

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD



CASA ABIERTA AL TIEMPO

**“ANÁLISIS DE LA MICROESTRUCTURA DE SUEÑO EN
PACIENTES CON INSOMNIO IDIOPÁTICO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

P R E S E N T A

Débora Yoaly Arana Lechuga

DIRECTOR

Dr. Javier Velázquez Moctezuma

ASESORES

Dra. Anabel Jiménez Anguiano

Dr. Oscar Prospero García

MÉXICO, D.F.

10 DE FEBRERO DE 2012

El Doctorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco aprobó la tesis que presenta

Débora Yoaly Arana lechuga.

El día 10 de febrero del 2012

Sinodales:



Dr. Javier Velázquez Moctezuma

COMITÉ TUTORIAL

Director

Dr. Javier Velázquez Moctezuma

Profesor Titular "C"

Universidad Autónoma Metropolitana

Asesores

Dr. Oscar Prospero García

Profesor Titular "C" Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Anabel Jiménez Anguiano

Profesor Titular "C" Iztapalapa

Universidad Autónoma Metropolitana

SINODALES

Dr. Ulises Jiménez.

Clínica de sueño. Facultad de Medicina

Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Pilar Duran

Profesor Titular "C", Facultad de Ciencias

Universidad Nacional Autónoma de México

El presente trabajo se realizó en la Clínica de Trastornos de sueño.
De la Coordinación de Servicios Integrados para el Bienestar.
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

Índice

Resumen	Anexos
Abstract	Artículo
Introducción	
Antecedentes	7
Actividad eléctrica cerebral	9
Grafoelementos normales	11
Actividad eléctrica cerebral durante el sueño	12
Patrón Alternante Cíclico (CAP)	12
Actividad eléctrica cerebral anormal	17
Insomnio	18
CAPs, EEG anormal e insomnio idiopático	29
Justificación	35
Hipótesis	44
Objetivo General	49
Objetivos Específicos	49
Metodología	50
Resultados	50
Discusión	51
Conclusiones	51
Perspectivas	53
Referencias	63

66

80

68

80

69

Resumen

El objetivo principal de esta investigación fue describir la actividad electroencefalográfica durante el sueño y el patrón alternante cíclico (CAP) en pacientes con insomnio idiopático. Se incluyeron 22 pacientes (8 masculinos, 14 femeninos) con diagnóstico de insomnio idiopático con rango de edad de 19 a 45 años y promedio de 30 años, de recién diagnóstico y sin tratamiento previo. Se realizaron estudios polisomnográficos con el montaje internacional 10-20 y referencias bi-polares (32 electrodos con 16 derivaciones), registro del electrooculograma, electromiograma, electrocardiograma, movimientos respiratorios tóraco-abdominal, flujo nasal y oximetría. De los 22 pacientes registrados 10, que representan el 45% de la muestra, no presentaron actividad anormal en el análisis de la actividad eléctrica cerebral; mientras que los 12 pacientes restantes (55%) presentaron actividad irritativa (puntas, ondas agudas en inversión de fase y brotes de actividad lenta) en el registro electroencefalográfico. La actividad anormal se presentó únicamente en hemisferio izquierdo en el 66% de los pacientes. En el 33% restante se presentó en ambos hemisferios. En relación a los estudios polisomnográficos se encontraron diferencias significativas entre grupos (pacientes con alteración en el EEG vs pacientes sin ella) en la latencia a sueño, tiempo total de sueño, tiempo total de vigilia, eficiencia de sueño, porcentaje de sueño ligero, porcentaje de sueño de ondas lentas y en el índice del subtipo A1 del patrón

alternante cíclico. Estos hallazgos sugieren que dentro de la población de pacientes con insomnio idiopático, existe un sub-grupo cuyos síntomas son más severos y la queja de sueño (insomnio) podría estar asociada íntimamente a los hallazgos electroencefalográficos presentes durante el sueño.

Palabras Clave: actividad irritativa, electroencefalografía, insomnio idiopático, patrón alternante cíclico, polisomnografía.

Abstract

The main purpose of this research was to describe electroencephalographic activity during sleep and the cyclical alternating pattern (CAP) in patients with idiopathic insomnia. It included 22 patients (8 male, 14 female) with a diagnosis of idiopathic insomnia, ranging in age from 19 to 45 years old, the average being 30, who were recently diagnosed and without prior treatment. Sleep studies were performed with the international 10-20 system and bipolar montages (32 electrodes with 16 derivations), record of the electrooculogram, electromyography, electrocardiogram, chest/abdominal respiratory movements, nasal flow and oximetry. Of the 22 patients registered, 10 patients, who represented 45% of the sample, did not present with any abnormal activity in the analysis of the cerebral electrical activity, while the remaining 12 patients (55%) presented with irritative activity (spikes, acute waves in phase inversion and outbreaks of slow activity) in the electroencephalographic record. The abnormal activity presented only in the left hemisphere in 66% of the patients. It presented in both hemispheres for the remaining 33%. With regard to the sleep record, significant differences were found between the groups (patients with alterations in the EEG vs. patients without alterations) in sleep latency, total sleep time, total wake time, light sleep percentage, slow waves percentage and in the A1 sub-type index of the cyclical alternating pattern. These findings suggest that within the population of patients

with idiopathic insomnia, there is a sub-group whose symptoms are more severe and whose sleep complaints (insomnia) could be closely related to the electroencephalographic findings present during sleep.

Keywords: Cyclic Alternating Pattern, electroencephalography activity, idiopathic insomnia, irritative activity, polysomnography.

INTRODUCCIÓN

El sueño es un estado fisiológico que ha llamado mucho la atención de los investigadores de todo el mundo. Por un lado, el interés por entender la manera en la que dormimos, los núcleos y sustancias involucrados, así como las funciones, mecanismos de generación y establecimientos del sueño. Y por otro lado, el estudio del sueño puede ser utilizado como herramienta para abordar distintas enfermedades y así, acercarnos un poco más a la fisiopatología de éstas.

En el contexto de las enfermedades sabemos que existe una relación íntima entre la presencia de actividad electroencefalográfica anormal y el sueño; podemos identificar, por poner un ejemplo, que dicha actividad se presenta con distinta frecuencia e intensidad entre las diferentes etapas del sueño, y no sólo eso, también se ha descrito que, al manipular el sueño (ej. privación total o parcial de sueño) podemos modificar esta actividad anormal.

Así como existe evidencia sólida de cómo el sueño (rebote de sueño, la privación de sueño, las distintas etapas de sueño etc.) condiciona la presencia y frecuencia de actividad electroencefalográfica anormal, del mismo modo sabemos que, en pacientes con epