y memoria de trabajo, pero no se observaron efectos en la precisión, del control inhibitorio y flexibilidad cognitiva. Los tamaños de los efectos fueron mayores cuando el insomnio se asoció con alteraciones objetivas del sueño, en lugar del sueño normal. La conclusión reveló una variabilidad sustancial entre los hallazgos del estudio. Los factores cuya hipótesis principal era explicar esta variabilidad se determinaron como a) las alteraciones objetivas del sueño y b) la sensibilidad de la prueba.

Así como se señaló, el insomnio con duración objetiva corta de sueño, parece representar la forma más grave de este trastorno, y se ha asociado con un hiperalertamiento fisiológico (Vgontzas *et al.*, 2013). De tal manera que el insomnio de duración objetiva normal está más relacionado con el papel que juegan diferentes factores psicológicos, entre los que destacan los pensamientos disfuncionales (Morin, 1993).

De todos los datos descritos surgen tres interrogantes que hasta el momento no han podido ser evaluadas. La primera es: ¿Si el insomnio de corta duración al ser más severo y estar asociado al hiperalertamiento fisiológico se corresponde con la fragmentación del SMOR observada por Riemman *et al.* en el 2012; la segunda ¿En qué medida la gravedad de la depresión, participa en los déficits cognitivos descritos hasta el momento? y la tercera ¿Qué relación existe con otras variables tales como: la calidad de sueño, o las variaciones en la arquitectura del mismo y el funcionamiento neuropsicológico en pacientes con TDM e insomnio?



**Figura 13:** Muestra una relación jerárquica y esquemática de las alteraciones cognitivas asociadas a la duración corta/larga de sueño en personas con insomnio. Traducido y modificado de Fernández-Mendoza (2010).



## MÉTODO

### Preguntas de investigación

1. ¿Cuál es la relación entre la duración del sueño MOR, y funcionamiento neuropsicológico en pacientes con depresión mayor e insomnio?
2. ¿Existirán diferencias entre los pacientes que presentan insomnio con duración corta de sueño y los que tienen insomnio con duración normal, en relación al tiempo de sueño MOR?
3. ¿La calidad de sueño, medida con el ICSP se asocia directamente a un peor funcionamiento neuropsicológico en pacientes con depresión mayor e insomnio?
4. ¿Los pacientes que presenten más gravedad del trastorno depresivo mayor, tendrán un peor funcionamiento neuropsicológico?
5. ¿Las variaciones en la arquitectura de sueño, se asocian a alteraciones en el funcionamiento neuropsicológico en pacientes con depresión mayor e insomnio?

### Objetivo general:

- Analizar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con trastorno depresivo mayor e insomnio y el tiempo de sueño MOR.

### Objetivos específicos:

1. Analizar las diferencias entre los grupos de acuerdo a la duración de su sueño (reportado subjetivamente a través de diarios de sueño) y el tiempo de sueño MOR.
2. Examinar la asociación entre la calidad de sueño medida a través del ICSP con el rendimiento neuropsicológico de pacientes con trastorno depresivo mayor e insomnio.
3. Estudiar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y la gravedad de la depresión.
4. Analizar el grado de asociación entre las variaciones de la arquitectura de sueño, medidas polisomnográficamente y el funcionamiento neuropsicológico.

### Hipótesis de trabajo

- A menor tiempo de sueño MOR, el desempeño neuropsicológico será menor.

- Los pacientes con insomnio con duración corta de sueño, tendrán menor duración de la fase SMOR.
- Una puntuación menor en el ICSP se correlacionará directamente con un peor desempeño frente a pruebas neuropsicológicas.
- Cuando la gravedad de la depresión sea mayor el funcionamiento neuropsicológico presentará más alteraciones.
- A mayores variaciones en la arquitectura de sueño peor será el funcionamiento neuropsicológico

**Tipo de estudio y diseño:**

- Correlacional, transversal de una sola muestra (Sampieri, Fernández & Baptista, 2010)

**Tipo de muestreo:**

- No probabilístico, por conveniencia.

**Tamaño de la Muestra:**

- 20 pacientes

**Participantes:**

- Pacientes de nuevo ingreso que acudieron al servicio de la clínica de sueño del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” con diagnóstico principal de Trastorno Depresivo Mayor e Insomnio, de 18 a 60 años, sin trastornos psicóticos, ni por abuso de sustancias o deterioro cognitivo. (*ver figura 14*).
- Todos los pacientes que participaron, otorgaron su consentimiento por escrito.

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes incidentes con diagnóstico principal de trastorno depresivo mayor que aceptaron participar y otorgaron su consentimiento por escrito.
- Pacientes que realizaron satisfactoriamente un diario de sueño por 7 días

- Pacientes que asistieron a dos noches completas de PSG y concluyeron la aplicación de la batería de pruebas

- Pacientes que no presentaron algún otro trastorno de sueño durante la PSG (por ejemplo, Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño)

**Criterios de exclusión:**

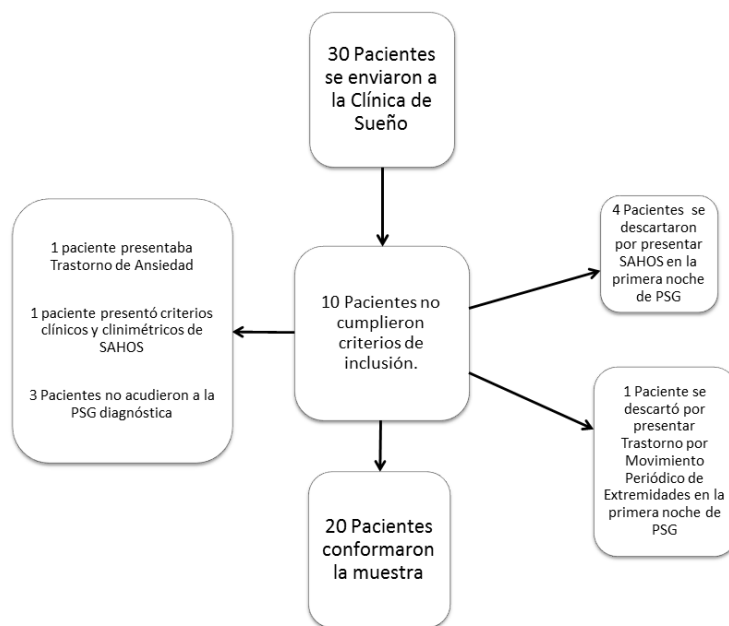
- Que presentaran otro trastorno de sueño (Por ejemplo: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño)

- Que presentaran trastornos psicóticos o por abuso de sustancias

- Que presentaran un trastorno psiquiátrico principal distinto al trastorno depresivo mayor

- Que se encontraran en tratamiento antidepresivo o para cualquier otro trastorno psiquiátrico.

- Que no concluyeran los diarios de sueño, el registro PSG correspondiente y las escalas de evaluación de sueño.



**Figura 14:** Muestra la composición de la muestra con los pacientes que fueron excluidos en el proceso.

## **Variables**

### ***Independientes***

- *Depresión mayor* - Determinada con base en los criterios diagnósticos del DSM-V evaluados a través de una entrevista clínica estructurada por parte de un especialista en salud mental.
- Severidad de la *depresión mayor* - Determinada con el puntaje obtenido en el inventario IQDS-SR
- *Insomnio* - Diagnóstico determinado a partir de los criterios clínicos de la ICSD-3 evaluados a través de entrevista clínica estructurada.
- *Duración del periodo de sueño* - Tiempo Total de Sueño (TTS) calculado mediante la diferencia entre la hora de quedarse dormido y la hora de despertar de cada día, con base en el registro de los diarios de sueño de cada paciente durante 7 días consecutivos, obteniendo un promedio de los 7 días de registro. Considerando a los pacientes con duración corta de sueño a aquellos con un TTS <6 horas (Vgontzas et al., 2013).
- *Calidad de sueño* - Determinada a través de la puntuación obtenida en el ICSP, en el que una puntuación mayor es equivalente a peor calidad de sueño
- *Cambios en la arquitectura de sueño* - Disminución o aumento en los porcentajes de cada fase de sueño de acuerdo a los parámetros considerados normales en la población general con base en lo descrito por Boulos, et al. (2016). A lo largo de la noche, el sueño de la etapa 1 puede variar entre el 2% al 5%, la etapa 2 del 45% al 55%, el SWS del 10% al 20% y el sueño MOR del 20% al 25% en un adulto joven sano.
- *Duración de sueño MOR* - Porcentaje de tiempo en fase MOR de acuerdo a los criterios de calificación polisomnográfica establecidos por la Academia Americana de Medicina del Sueño en la segunda noche de registro con respecto al TTS.

### ***Dependientes***

- *Funciones Neuropsicológicas* - Son una serie de funciones o procesos predominantemente corticales que se interrelacionan con una o varias finalidades en la vida cotidiana y se manifiestan como conducta. Dentro de ellas encontramos la atención, memoria, lenguaje, gnosis, praxias y las funciones ejecutivas. Para el presente estudio la evaluación de dichas funciones se realizó mediante una batería de pruebas que permiten la cuantificación de las mismas conforme a lo esperado por edad en la población general.

**Tabla 3.**

*Funciones Neuropsicológicas como variables dependientes, prueba relacionada y correlación anatómica de la función.*

<b>Función</b>	<b>Prueba y *unidad de medida de la función</b>	<b>Relación anatómica de la función</b>
Atención auditiva Span atencional	<b>Dígitos directos</b> *Máximo número de dígitos recuperados en orden directo sin error	Lóbulo frontal dorsolateral Fascículo longitudinal superior
Memoria de trabajo Modalidad auditiva	<b>Dígitos inversos</b> *Máximo número de dígitos recuperados en orden inverso sin error <b>Números y letras</b> *Máximo número de estímulos, recuperados y organizados sin error	Lóbulo frontal dorsolateral Fascículo longitudinal superior  Giro temporal superior + límite inferior de la corteza parietal
Aprendizaje  Memoria auditiva reciente	<b>Memoria de palabras</b> * Promedio de estímulos recuperados en 3 ensayos *Número de estímulos recordados espontáneamente 20 minutos después del aprendizaje	Fascículo arqueado derecho Fascículo arqueado izquierdo
Memoria incidental visual  Visoconstrucción	<b>Figura compleja de Rey</b> *Número de elementos gráficos recuperados, 20 minutos después de la copia en lugar, número y forma correcta	Corteza temporo-parietal posterior derecha Corteza occipital
Atención selectiva visual  Velocidad de procesamiento  Inhibición	<b>Trail Making Test "A y B"</b> *Tiempo de ejecución en segundos  <b>Test de Atención D2</b> * Total de elementos procesados * Total de Aciertos  * Estímulos Omitidos * Elementos cancelados incorrectamente	Fascículo arqueado derecho Corteza parietal, región hipocampal y corteza prefrontal
Flexibilidad cognitiva  Inhibición	<b>Test de los Cinco Dígitos</b> * Tiempo Alternancia - Lectura  * Tiempo Elección - Lectura	Corteza prefrontal orbital Corteza parietal
Inhibición	<b>Stroop test</b> * Número de palabras en 45 seg. en prueba de interferencia	Corteza prefrontal dorsolateral Región esplénica del cuerpo calloso Cuerpo del núcleo caudado

Planeación Solución de problemas	<b>Torre de Londres</b> * Tiempo de inicio * Movimientos extra	Corteza prefrontal dorsolateral Corteza anterior del cíngulo Giro supramarginal del lóbulo parietal
Flexibilidad cognitiva	<b>Clasificación de tarjetas de Wisconsin</b> * Número de ensayos para completar 6 categorías	Multiregión Cx. frontal, temporal, parietal y occipital

## Instrumentos de Evaluación

### **Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional (Bobes y Soto 1998).**

Entrevista diagnóstica estructurada que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM- V y la CIE-10. Los resultados de estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta y puede ser administrada en un período de tiempo breve (promedio de 18,7 ± 11,6 minutos) Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. Los entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más riguroso (en el presente estudio, todos los evaluadores fueron clínicos).

### **Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (IQDS-SR).**

Inventario autoaplicable que evalúa los nueve dominios sintomáticos, necesarios para caracterizar un episodio depresivo mayor (Gili, et al. 2004). Está compuesto de 16 reactivos con un puntaje total que varía de 0 a 27, en el que un puntaje <5 sugiere la ausencia de depresión, 6-10 un trastorno leve, 11-15 moderado y >16 un trastorno de depresión mayor severo. En la validación esta escala presentó un alfa de Cronbach de 0.871 como unidad de consistencia interna.

## **Clinimetría e instrumentos para la evaluación del sueño**

### **Diario de sueño.**

Instrumento de autorregistro usado para documentar la duración de su sueño nocturno así como las variables relacionadas a éste: tiempo total de sueño (TTS), latencia a sueño (LS), tiempo en cama (TC), eficiencia de sueño, número de despertares, valoración subjetiva de sueño, etc. Se utiliza para

conocer dichos aspectos, durante varios días consecutivos, lo que permite al clínico realizar una valoración sobre la percepción subjetiva del dormir (ICSD-3, 2014).

#### **Escala de Somnolencia de Epworth.**

Es un instrumento autoaplicable de 8 reactivos desarrollado por Johns (1991) que evalúa la propensión a quedarse dormido en 8 situaciones, en su mayoría monótonas y algunas más soporíferas que otras. El punto de corte se considera con puntuaciones  $\geq 10$ . 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 ( $\rho=0.81$ ).

#### **Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.**

Este instrumento consta de 24 preguntas, sin embargo solamente las respuestas para las primeras 19 se emplean para obtener la puntuación global. El cuestionario investiga los horarios para dormir, eventos asociados al dormir como las dificultades para empezar a dormir, despertares, pesadillas, ronquido, alteraciones respiratorias, la calidad del dormir, la ingesta de medicamentos para dormir y la existencia de somnolencia diurna. Los 19 reactivos se agrupan en siete componentes, que se califican con una escala de 0 a 3. La suma de los componentes da lugar a una calificación global, donde una mayor puntuación indica una menor calidad en el dormir. En el estudio original de Buysse et. al (1989), el ICSP mostró un coeficiente de homogeneidad interna elevada (alfa de Cronbach=0.83) y coeficientes de correlación moderados a altos entre los componentes y la calificación global ( $r$  de Pearson = .46 a .85). Los autores reportaron que una puntuación  $>5$  distingue a los sujetos con un mal dormir de aquellos que duermen bien, con una elevada sensibilidad y especificidad (89.6% y 86.5%, respectivamente).

#### **Índice de Severidad del Insomnio.**

Desarrollado por Morin (1993), es un instrumento breve, autoaplicable de 7 reactivos que evalúa la percepción subjetiva de síntomas de insomnio, esto es, dificultades para empezar a dormir, mantenerse dormido, despertar prematuro, satisfacción con el sueño, preocupación por el insomnio y sus consecuencias funcionales. Su puntuación tiene un rango de respuesta de 0 a 4, el puntaje total



varía de 0 a 28. Con un punto de corte  $<8$  indica la ausencia de insomnio, 8-14 leve y  $\geq 15$  un insomnio de moderado a severo. Un puntaje más alto sugiere un insomnio más severo. En su versión original ha mostrado una consistencia interna aceptable (alfa de Cronbach 0.74) (Bastien, Vallieres, Morin, 2001).

#### **Cuestionario de Berlín.**

Es un instrumento que identifica a los sujetos con mayor riesgo de padecer SAOS. Está basado en la identificación de los factores de riesgo más importantes para poder predecir la presencia de SAOS. Se compone de 15 preguntas divididas en 5 secciones. Dos o más secciones marcadas indican que existe riesgo de padecer SAOS. El cuestionario de Berlín presenta una sensibilidad de 77%, especificidad de 53% de acuerdo a un reporte de validación en población mexicana.

#### **Sleep Apna Clinical Score (SACS).**

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

**Batería Neuropsicológica para evaluar las funciones cognoscitivas** (seleccionada por su amplia capacidad para análisis de las funciones cognitivas y reproducibilidad a nivel internacional)

#### **Subpruebas “Dígitos Directos” y “Dígitos Inversos” del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica, Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990a)**

Esta prueba permite medir la memoria a corto plazo en modalidad auditiva, la capacidad de seguir una secuencia numérica, atención y la concentración. Existen dos tareas a realizar: dígitos directos e inversos. En la primera se le dice al paciente una serie de dígitos con un intervalo de un segundo entre ellos y él debe repetirlos a continuación. En la segunda tarea (dígitos inversos) lo que se le

pide al paciente es que los repita pero en orden inverso (de atrás hacia adelante). Se comienza con dos dígitos y se va aumentando un dígito más hasta que se produzcan dos fallos consecutivos, en un adulto la puntuación estándar es de 7 dígitos +/- 2.

**Subprueba “Letras y Números” del Test de inteligencia para adultos WAIS-IV (Wechsler, 2008)**

En esta tarea se presentan oralmente una serie de números (del 1 al 9) y letras (de la A a la Z) mezclados. Después se le pide al paciente que repita en primer lugar los números en orden ascendente y posteriormente las letras en orden alfabético. Permite realizar una evaluación de la memoria de trabajo.

**Subprueba “Memoria de Palabras” de la Batería Neuropsi Atención y Memoria (Ostroski-Solís, 2003)**

En esta prueba se lee una lista de 12 palabras, constituida por cuatro animales, cuatro frutas y cuatro partes del cuerpo que se intercalan de manera aleatoria. Se pide al paciente que al final de la lectura debe repetir las que recuerde. La misma lista se lee en tres ocasiones. El paciente en cada ocasión debe decir nuevamente todas las palabras aprendidas. Se le informa que más adelante se le volverá a preguntar la misma lista. Esta prueba permite evaluar el aprendizaje verbal, así como la memoria reciente apoyada con claves semánticas y reconocimiento.

**Figura Compleja de Rey.**

Esta prueba fue desarrollada por André Rey en 1942. Consiste en copiar y después reproducir de memoria un dibujo geométrico complejo, con el propósito de investigar la organización y la memoria visual. Se ha utilizado en la evaluación neuropsicológica como instrumento de medición sensible de las habilidades viso-espaciales y constructivas, de organización perceptual y de la memoria visual. Fue validada para población mexicana con una confiabilidad de  $\alpha = 0.828$  para la copia y  $\alpha = 0.783$  para la memoria (Cortés *et al.*, 1996).

### **Test de Atención D2 (Brickenkamp, 2002)**

Prueba de cancelación de estímulos que permite evaluar atención selectiva, atención sostenida en modalidad visual en un lapso de 4 minutos con 40 segundos. Brinda un perfil de ejecución y se puede documentar dos principales tipos de error en estas pruebas (omisiones y comisiones).

### **Torre de Londres**

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

### **Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test)**

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

### **Trail Making Test**

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

### **Test de los cinco dígitos (five digit test)**

Desarrollada por Sedó (2007), el objetivo de esta prueba es evaluar la velocidad y la eficiencia del procesamiento cognitivo, atención sostenida, atención alternante y el control inhibitorio.

## **Test de STROOP**

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

### **Aparatos**

- Computadora personal con Windows XP y software para registro polisomnográfico Twin Look versión 4.5.1 y SPSS versión 22.
- Polisomnógrafo “Grass Telefactor” para registro electrofisiológico y de video digital de 64 canales. configurado bajo la técnica de registro convencional del sistema 10-20 Internacional, con velocidad de 30mm/seg, filtros de altas y bajas frecuencias en 1 y 35Hz, con sensibilidad de 50  $\mu$ V/7mm, constante de tiempo de 0.3, utilizando montajes bipolares (Longitudinal y Transversal).
- 31 electrodos Grass de copa de oro (colocando 21 a nivel de cuero cabelludo, 6 para registro electromiográfico - 2 submentonianos y 2 en región tibial anterior de cada miembro pélvico, 2 para registro electrooculográfico, 2 para registro electrocardiográfico.
- 2 bandas de distensión banda (1 torácica, 1 abdominal).
- Sensor de flujo de aire.
- Oxímetro de pulso.

### **PROCEDIMIENTO**

1. Se notificó a los médicos residentes y de base encargados del servicio de “preconsulta” que tienen la labor de realizar el primer contacto de atención psiquiátrica, sobre la realización y criterios de participación en el protocolo de investigación.
2. El personal del servicio de preconsulta seleccionó a los pacientes que acudieron por primera vez al Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” en la Ciudad de México y que cumplían criterios para el estudio. Se trató de pacientes incidentes que refirieron

síntomas de insomnio y depresión, mismos que fueron referidos a la clínica de trastornos de sueño.

3. En la consulta llevada a cabo en la clínica de trastornos de sueño se realizó la evaluación psiquiátrica correspondiente e historia clínica para determinar los diagnósticos del paciente con base en los manuales de diagnóstico internacional de trastornos del sueño (ICSD-3) y de Trastornos Mentales (DSM-V).
4. En caso de cumplir con los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el estudio, explicándoles, el objetivo y el procedimiento a seguir.
5. Los pacientes que aceptaron, manifestaron su consentimiento informado de manera escrita.
6. Se les entregó una copia del consentimiento informado con el procedimiento por escrito, los números telefónicos de los responsables, así como las indicaciones de presentación para la primera noche de registro.
7. Se realizó la programación para dos noches de registro polisomnográfico (PSG) de 9 de la noche a 6 de la mañana a la semana siguiente de su entrevista inicial.
8. Se les instruyó a llenar un diario de sueño, que debían completar diariamente por 7 días y entregar al evaluador la primera noche de registro PSG.
9. Se completó la recolección de datos sociodemográficos y la evaluación clinimétrica de sueño.
10. En los primeros 60 minutos de la noche de registro PSG 1, se realizó la aplicación de la primera parte de la evaluación neuropsicológica, en el orden siguiente:
  - Prueba dígitos directos y dígitos inversos (5 min. aproximadamente).
  - Copia de Figura Compleja de REY (5 min. aproximadamente) al terminar, se inició el conteo de 20 minutos para la aplicación de la fase de memoria de la misma prueba.
  - Prueba de memoria de palabras de la batería NEUROPSI ATENCIÓN-MEMORIA (10 min. aproximadamente) y nuevamente al terminar su aplicación se inició el conteo de 20 minutos para la aplicación de memoria de esta prueba.

- Prueba Letras y Números prueba de inteligencia WAIS-IV (5 mins aproximadamente).
  - Trail Making Test (5 mins aproximadamente)
  - Aplicación de Memoria Figura de Rey (5 mins aproximadamente)
  - Aplicación de Memoria de palabras (5 mins aproximadamente)
  - Aplicación Test de Atención D2 (5 mins aproximadamente)
11. Una vez concluida la evaluación se inició la instrumentación para el registro PSG con objetivo diagnóstico y de habituación.
12. En la segunda noche de registro polisomnográfico, al igual que la noche anterior se realizó la evaluación neuropsicológica durante los 60 minutos iniciales.
13. La aplicación de las pruebas neuropsicológicas en la segunda noche, se realizó en el siguiente orden:
- Torre de Londres (15 mins aproximadamente).
  - Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (15 mins aproximadamente).
  - Test de los cinco dígitos (5 mins aproximadamente).
  - Test de color y palabra STROOP - Neuropsi ATENCIÓN-MEMORIA (5 mins aproximadamente).
14. A la mañana siguiente se asignó fecha para acudir a consulta en la clínica de trastornos del sueño, en los próximos días, en donde se les asignó su tratamiento correspondiente de acuerdo a la sintomatología por la que acudieron en un principio al instituto. Además, de la entrega de resultados del registro PSG y de las pruebas realizadas.
15. Se hicieron recomendaciones de higiene de sueño y de rehabilitación cognitiva para los que así lo requirieron.

### **Análisis de datos**

El análisis estadístico de los datos comenzó con el almacenamiento en una base en el programa SPSS versión 22.0 para Windows.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y de sueño de la muestra, obteniendo la media, puntajes máximos, mínimos, además de la desviación estándar, considerando un valor  $p < .05$ .

Para determinar la asociación entre el tiempo de sueño MOR, la calidad de sueño medida a través del ICSP, la gravedad de la depresión medida con el IQDS-SR y las variaciones en la arquitectura de sueño con las funciones neuropsicológicas se realizó una prueba de correlación de Pearson usando un valor  $p < .05$  bidireccional.

Para analizar las diferencias entre los grupos de pacientes con insomnio y duración corta de sueño (<6 horas) y los de duración normal ( $\geq 6$  horas) respecto al tiempo de sueño MOR, se calculó el tiempo total de sueño (TTS) de cada participante de acuerdo con el reporte en los diarios de sueño. Posteriormente se dividió a la muestra en dos grupos: aquellos con un TTS <6 horas y aquellos con un TTS  $\geq 6$  horas. De esta manera se estableció una variable categórica con 10 participantes en cada grupo. A continuación se realizó un análisis una prueba no paramétrica para muestras independientes "U de Mann-Whitney"

Todos los análisis fueron realizados con un paquete estadístico SPSS versión 22.

## RESULTADOS

La muestra se conformó por 20 participantes, predominantemente mujeres (60%), con un rango de edad de 19 a 59 años. La escolaridad media fue de 14.20, la media del tiempo con insomnio fue de 17.10 meses, por lo tanto cumplieron los criterios para considerarlos con insomnio crónico. Respecto al consumo promedio de café, se encontró media taza por día, sin considerar que el consumo tenga un impacto sobre el sueño de la muestra (*ver tabla 4*).

**Tabla 4.**  
*Variables sociodemográficas, Índice de Masa Corporal (IMC) y Consumo de Café de la muestra.*

	Min	Max	Media	D.E.
<b>Edad</b>	19	59	37.85	13.98
<b>IMC</b>	19.40	31.30	24.52	3.44
<b>Escolaridad</b>	1	18	14.20	4.13
<b>Tiempo con Insomnio</b>	2	84	17.10	19.51
<b>Café</b>	0	3	0.50	0.889

D.E. Desviación estándar.

Al analizar los datos clinimétricos se observó que la puntuación en la escala SACS tuvo una media de 36 correspondiendo a baja o nula probabilidad de SAOS en la muestra. Por otro lado, con los datos obtenidos a través del ISI, se comprobó que todos los participantes superaron el punto de corte, calificando con una severidad de insomnio grave, con una puntuación promedio de 20.65. El inventario utilizado para la evaluación de los síntomas depresivos QIDS tuvo una puntuación media de 21.40, superando en todos los casos el punto de corte relacionado con la severidad de los síntomas depresivos. Uno de los datos más importantes es el vinculado a la calidad de sueño medida con el ICSP, se observó una media de 14.65 correspondiendo a una mala calidad de sueño síntoma que es el eje cardinal del diagnóstico actual del insomnio. Mediante la escala de somnolencia de Epworth se documentó que los participantes presentaron un bajo nivel de somnolencia, la



puntuación media fue de 9.4, por lo que su rendimiento frente a las pruebas neuropsicológicas no se vincula a esta variable. Por último, las puntuaciones de la escala BERLIN registraron en promedio menos de dos secciones positivas, de tal forma que ningún participante de la muestra se encontró en riesgo de SAOS (ver tabla 5).

**Tabla 5.**  
*Puntuaciones obtenidas en los instrumentos clinimétricos.*

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación</b>
				<b>Estándar</b>
<b>SACS</b>	31	43	36	3.59
<b>ISI</b>	11	28	20.65	4.09
<b>IQDS_SR</b>	13	34	21.40	5.13
<b>ICSP</b>	4	24	14.65	5.17
<b>Epworth</b>	1	17	9.45	4.91

Al realizar el análisis de los parámetros de estimación subjetiva, proporcionados por los participante a través de sus diarios de sueño, se observó que una media del TTS fue de 5.94 Hrs (DE=1.32) dichas puntuaciones evidencian como se ha descrito una magnificación de los síntomas, ya que al contrastar este dato con el TTS registrado objetivamente se encuentra un contraste. La puntuación promedio del TC fue de 8.29Hrs (DE=1.35) lo que se vincula a uno de los factores perpetuantes en el trastorno por insomnio. La media de la ES fue de 72.21% (DE=13.5%) correspondiendo a una pobre eficiencia concordando con los reportes relacionados al trastorno por insomnio. Uno de los síntomas cardinales se relaciona a la LS, este parámetro mostró una media de 76.84 mins (DE=61.48) mostrando con este dato la gran dificultad que los pacientes perciben al iniciar el sueño. Por último, el número de despertares promedio fue de 1.46 (DE=0.88) lo que se encuentra por debajo de lo descrito en el trastorno por insomnio (ver tabla 6).

**Tabla 6.**  
*Datos de 7 días reportados por los pacientes en los diarios de sueño.*

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>
<b>TTS</b>	3.62 Hrs	8.31 Hrs	5.94 Hrs	1.32 Hrs
<b>TC</b>	6.35 Hrs	11.38 Hrs	8.29 Hrs	1.35 Hrs
<b>ES</b>	50.50%	90.32%	72.21%	13.50%
<b>LS-Min</b>	8.30 min	263.33 min	76.84 min	61.48 min
<b>Despertares</b>	.00	3.50	1.46	0.88

D.E. – Desviación estándar; TTS - Tiempo Total de Sueño; TC - Tiempo en Cama; ES - Eficiencia de Sueño; LSMin - Latencia de Sueño en Minutos

Al analizar los resultados de la segunda noche de polisomnografía la media del tiempo total de registro (TTR) fue de 481.44 min, ocho horas aproximadamente, siendo este hallazgo un contraste con lo reportado por los pacientes en los diarios de sueño. Respecto del TTS promedio fue de 422.97 min cerca de 7 horas. La media del tiempo de latencia fue de 24.17 min (DE=37.17) encontrándose dentro de los rangos normales. El promedio del número de despertares fue de 16.5 (DE=23.23) mostrando una fuerte asociación con un hiperalertamiento como se describió anteriormente. La media de la ES fue de 88.57% (DE=7.85%) observando una diferencia considerable con lo reportado en la percepción subjetiva, correspondiendo a la subestimación del dormir. El tiempo de estar despierto después de haber iniciado el sueño o WASO (por sus siglas en inglés) presentó un tiempo promedio de 31.29 min (DE=21.78) correspondiendo al límite de tiempo normal descrito en el insomnio. La macro arquitectura de sueño, medida objetivamente, no presentó grandes desviaciones de lo considerado en un sueño en pacientes sin insomnio; se registró una fase N1 con una media de 7.98% (DE=3.3%) el promedio de N2 54.76% (DE=6.45%) N3 promedio de 15.37% (DE=4.98) y SMOR promedio de 21.90% (DE=3.43) con un promedio de 45.95 (10.86) alertamientos, que se consideran como una actividad eléctrica rápida, distinta a la fase de sueño  $\geq$  3segs (ver tabla 7).

**Tabla 7.***Datos de la arquitectura del sueño obtenidos durante el registro PSG de la segunda noche.*

	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
<b>TTR</b>	428.60 min	493.90 min	481.44 min	13.21 min
<b>TTS</b>	329.50 min	476.70 min	422.97 min	36.90 min
<b>Latencia</b>	0.50 min	134.50 min	24.17 min	37.17 min
<b>Despertares</b>	5	112	16.15	23.23
<b>ES</b>	69.70 %	99.00 %	88.57 %	7.85 %
<b>WASO</b>	4.50 min	87.50 min	31.29 min	21.78 min
<b>N1</b>	4.20 %	16.80 %	7.98 %	3.33 %
<b>N2</b>	43.30 %	67.50 %	54.76 %	6.45 %
<b>N3</b>	2.70 %	23.10 %	15.37 %	4.98 %
<b>MOR</b>	16.30 %	27.80 %	21.90 %	3.43 %
<b>Alertamientos</b>	27	68	45.95	10.86

TTR - Tiempo Total de Registro; TTS - Tiempo Total de Sueño; ES - Eficiencia de Sueño; WASO – Tiempo de Despierto después del Inicio del Sueño.

Al analizar la asociación entre la duración del tiempo de sueño MOR registrado en la segunda noche de PSG y las funciones neuropsicológicas, únicamente se observó una relación estadísticamente significativa entre la duración del sueño MOR y la prueba de memoria de la Figura compleja de Rey ( $P= .047$ ) (ver tabla 8)

**Tabla 8.**

*Análisis de correlación de Pearson, entre el la “duración del tiempo de sueño MOR” registrado en la segunda noche de PSG y las “funciones neuropsicológicas”.*

<b>Función</b>	<b>Prueba utilizada</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Valor de P</b>
<b><u>ATENCIÓN</u></b> - Span atencional  - Atención selectiva visual	<b>Dígitos directos</b>	.092	.699
	<b>Test de Atención D2</b> * Estímulos Omitidos	.027	.909
	* Total de Aciertos	.098	.682
<b><u>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO</u></b>	<b>Test de Atención D2</b> * Total de elementos procesados	-.058	.810
	<b>Trail Making Test “A”</b> * Tiempo de ejecución en segundos	.143	.546
<b><u>APRENDIZAJE</u></b> - Memoria auditiva reciente.  - Recuperación espontánea	<b>Memoria de palabras</b> * Promedio de estímulos en 3 ensayos	-.318	.172
	* Número de estímulos recordados espontáneamente 20 minutos después del aprendizaje	.066	.782
<b><u>MEMORIA INCIDENTAL VISUAL</u></b> - Visoconstrucción	<b>Figura compleja de Rey</b> * Número de elementos gráficos recuperados 20 minutos después de la copia en lugar número y forma correcta	.450	.047
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b> - Memoria de trabajo  - Planeación - Solución de problemas  - Flexibilidad cognitiva  - Inhibición	<b>Dígitos inversos</b>	.046	.846
	<b>Números y letras</b>	-.003	.989
	<b>Torre de Londres</b> * Tiempo de inicio	.212	.371
	* Movimientos extra	-.161	.497
	<b>Trail Making Test “B”</b>	.069	.772
	<b>Test de los Cinco Dígitos</b> * Tiempo Alternancia – Lectura	.020	.934
	<b>Clasificación de tarjetas de Wisconsin</b> * Ensayos para completar 6 categorías	-.031	.898
	<b>Stroop test</b> * Número de palabras en 45 seg. en prueba de interferencia	-.118	.621
	<b>Test de Atención D2</b> * Elementos cancelados	.068	.777

	incorrectamente <b>Test de los Cinco Dígitos</b> * Tiempo Elección - Lectura		-0.179	.451
--	---	--	--------	------

Al evaluar las posibles diferencias entre el tiempo de sueño MOR en cada grupo de pacientes con insomnio mediante la prueba “U de Mann-Whitney” no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos; los resultados se presentan en la *tabla 9*.

**Tabla 9.**

*Análisis de grupos con insomnio conforme a la duración de sueño y sus diferencias en el tiempo de sueño MOR.*

<b>Variable</b>	<b>(&lt;6 horas)</b>	<b>(≥6 horas)</b>	<b>Valor P</b>
Tiempo de Sueño MOR	8.80	12.20	.199

En el análisis sobre la relación entre la calidad de sueño medida con el ICSP y las funciones neuropsicológicas no se obtuvieron resultados relacionados estadísticamente. (*ver tabla 10*)

**Tabla 10.**

*Análisis de relación entre la calidad de sueño y funciones neuropsicológicas.*

<b>Función</b>	<b>Prueba utilizada</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Valor de P</b>
<b><u>ATENCIÓN</u></b>			
- Span atencional	<b>Dígitos directos</b>	.376	.102
- Atención selectiva visual	<b>Test de Atención D2</b>		
	* Estímulos Omitidos	.347	.134
	* Total de Aciertos	.174	.463
<b><u>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO</u></b>			
	<b>Test de Atención D2</b>		
	* Total de elementos procesados	.314	.178
	<b>Trail Making Test "A"</b>		
	* Tiempo de ejecución en segundos	.039	.869
<b><u>APRENDIZAJE</u></b>			
- Memoria auditiva reciente	<b>Memoria de palabras</b>		
	* Prom. de estímulos en 3 ensayos	.417	.067
- Recuperación espontánea	* Número de estímulos recordados espontáneamente 20 min. después del aprendizaje	-.026	.912
<b><u>MEMORIA VISUAL</u></b>			
- Visoconstrucción	<b>Figura compleja de Rey</b>		
	* Número de elementos gráficos recuperados, 20 min. después de la copia en lugar, número y forma correcta.	-.026	.914
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>			
- Memoria de trabajo	<b>Dígitos inversos</b>	-.071	.766
	<b>Números y letras</b>	.163	.493
	<b>Torre de Londres</b>		
- Planeación	* Tiempo de inicio	.091	.702
- Solución de problemas	* Movimientos extra	.222	.346
- Flexibilidad cognitiva	<b>Trail Making Test "B"</b>	.069	.772
	<b>Test de los Cinco Dígitos</b>		
	* Tiempo Alternancia – Lectura	-.110	.644
	<b>Clasificación de tarjetas de Wisconsin</b>		
	* Ensayos para completar 6 categorías	.184	.437
- Inhibición	<b>Stroop test</b>		
	* Núm. de palabras en 45 seg. en prueba de interferencia	-.009	.970
	<b>Test de atención D2</b>		
	* Elementos cancelados incorrectamente	.068	.777

	<b>Test de los Cinco Dígitos</b>		
	* Tiempo Elección - Lectura	-.127	.592

En el análisis sobre la relación entre la severidad del trastorno depresivo y las funciones neuropsicológicas no se obtuvieron resultados relacionados estadísticamente. (ver tabla 11)

**Tabla 11.**

*Análisis de relación entre la severidad del trastorno depresivo y funciones neuropsicológicas.*

<b>Función</b>	<b>Prueba utilizada</b>	<b>Coficiente</b>	<b>Valor de P</b>
<b><u>ATENCIÓN</u></b>			
- Span atencional	<b>Dígitos directos</b>	.060	.801
- Atención selectiva visual	<b>Test de Atención D2</b>		
	* Estímulos omitidos	-.026	.912
	* Total de aciertos	-.053	.823
<b><u>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO</u></b>			
	<b>Test de Atención D2</b>		
	* Total de elementos procesados	-.095	.691
	<b>Trail Making Test "A"</b>		
	* Tiempo de ejecución en segundos	.041	.862
<b><u>APRENDIZAJE</u></b>			
- Memoria aduditiva reciente	<b>Memoria de palabras</b>		
	* Promedio de estímulos en 3 ensayos	-.025	.915
- Recuperación espontánea	* Número de estímulos recordados espontáneamente 20 minutos después del aprendizaje	-.221	.350
<b><u>MEMORIA VISUAL</u></b>			
- Visoconstrucción	<b>Figura compleja de Rey</b>		
	* Número de elementos gráficos recuperados 20 min. después de la copia en lugar, número y forma correcta	.206	.383

Los resultados que evidencian mayores relaciones son los vinculados a los cambios en la arquitectura de sueño analizados polisomnográficamente y las funciones cognitivas, para esto se

estudió mediante un coeficiente de correlación de Pearson cada una de las mediciones objetivas y las funciones neuropsicológicas medidas, de tal forma que se encontraron las siguientes correlaciones: El TTS se relacionó con la recuperación de memoria auditiva (P .022).

La segunda variable de la arquitectura de sueño evaluada fue el “número de despertares” relacionándose positivamente con las alteraciones atencionales en la prueba “D2 número de errores por omisión” (P .023). Otra asociación positiva se estableció con la velocidad de procesamiento en la prueba “Trail Making Test-A y B” (P .005 y P .000 respectivamente). Entendiendo lo anterior como una afectación de la vigilancia y discriminación visual relacionada a la fragmentación del sueño. Por otro lado se observaron correlaciones negativas con la memoria visual en la prueba “figura compleja de REY” (P .028) la memoria de trabajo en la tarea “números y letras” (P .016) e interferencia en la prueba STROOP (P .036) y atención selectiva en la prueba D2 (P .030), entendiéndose que a mayor número de despertares, existe un menor rendimiento en dichas funciones cognitivas.

Una correlación que apoya los resultados sobre el número de despertares, fue la registrada, entre el WASO y la atención selectiva visual en la prueba “D2 número de errores por omisión” (P .049).

La última variable de la arquitectura de sueño que mostró una correlación negativa con la memoria visual en la prueba “Figura compleja de REY” fue el porcentaje de sueño en fase N2 (P .010), sugiriendo que a mayor tiempo de sueño en fase N2 la capacidad de memoria disminuye.



**Tabla 12.**

*Análisis de la relación entre los cambios en la arquitectura del sueño y funciones cognitivas.*

<b>Variable de la arquitectura de sueño</b>	<b>Función</b>	<b>Prueba utilizada</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Valor de P</b>
<b><u>TTS</u></b>	<b><u>APRENDIZAJE</u></b> - Recuperación espontánea	<b>Memoria de palabras</b> Número de estímulos recordados espontáneamente 20 minutos después del aprendizaje	.509	.022
<b><u>DESPERTARES</u></b>	<b><u>ATENCIÓN</u></b> Atención selectiva visual	<b>Test de Atención D2</b> * Estímulos Omitidos * Total de Aciertos	.506 -.486	.023 .030
	<b><u>VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO</u></b>	<b>Trail Making Test "A"</b> * Tiempo de ejecución en segundos	.601	.005
	<b><u>MEMORIA VISUAL</u></b>	<b>Figura compleja de Rey</b> Recuperación de elementos en 20 min.	-.492	.028
	<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b> - Memoria de trabajo	<b>Números y letras</b>	-.592	.016
	- Inhibición	<b>Trail Making Test "B"</b> * Tiempo de ejecución en segundos	.896	.000
<b><u>WASO</u></b>	<b><u>ATENCIÓN</u></b> - Atención selectiva visual	<b>Test de Atención D2</b> * Estímulos Omitidos	.446	.049
<b><u>N2</u></b>	<b><u>MEMORIA VISUAL</u></b>	<b>Figura compleja de Rey</b> *Recuperación de elementos en 20 minutos	-.562	.010

**La primera virtud del conocimiento es la capacidad de enfrentarse a lo que no es evidente.**

**Jacques Lacan**

## **DISCUSIÓN**

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo general, analizar la relación entre el funcionamiento neuropsicológico de pacientes con trastorno depresivo mayor e insomnio y el tiempo de sueño MOR". De manera general los resultados encontrados sugieren que el tiempo en fase MOR tiene una correlación con los déficits en habilidades visoconstructivas y de memoria incidental visual en pacientes con depresión mayor e insomnio. Además de haber encontrado una correlación negativa con la duración de la fase N2. Se encontró también que en la muestra analizada las medidas de rendimiento neuropsicológico no se asociaron con la calidad de sueño, sucediendo lo mismo al analizar la relación con la severidad de la depresión. Por lo anterior se sugiere que estas dos variables no son determinantes por si mismas en el funcionamiento cognitivo de la muestra analizada. Sin embargo, algunas de las variables que conforman la arquitectura de sueño (medidas objetivamente) tuvieron múltiples correlaciones las funciones neuropsicológicas. Hay que señalar que la duración de sueño (reportada subjetivamente a través del registro en los diarios de sueño) tampoco se relacionó a un menor tiempo de sueño MOR. Con base en estos hallazgos, es posible observar la gran heterogeneidad de las interrelaciones entre el sueño y la cognición por lo que disecar la participación de cada variable constituye un enorme esfuerzo.

### **Sueño MOR y cognición**

Como se mencionó, la evidencia obtenida en el análisis estadístico sugiere que la habilidad visoconstructiva y la memoria incidental visual evaluadas mediante la "figura de compleja de REY" se correlacionaron positivamente con la duración del sueño MOR. Entendiendo que a mayor tiempo en esta fase, tales funciones presentarán un mejor rendimiento. Cabe señalar que como la mayoría de pruebas neuropsicológicas la determinación del rendimiento en dicha prueba es multifactorial y refleja la contribución integrada de varias funciones cognitivas. Diariamente estamos expuestos a

una gran cantidad de información verbal y no verbal que recordamos incidental o deliberadamente. El proceso de aprendizaje dividido típicamente en tres subprocesos (codificación, consolidación y recuperación) implica “recordar” o consolidar, lo que es aprendido Lezak, (2004). Sin embargo, algunos aprendizajes implican un esfuerzo consciente y otros no. “Aprendizaje Incidental es aquel que supone la consolidación de cierta información sin esfuerzo consciente” (idem), por lo tanto conocer la naturaleza de los déficits de memoria incidental, puede ser útil en la planificación de intervenciones para el tratamiento de los pacientes con insomnio como los de la presente investigación.

Si bien es cierto que los principales vínculos entre el sueño MOR y la memoria se centran en el recuerdo de contenido emocional (Phelps 2006, Hu et al. 2006), estos datos aportan evidencia sobre una subdivisión de la memoria declarativa, como lo descrito por Walker (2009). El no haber observado otras correlaciones con las demás funciones cognitivas es convergente con la especificidad de las investigaciones que asocian el sueño MOR únicamente a la memoria. Una posible explicación es que la elevada excitación fisiológica relacionada al insomnio puede extenderse a las horas del día, de tal forma que ayude a mantener el rendimiento (a pesar de la pérdida de sueño u otras consecuencias del trastorno) y simultáneamente resulte en fatiga, disforia y problemas de memoria como lo proponen Orff *et al.* (2007).

En nuestra muestra no se observó relación entre el insomnio de duración corta de sueño (<6 horas) y el tiempo de sueño MOR. Una de las posibles hipótesis de esta relación es la descrita por Riemann *et al.* (2012), en la que a causa del hiperalertamiento el sueño MOR disminuye y se caracteriza por un continuo estado de inestabilidad y despertares que alteran la arquitectura de sueño. Sin embargo, en nuestra muestra no se evidenció este fenómeno, quizá por sólo haber estudiado a 10 pacientes con esta condición.

### **Calidad de sueño**

Al realizar un análisis entre la calidad de sueño medida con el ICSP y las funciones neuropsicológicas, no se encontró ninguna relación estadística, lo que corresponde a lo descrito por Tworoger *et al.* (2006) ya que como ellos señalan la relación entre estas dos variables cobra relevancia después de varios años de padecer una mala calidad de sueño y la media de tiempo con insomnio de nuestra muestra fue 18 meses, lo que probablemente debilita el efecto de asociación de las variables.

### **Severidad de la depresión**

La severidad de la depresión fue otra de las variables que se analizó como una posible causa de las variaciones cognitivas y tampoco se encontró relación entre estas variables. Al explicar la ausencia de asociación entre calidad de sueño y severidad de la depresión concluimos que a diferencia de Sutter *et al.* (2012) en nuestra muestra no se observó que la calidad del sueño se relacionara selectivamente con el funcionamiento ejecutivo, razonamiento, fluidez semántica y alternancia atencional, y tampoco con aquellos participantes que informaron niveles más altos de depresión como en su muestra.

### **Arquitectura de sueño**

Las últimas variables analizadas son las implicadas en la macroarquitectura del sueño en las que emergieron las relaciones más importantes de la presente investigación. La primera variable mostró al TTS relacionado con una menor capacidad de recuperación de memoria auditiva ( $P = .022$ ), una de las alteraciones más conocidas es el déficit de memoria referida con el insomnio crónico, esto se presenta aún en periodos de restricción de sueño menores a 48 horas o relacionado a diversas manipulaciones experimentales o seguimientos clínicos, por lo que este déficit podría también ser considerado un síntoma cognitivo del insomnio (Lockley *et al.* 2004; Fortier *et al.*, 2011).

La estabilidad del sueño asociada al “número de despertares” se relacionó con alteraciones atencionales y fallas en la capacidad selectiva de estímulos en la prueba “D2 (P .023) lo que concuerda con déficits observados en otros trabajos de insomnio como lo señalado por Krause *et al.*, (2017). Quizá uno de los problemas que más se ha documentado y se reporta continuamente como queja de pacientes con insomnio es el “enlentecimiento” o disminución en la velocidad de procesamiento, en la presente investigación se comprobó como la fragmentación de sueño se vincularon a una peor ejecución en la prueba “Trail Making Test-A y B” (P .005 y P .000 respectivamente). Entendiendo lo anterior como una afectación de la vigilancia y discriminación visual como lo relacionado a lo reportado por Vgontzas *et al.*, 2013 asociado al hiperalertamiento fisiológico o a lo reportado por Lim y Dingess (2010) y Kronholm *et al.* (2009) en lo múltiples dominios cognitivos alterados en el insomnio. Otros déficits cognitivos asociados se observaron en tareas de memoria visual (P .028), memoria de trabajo (P .016) y funcionamiento ejecutivo especialmente en el control inhibitorio (P .036) y atención selectiva en la prueba D2 (P .030), entendiéndose que a mayor número de despertares, existe un menor rendimiento en dichas funciones cognitivas, concordando con la investigaciones de Alpin *et al.*, 2000; Fortier *et al.*, 2011; Riedel & Lichstein, 2000 que describen dificultades con la atención, memoria y concentración.

Una correlación que apoya estos resultados es la encontrada entre el WASO y la atención selectiva visual en la prueba “D2 número de errores por omisión” (P .049) que aporta evidencia, en la que se observa a la “atención” como función y sus componentes tales como el “control ejecutivo” y la red de atención posterior como procesos cognitivos más lábiles en las alteraciones por insomnio.

Por último la memoria incidental visual en la prueba “Figura compleja de REY” se relacionó positivamente con el porcentaje de sueño en fase N2 (P .010), este hallazgo aporta evidencia y se relaciona a lo descrito por Klinzing *et al.*, (2019) concordando en la importancia del sueño en fase N2 para mantener un adecuado recuerdo, sugiriendo que a mayor tiempo de sueño en fase N2 la capacidad de memoria mejora.

## LIMITACIONES Y FUTURAS INVESTIGACIONES

Durante la presente investigación la selección de la muestra fue una de las tareas más complicadas, ya que si bien es cierto que se llevó a cabo en un centro de referencia nacional, hay que señalar que la mayoría de los pacientes con depresión acudían a la clínica de sueño contando con el manejo farmacológico de su padecimiento, por lo que se excluían para el estudio.

Otra limitación se relaciona a la accesibilidad de los pacientes para acudir dos noches seguidas a la realización de registro polisomnográfico, sin remuneración, debido a que todos los pacientes evaluados, lo hicieron por convencimiento sin otro interés particular.

Una limitación metodológica, puede relacionarse a la selección de las pruebas neuropsicológicas, ya que si bien todas se encontraban validadas y normalizadas en México, se sabe que no siempre brindan datos ecológicos que permitan tener la certeza de que los hallazgos en su ejecución se correlacionen con el funcionamiento en la vida diaria.

A manera de recomendación es necesario aumentar el tamaño de la muestra para futuros estudios, debido a que por el número de participantes estudiado en la presente investigación es posible que muchos datos estadísticos no alcanzaran significancia.

Otro aspecto a considerar para las siguientes investigaciones sería realizar una clasificación de duración del sueño con base a criterios objetivos (PSG) y no subjetivos como los obtenidos en los diarios de sueño.

Para finalizar, considero que las siguientes investigaciones presten mayor atención a las variables de la microarquitectura del sueño y su relación con el funcionamiento cognitivo, porque seguramente en esas variables recaen relaciones que puedan no estar develadas en este momento.

## CONCLUSIÓN

Las implicaciones del sueño MOR en el funcionamiento cognitivo son un campo de estudio en las neurociencias en el que aportaciones como las del presente trabajo brindan evidencia para conocer las interrelaciones incluso con la psicopatología o la caracterización sintomática de los diferentes tipos de insomnio. Mediante nuestros datos nos es posible sugerir como el sueño mor puede ser un periodo del dormir estable a pesar del tipo de insomnio o duración de sueño que se tenga, además que sus modificaciones parecen no generar un impacto excesivo en el funcionamiento cotidiano.

Respecto del hiperalertamiento, se observó en nuestra muestra, que no necesariamente tendrá un impacto en la fase MOR y por consiguiente no se ajusta con las teorías propuestas bajo este modelo fisiopatológico del insomnio.

Algunas variables que simple vista podrían relacionarse a un perjuicio cognitivo, como la calidad de sueño y la severidad de la depresión, en nuestra muestra no evidenciaron tal impacto, una posible explicación es una homogeneidad de estas variables en la muestra que impide conocer el comportamiento de estas variables si tuvieran valores heterogéneos.

Tal parece que los datos más valiosos se encuentran en el análisis de la arquitectura de sueño ya que a través de la medición objetiva que se realizó en la PSG se documentó que la duración de sueño es un factor predominante que contribuye a la alteración de las funciones cognitivas. La atención y sus componentes, la memoria y las funciones ejecutivas se relacionan a la inestabilidad y fragmentación del sueño.

Las alteraciones cognitivas podrían constituir nuevos síntomas a tener en cuenta tanto en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de pacientes con trastorno por insomnio y sus comorbilidades.

## REFERENCIAS

- Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K., y de Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450(7168), 420–424. <https://doi.org/10.1038/nature06310>
- Alapin, I., Fichten, C. S., Libman, E., Creti, L., Bailes, S., y Wright, J. (2000). How is good and poor sleep in older adults and college students related to daytime sleepiness, fatigue, and ability to concentrate?. *Journal of psychosomatic research*, 49(5), 381–390. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00194-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00194-x)
- American Academy of Sleep Medicine (2005) *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. (2.ª ed.) American Academy of Sleep Medicine.
- American Academy of Sleep Medicine (2014) *The International Classification of Sleep Disorders*. (3.ª ed.) American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM - IV* (4.ª ed.) American Psychiatric Publishing, Inc.
- American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM - IV* (4.ª ed.) American Psychiatric Publishing, Inc.
- Anaclet, C., Ferrari, L., Arrigoni, E., Bass, C. E., Saper, C. B., Lu, J., y Fuller, P. M. (2014). The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nature neuroscience*, 17(9), 1217–1224. <https://doi.org/10.1038/nn.3789>



Arnulf, I., Leu, S., y Oudiette, D. (2008). Abnormal sleep and sleepiness in Parkinson's disease.

*Current opinion in neurology*, 21(4), 472–477.

<https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e328305044d>

Aréchiga, H. (2003) Sustrato neural de los ritmos biológicos. *Rev Neurol.*, 36(01), 49-60

<https://doi.org/10.33588/rn.3601.2002585>

Aston-Jones, G., y Bloom, F. E. (1981). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 1(8), 876–886.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.01-08-00876.1981>

Aston-Jones, G. (2004) *The locus coeruleus, A5 and A7 noradrenergic cell groups*. (1.ª ed.) Elsevier Academic Press.

Ballesio, A., Aquino, M., Kyle, S. D., Ferlazzo, F., y Lombardo, C. (2019). Executive Functions in Insomnia Disorder: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Frontiers in psychology*, 10, 101. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00101>

Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B., Spiegelhalter, K., Nissen, C., Voderholzer, U., Lombardo, C., y Riemann, D. (2011). Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders*, 135(1-3), 10–19.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.011>

Bastien, C. H., Fortier-Brochu, E., Rioux, I., LeBlanc, M., Daley, M., y Morin, C. M. (2003). Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia. Relationship between objective and subjective measures. *Journal of psychosomatic research*, 54(1), 39–49.

[https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00544-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00544-5)

Bastien, C. H., Vallières, A., y Morin, C. M. (2001). Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep medicine*, 2(4), 297–307.

[https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(00\)00065-4](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4)

Beaulieu-Bonneau, S., LeBlanc, M., Mérette, C., Dauvilliers, Y., y Morin, C. M. (2007). Family history of insomnia in a population-based sample. *Sleep*, 30(12), 1739–1745.

<https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1739>

Berridge, C. W., y España, R. A. (2000). Synergistic sedative effects of noradrenergic alpha(1)- and beta-receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices.

*Neuroscience*, 99(3), 495–505. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00215-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00215-3)

Berridge, C. W., Isaac, S. O., y España, R. A. (2003). Additive wake-promoting actions of medial basal forebrain noradrenergic alpha1- and beta-receptor stimulation. *Behavioral neuroscience*,

117(2), 350–359. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.2.350>

Blackwell, T., Yaffe, K., Ancoli-Israel, S., Redline, S., Ensrud, K. E., Stefanick, M. L., Laffan, A., Stone,

K. L., y Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group (2011). Association of sleep

characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*,

34(10), 1347–1356. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1276>

Boucetta, S., y Jones, B. E. (2009). Activity profiles of cholinergic and intermingled GABAergic and putative glutamatergic neurons in the pontomesencephalic tegmentum of urethane-anesthetized rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(14), 4664–4674. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5502-08.2009>

Boulos M, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray B. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; published online April 18. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30057-8)

Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesenten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., Selbie, S., Belenky, G., y Herscovitch, P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H2(15)O PET study. *Brain : a journal of neurology*, 120 ( Pt 7), 1173–1197. <https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1173>

Breslau, N., Roth, T., Rosenthal, L., y Andreski, P. (1996). Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biological psychiatry*, 39(6), 411–418. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00188-3](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00188-3)

Brickenkamp, R. (2002) *D2, Test de atención* (adaptación española por Seisdedos, N.) (4.ª ed. rev.) TEA Ediciones.

Brummett, B. H., Krystal, A. D., Siegler, I. C., Kuhn, C., Surwit, R. S., Züchner, S., Ashley-Koch, A., Barefoot, J. C., y Williams, R. B. (2007). Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. *Psychosomatic medicine*, 69(5), 396–401. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31806d040b>

Buela-Casal, G., y Sierra, J. (1994) *Los trastornos del sueño: evaluación, tratamiento y prevención en la infancia y la adolescencia*. (1.ª ed.) Pirámide.

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., y Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

Buzsáki G. (1996). The hippocampo-neocortical dialogue. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 6(2), 81–92. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.2.81>

Byers, M. G., Allison, K. M., Wendel, C. S., y Lee, J. K. (2010). Prazosin versus quetiapine for nighttime posttraumatic stress disorder symptoms in veterans: an assessment of long-term comparative effectiveness and safety. *Journal of clinical psychopharmacology*, 30(3), 225–229. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dac52f>

Cappuccio, F. P., D'Elia, L., Strazzullo, P., y Miller, M. A. (2010). Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 33(5), 585–592. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.5.585>

Chóliz-Montañes. M. (1994) Emoción, activación y trastornos del sueño. *Anales de Psicología*, 10(2), 217-229.

Cortés, J., Galindo, G., y Villa, J. (1996). La figura compleja de Rey: propiedades psicométricas. *Salud Mental*, 19(3), 42-48.

Crochet, S., y Sakai, K. (1999). Effects of microdialysis application of monoamines on the EEG and behavioural states in the cat mesopontine tegmentum. *The European journal of neuroscience*, 11(10), 3738–3752. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00760.x>

Delgado-Quiñones, E.G. y Hernández-Vega, R.M. (2015). Prevalencia de insomnio subjetivo y comorbilidades en pacientes de 30 a 64 años. *Rev Med MD*, 6(4), 273-279.

de Lecea, L., Kilduff, T. S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P. E., Danielson, P. E., Fukuhara, C., Battenberg, E. L., Gautvik, V. T., Bartlett, F. S., 2nd, Frankel, W. N., van den Pol, A. N., Bloom, F. E., Gautvik, K. M., y Sutcliffe, J. G. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(1), 322–327. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.1.322>

De Sarro, G. B., Ascioti, C., Froio, F., Libri, V., y Nisticò, G. (1987). Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. *British journal of pharmacology*, 90(4), 675–685. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1987.tb11220.x>

Edinger, J. D., Wyatt, J. K., Stepanski, E. J., Olsen, M. K., Stechuchak, K. M., Carney, C. E., Chiang, A., Crisostomo, M. I., Lineberger, M. D., Means, M. K., Radtke, R. A., Wohlgemuth, W. K., y Krystal, A. D. (2011). Testing the reliability and validity of DSM-IV-TR and ICSD-2 insomnia diagnoses. Results of a multitrait-multimethod analysis. *Archives of general psychiatry*, 68(10), 992–1002. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.64>

España, R. A., y Scammell, T. E. (2004). Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*, 27(4), 811–820.

España, R. A., y Scammell, T. E. (2011). Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep*, 34(7), 845–858. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1112>

España, R.A., Vlasaty, J., McCormack, S.L., Llewellyn-Smith, I.J., y Scammell, T.E. (2005) Aminergic inputs to the hypocretin/orexin neurons. Society for Neuroscience Meeting, Washington, DC.

Faubel, R., López-García, E., Guallar-Castillon, P., Graciani, A., Banegas, J.R., y Rodríguez-Artalego, F., (2009) Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 427-435.

Feige, B., Al-Shajlawi, A., Nissen, C., Voderholzer, U., Hornyak, M., Spiegelhalder, K., Kloepfer, C., Perlis, M., y Riemann, D. (2008) Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. *Journal Sleep Research*, 17(2), 180-190 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00651.x>

Fernandez-Mendoza, J., Calhoun, S., Bixler, E. O., Pejovic, S., Karataraki, M., Liao, D., Vela-Bueno, A., Ramos-Platon, M. J., Sauder, K. A., y Vgontzas, A. N. (2010). Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. *Sleep*, 33(4), 459–465. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.4.459>

Fernando, L., Bobes, J., Gibert, M., Soto, M., y Soto, O. (1998). *Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en español*. Instituto IAP.

Ferrie, J. E., Shipley, M. J., Akbaraly, T. N., Marmot, M. G., Kivimäki, M., y Singh-Manoux, A. (2011). Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II Study. *Sleep*, 34(5), 565–573. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.565>

Ford, D. E., y Kamerow, D. B. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?. *JAMA*, 262(11), 1479–1484. <https://doi.org/10.1001/jama.262.11.1479>

Foley, D. J., Monjan, A., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., y Blazer, D. G. (1999). Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep*, 22 Suppl 2, S366–S372.

Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., y Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 83–94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.03.008>

Gais, S., y Born, J. (2004). Low acetylcholine during slow-wave sleep is critical for declarative memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(7), 2140–2144. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305404101>

Gais, S., Rasch, B., Dahmen, J.C., Sara, S., y Born, J. (2011). The memory function of noradrenergic activity in Non-REM sleep. *J. Cogn. Neurosci.*, 23(9), 2582-2592.

Gamaldo, A. A., Allaire, J. C., y Whitfield, K. E. (2010). Exploring the within-person coupling of sleep and cognition in older African Americans. *Psychology and aging*, 25(4), 851–857. <https://doi.org/10.1037/a0021378>

- Gass, N., Ollila, H. M., Utge, S., Partonen, T., Kronholm, E., Pirkola, S., Suhonen, J., Silander, K., Porkka-Heiskanen, T., y Paunio, T. (2010). Contribution of adenosine related genes to the risk of depression with disturbed sleep. *Journal of affective disorders*, 126(1-2), 134–139.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.009>
- Gehrman, P.R., Byrne, E., Gillespie, N., y Martin, N.G. (2011) Genetics of insomnia. *Sleep Medicine Clinics*, 6. 191-202.
- Gerashchenko, D., Wisor, J. P., Burns, D., Reh, R. K., Shiromani, P. J., Sakurai, T., de la Iglesia, H. O., y Kilduff, T. S. (2008). Identification of a population of sleep-active cerebral cortex neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(29), 10227–10232. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803125105>
- Gili, M., Lopez-Navarro, E., Homar, C., Castro, A., García-Toro, M., Llobera, J., y Roca, M. (2014). Psychometric properties of Spanish version of QIDS-SR16 in depressive patients. *Actas espanolas de psiquiatria*, 42(6), 292–299.
- Gislason, T., y Almqvist, M., (1987). Somatic diseases and sleep complaints: an epidemiological study of 3201 Swedish men. *Acta Med Scand*, 221. 475-481.
- Gompf, H. S., Mathai, C., Fuller, P. M., Wood, D. A., Pedersen, N. P., Saper, C. B., y Lu, J. (2010). Locus ceruleus and anterior cingulate cortex sustain wakefulness in a novel environment. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(43), 14543–14551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3037-10.2010>



- Jiménez-Genchi, A., y Grupo de Estudio Sueños de México. (2013). Características clínicas y diagnósticos de insomnio de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, en la práctica médica privada mexicana. *Rev Mex Neuroci*, 14(4), 183-190.
- Harvey, A. (2000) Pre-sleep cognitive activity: A comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *British Journal of Clinical Psychology*, 39, 275-286.
- Harvey A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour research and therapy*, 40(8), 869–893. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(01\)00061-4](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00061-4)
- Harvey, A. (2004). Unwanted intrusive thought in insomnia. In D. A. Clark (Ed.), *The nature and treatment of unwanted intrusive thoughts in clinical disorders*. Guilford Press.
- Hasselmo M. E. (1999). Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in cognitive sciences*, 3(9), 351–359. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(99\)01365-0](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(99)01365-0)
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., y Curtiss, G. (2001) *Manual de la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin*. (2.ª ed.) TEA Ediciones.
- Hetta, J., Broman, J. E., y Mallon, L. (1999). Evaluation of severe insomnia in the general population--implications for the management of insomnia: insomnia, quality of life and healthcare consumption in Sweden. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 13(4 Suppl 1), S35–S36. <https://doi.org/10.1177/026988119901304510>

Holanda, F., Júnior, y de Almondes, K. M. (2016). Sleep and executive functions in older adults: A systematic review. *Dementia & neuropsychologia*, 10(3), 185–197.

<https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003004>

Hu, P., Stylos-Allan, M., y Walker, M. P. (2006). Sleep facilitates consolidation of emotional declarative memory. *Psychological science*, 17(10), 891–898. [https://doi.org/10.1111/j.1467-](https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01799.x)

[9280.2006.01799.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2006.01799.x)

Huguenard, J. R., y McCormick, D. A. (2007). Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends in neurosciences*, 30(7), 350–356.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.05.007>

Hunsley, M. S., y Palmiter, R. D. (2003). Norepinephrine-deficient mice exhibit normal sleep-wake states but have shorter sleep latency after mild stress and low doses of amphetamine. *Sleep*, 26(5), 521–526.

Johns M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>

Kandel, E., Schwartz, J.H., y Jessell, T. (1996) *Neurociencia y Conducta* (1.ª ed.) Pearson Educación.

Kahn-Greene, E. T., Killgore, D. B., Kamimori, G. H., Balkin, T. J., y Killgore, W. D. (2007). The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults. *Sleep medicine*, 8(3),

215–221. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.08.007>

Khassawneh, B. Y., Bathgate, C. J., Tsai, S. C., y Edinger, J. D. (2018). Neurocognitive performance in insomnia disorder: The impact of hyperarousal and short sleep duration. *Journal of sleep research*, 27(6), e12747. <https://doi.org/10.1111/jsr.12747>

Klink, M., y Quan, S. F. (1987). Prevalence of reported sleep disturbances in a general adult population and their relationship to obstructive airways diseases. *Chest*, 91(4), 540–546. <https://doi.org/10.1378/chest.91.4.540>

Klinzing, J. G., Niethard, N., y Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature neuroscience*, 22(10), 1598–1610. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0467-3>

Krause, A. J., Simon, E. B., Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A. N., y Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(7), 404–418. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>

Kronholm, E., Sallinen, M., Suutama, T., Sulkava, R., Era, P., y Partonen, T. (2009). Self-reported sleep duration and cognitive functioning in the general population. *Journal of sleep research*, 18(4), 436–446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2009.00765.x>

Kryger, M., Roth, T., y Dement, W. (2011). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (5.ª ed.) Saunders/Elsevier.

Krystal, A. D., Durrence, H. H., Scharf, M., Jochelson, P., Rogowski, R., Ludington, E., y Roth, T. (2010). Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep*, 33(11), 1553–1561. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.11.1553>

Léger, D., y Bayon, V. (2010). Societal costs of insomnia. *Sleep medicine reviews*, 14(6), 379–389.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.01.003>

Leger, D., Guilleminault, C., Dreyfus, J. P., Delahaye, C., y Paillard, M. (2000). Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. *Journal of sleep research*, 9(1), 35–42.

<https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00178.x>

Lythe, K. E., Williams, S. C., Anderson, C., Libri, V., y Mehta, M. A. (2012). Frontal and parietal activity after sleep deprivation is dependent on task difficulty and can be predicted by the fMRI response after normal sleep. *Behavioural brain research*, 233(1), 62–70.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.04.050>

Lim, J., y Dinges, D. F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological bulletin*, 136(3), 375–389. <https://doi.org/10.1037/a0018883>

Lin, J. S., Sergeeva, O. A., y Haas, H. L. (2011). Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 336(1), 17–23.

<https://doi.org/10.1124/jpet.110.170134>

Lin, J. S., Dauvilliers, Y., Arnulf, I., Bastuji, H., Anaclet, C., Parmentier, R., Kocher, L., Yanagisawa, M., Lehert, P., Ligneau, X., Perrin, D., Robert, P., Roux, M., Lecomte, J. M., y Schwartz, J. C. (2008). An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiology of disease*, 30(1), 74–83.

<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2007.12.003>

Lindsley, D.B., Bowden, J.W. y Magoun, H.W. (1949). Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1, 475-486.

Livingstone, M. S., y Hubel, D. H. (1981). Effects of sleep and arousal on the processing of visual information in the cat. *Nature*, 291(5816), 554–561. <https://doi.org/10.1038/291554a0>

Lockley, S. W., Cronin, J. W., Evans, E. E., Cade, B. E., Lee, C. J., Landrigan, C. P., Rothschild, J. M., Katz, J. T., Lilly, C. M., Stone, P. H., Aeschbach, D., Czeisler, C. A., y Harvard Work Hours, Health and Safety Group (2004). Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *The New England journal of medicine*, 351(18), 1829–1837.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa041404>

Lu, J., Greco, M. A., Shiromani, P., y Saper, C. B. (2000). Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(10), 3830–3842. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-10-03830.2000>

McGaugh J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual review of neuroscience*, 27, 1–28.

<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>

Mignot E. (2008). Why we sleep: the temporal organization of recovery. *PLoS biology*, 6(4), e106.

<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060106>

Miller, M. A., Wright, H., Hough, J., y Cappuccio, F. P. (2014). Sleep and Cognition. In C. Idzikowski (Ed.), *Sleep and its Disorders Affect Society* InTech. <https://doi.org/10.5772/58735>

Möller, M., Yeshenko, O., Marshall, L., Sara, S. J., y Born, J. (2006). Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *Journal of neurophysiology*, 96(1), 62–70.

<https://doi.org/10.1152/jn.00014.2006>

Moore-Ede, M.C., Sulzman, F.M., y Fuller, C.A. (1985). The clocks that time us. *Experimental Physiology*, 70(3), 472. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1985.sp002934>

Morin, C.(1993) Insomnia: Psychological assessment and management. *Stress and health*, 10(1), 69-70. <https://doi.org/10.1002/smi.2460100113>

Morin, C. (1994) Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep: preliminary scale development and description. *Behav. Ther.*, 17, 163-164.

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

Moruzzi, G., y Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1(4), 455–473.

National Institutes of Health (2005). National Institutes of Health State of the Science Conference statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults, June 13-15, 2005. *Sleep*, 28(9), 1049–1057. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.9.1049>

Nebes, R. D., Buysse, D. J., Halligan, E. M., Houck, P. R., y Monk, T. H. (2009). Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults. *The journals of*

*gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 64(2), 180–187.

<https://doi.org/10.1093/geronb/gbn037>

Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R. L., y Walker, M. P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 19(5), 1158–1166. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn155>

Nishino, S., Ripley, B., Overeem, S., Lammers, G. J., y Mignot, E. (2000). Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet (London, England)*, 355(9197), 39–40.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05582-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05582-8)

Nollet, M., Wisden, W., y Franks, N. P. (2020). Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship. *Interface focus*, 10(3), 20190092. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2019.0092>

Nowell, P., Buysse, D., Reynolds, C., Hauri, P., Roth, T., y Stepanski, E. (1997). Clinical factors contributing to the differential diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Psychiatry*, 154, 1412-1416.

Nykamp, K., Rosenthal, L., Folkerts, M., Roehrs, T., Guido, P., y Roth, T. (1998). The effects of REM sleep deprivation on the level of sleepiness/alertness. *Sleep*, 21(6), 609–614.

<https://doi.org/10.1093/sleep/21.6.609>

Ohayon M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep medicine reviews*, 6(2), 97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>

- Ohayon, M. M., y Lemoine, P. (2004). Sommeil et principaux indicateurs d'insomnie dans la population générale française [Sleep and insomnia markers in the general population]. *L'Encephale*, 30(2), 135–140. [https://doi.org/10.1016/s0013-7006\(04\)95423-1](https://doi.org/10.1016/s0013-7006(04)95423-1)
- Ohayon, M. M., y Roth, T. (2003). Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of psychiatric research*, 37(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(02\)00052-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(02)00052-3)
- Ohayon, M. M., Shapiro, C. M., y Kennedy, S. H. (2000). Differentiating DSM-IV anxiety and depressive disorders in the general population: comorbidity and treatment consequences. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 45(2), 166–172. <https://doi.org/10.1177/070674370004500207>
- Ohayon, M. M., Caulet, M., y Guilleminault, C. (1997). How a general population perceives its sleep and how this relates to the complaint of insomnia. *Sleep*, 20(9), 715–723. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.715>
- Ohayon M. M. (1997). Prevalence of DSM-IV diagnostic criteria of insomnia: distinguishing insomnia related to mental disorders from sleep disorders. *Journal of psychiatric research*, 31(3), 333–346. [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(97\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(97)00002-2)
- Ongini, E., Bonizzoni, E., Ferri, N., Milani, S., y Trampus, M. (1993). Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor antagonist antipsychotics on sleep-wake patterns in the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 266(2), 726–731.



- Orff, H. J., Drummond, S. P., Nowakowski, S., y Perils, M. L. (2007). Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. *Sleep*, 30(9), 1205–1211. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.9.1205>
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, M.E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A., y Pineda, D. (2003). *NEUROPSI, atención y memoria. 6 a 85 años*. (1.ª ed.) Manual Moderno.
- Partinen, M., y Hublin, C. (2005) Epidemiology of Sleep Disorders. En Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (Eds.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. (págs. 345- 359) Saunders/Elsevier.
- Payne, J. (2011) Learning, Memory, and Sleep in Humans. *Sleep Medicine Clinics*, 6(1), 15-30  
<https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.12.005>
- Pearson, N. J., Johnson, L. L., y Nahin, R. L. (2006). Insomnia, trouble sleeping, and complementary and alternative medicine: Analysis of the 2002 national health interview survey data. *Archives of internal medicine*, 166(16), 1775–1782. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1775>
- Peña-Casanova, J. (1990) *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica - Test Barcelona*. Manual (1.ª ed.) Masson.
- Phelps, E. A. (2006). *Emotion, Learning, and the Brain: From Classical Conditioning to Cultural Bias*. In P. B. Baltes, P. A. Reuter-Lorenz, & F. Rösler (Eds.), *Lifespan development and the brain: The perspective of biocultural co-constructivism* (p. 200–216). Cambridge University Press.  
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511499722.011>

Portas, C.M., Bjorvatin, B., Fagerland, S. Grønli, J., Mundal, V., Sørensen, E., y Ursin, R., (1998) On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal raphe nucleus and frontal cortex over the sleep/wake cycle in the freely moving rat. *Neuroscience*, 83(3), 807-814.

[http://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00438-7](http://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00438-7).

Ramos-Jiménez, J., Garduño-Torres, B., y Arias-Montaño, J. (2009) Histamina y comunicación intercelular: 99 años de historia. *Rev Biomed*, 20(2), 100-126.

Riedel, B. W., y Lichstein, K. L. (2000). Insomnia and daytime functioning. *Sleep medicine reviews*, 4(3), 277–298. <https://doi.org/10.1053/smr.1999.0074>

Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B., Voderholzer, U., Berger, M., Perlis, M., y Nissen, C. (2010). The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep medicine reviews*, 14(1), 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.04.002>

Riemann, D., Spiegelhalder, K., Nissen, C., Hirscher, V., Baglioni, C., & Feige, B. (2012). REM sleep instability--a new pathway for insomnia?. *Pharmacopsychiatry*, 45(5), 167–176. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299721>

Rodríguez-Bores, L., Saracco-Álvarez, R., Escamilla-Orozco, R., y Orellana, A., (2014) Validez de la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) para determinar deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia. *Salud Mental*, 37(6), 517-522.

Roenneberg, T., y Merrow, M. (2016). The Circadian Clock and Human Health. *Current biology : CB*, 26(10), R432–R443. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>

Roth, T., y Roehrs, T. (2003). Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clinical cornerstone*, 5(3), 5–15. [https://doi.org/10.1016/s1098-3597\(03\)90031-7](https://doi.org/10.1016/s1098-3597(03)90031-7)

Saavedra, J., Zúñiga, L., Navia, C. y Vásquez, J. (2013) Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. *Morfología*, 5(3), 16-35.

Saint Martin, M., Sforza, E., Barthélémy, J. C., Thomas-Anterion, C., y Roche, F. (2012). Does subjective sleep affect cognitive function in healthy elderly subjects? The Proof cohort. *Sleep medicine*, 13(9), 1146–1152. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.021>

Sakurai, T., Amemiya, A., Ishii, M., Matsuzaki, I., Chemelli, R. M., Tanaka, H., Williams, S. C., Richardson, J. A., Kozlowski, G. P., Wilson, S., Arch, J. R., Buckingham, R. E., Haynes, A. C., Carr, S. A., Annan, R. S., McNulty, D. E., Liu, W. S., Terrett, J. A., Elshourbagy, N. A., Bergsma, D. J., ... Yanagisawa, M. (1998). Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 92(4), 573–585. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80949-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80949-6)

Sampieri, R., Fernández, C. y Baptista, M., (2010) *Metodología de la Investigación* (5.ª ed.) McGraw-Hill.

Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., y Scammell, T. E. (2010). Sleep state switching. *Neuron*, 68(6), 1023–1042. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.032>

Sara S. J. (2009). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(3), 211–223. <https://doi.org/10.1038/nrn2573>

Sarrais, F., y Manglano, P. (2007) El insomnio. *Anales Sist Sanit Navarra*, 30(1), 121-134.

Sasaki, K., Suzuki, M., Mieda, M., Tsujino, N., Roth, B., y Sakurai, T. (2011). Pharmacogenetic modulation of orexin neurons alters sleep/wakefulness states in mice. *PloS one*, 6(5), e20360.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020360>

Scammell, T. E., Arrigoni, E., y Lipton, J. O. (2017). Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron*, 93(4), 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>

Schmitt, K. C., y Reith, M. E. (2010). Regulation of the dopamine transporter: aspects relevant to psychostimulant drugs of abuse. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1187, 316–340.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05148.x>

Schwartz, S., McDowell Anderson, W., Cole, S. R., Cornoni-Huntley, J., Hays, J. C., y Blazer, D. (1999). Insomnia and heart disease: a review of epidemiologic studies. *Journal of psychosomatic research*, 47(4), 313–333. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00029-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00029-x)

Sedó, M. (2007) *Test de los Cinco Dígitos*. (1.ª ed.) TEA Ediciones.

Serretti, A., Benedetti, F., Mandelli, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., y Smeraldi, E. (2003). Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 121B(1), 35–38.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20053>

Shallice T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 298(1089), 199–209.

<https://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>

Shekleton JA, Rogers NL, y Rajaratnam SM. Searching for the daytime impairments of primary insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):47-60. doi:10.1016/j.smr.2009.06.001

Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F., y Saper, C. B. (1998). Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(12), 4705–4721. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-12-04705.1998>

Shiromani, P. J., y Peever, J. H. (2017). New Neuroscience Tools That Are Identifying the Sleep-Wake Circuit. *Sleep*, 40(4), zsx032. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx032>

Sutter, C., Zöllig, J., Allemand, M., y Martin, M. (2012). Sleep quality and cognitive function in healthy old age: the moderating role of subclinical depression. *Neuropsychology*, 26(6), 768–775. <https://doi.org/10.1037/a0030033>

Szymusiak, R., Alam, N., Steininger, T. L., y McGinty, D. (1998). Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain research*, 803(1-2), 178–188. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00631-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00631-3)

Tang, N. K., y Harvey, A. G. (2004). Correcting distorted perception of sleep in insomnia: a novel behavioural experiment?. *Behaviour research and therapy*, 42(1), 27–39.

[https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(03\)00068-8](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(03)00068-8)

Téllez-López, A., Guerrero-Sánchez, M.E., Gutiérrez Torres, F., Niño-Ramírez, P., y Silva-Olivares, M.V. (1995). Hábitos y trastornos del dormir en residentes del área metropolitana de Monterrey. *Salud Mental*, 18(1), 14-22.

Torre-Bouscoulet, L. T., Vázquez-García, J. C., Muiño, A., Márquez, M., López, M. V., de Oca, M. M., Talamo, C., Valdivia, G., Pertuze, J., Menezes, A. M., Pérez-Padilla, R., y PLATINO Group (2008). Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(6), 579–585.

TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., y Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer disease and associated disorders*, 20(1), 41–48.

<https://doi.org/10.1097/01.wad.0000201850.52707.80>

Utge, S. J., Soronen, P., Loukola, A., Kronholm, E., Ollila, H. M., Pirkola, S., Porkka-Heiskanen, T., Partonen, T., y Paunio, T. (2010). Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of TIMELESS with depression and sleep disturbance. *PloS one*, 5(2), e9259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009259>

Van Dongen, H. P., Maislin, G., Mullington, J. M., y Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26(2), 117–126.

<https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>

- Vázquez-Palacios, G., Hernández-González, M., Guevara Pérez, M. A., y Bonilla-Jaime, H. (2010). Nicotine and fluoxetine induce arousing effects on sleep-wake cycle in antidepressive doses: a possible mechanism of antidepressant-like effects of nicotine. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 94(4), 503–509. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.11.004>
- Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., y Bixler, E. O. (2013). Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep medicine reviews*, 17(4), 241–254. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.09.005>
- Wagner, U., Gais, S., y Born, J. (2001). Emotional memory formation is enhanced across sleep intervals with high amounts of rapid eye movement sleep. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 8(2), 112–119. <https://doi.org/10.1101/lm.36801>
- Walker M. P. (2009). The role of sleep in cognition and emotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156, 168–197. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x>
- Waterhouse, J., Atkinson, G., Edwards, B., y Reilly, T. (2007). The role of a short post-lunch nap in improving cognitive, motor, and sprint performance in participants with partial sleep deprivation. *Journal of sports sciences*, 25(14), 1557–1566. <https://doi.org/10.1080/02640410701244983>
- Waters, F., Chiu, V., Atkinson, A., y Blom, J. D. (2018). Severe Sleep Deprivation Causes Hallucinations and a Gradual Progression Toward Psychosis With Increasing Time Awake. *Frontiers in psychiatry*, 9, 303. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00303>

Weber, F., Chung, S., Beier, K. T., Xu, M., Luo, L., y Dan, Y. (2015). Control of REM sleep by ventral medulla GABAergic neurons. *Nature*, 526(7573), 435–438.

<https://doi.org/10.1038/nature14979>

Wechsler, D. (2008). WISC-IV: Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-IV (2.ª ed.) TEA Ediciones.

Wilkinson, R. T. (1961). Interaction of lack of sleep with knowledge of results, repeated testing, and individual differences. *Journal of experimental psychology*, 62, 263–271.

<https://doi.org/10.1037/h0048787>

Yamamoto, K.I., y Domino, E.F. (1967). Cholinergic agonist-antagonist interactions in neocortical and limbic EEG activation. *Int J Neuropharmacol*, 6(5), 357-373 [https://doi.org/10.1016/0028-](https://doi.org/10.1016/0028-3908(67)90028-7)

[3908\(67\)90028-7](https://doi.org/10.1016/0028-3908(67)90028-7)

Yang, C.M., y Spielman, A.J. (2001) The effect of a delayed weekend sleep pattern on sleep and morning functioning. *Psychology & Health*, 16(6), 715-

725, <https://doi.org/10.1080/08870440108405869>

You, J. C., Jones, E., Cross, D. E., Lyon, A. C., Kang, H., Newberg, A. B., y Lippa, C. F. (2019).

Association of  $\beta$ -Amyloid Burden With Sleep Dysfunction and Cognitive Impairment in Elderly Individuals With Cognitive Disorders. *JAMA network open*, 2(10), e1913383.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13383>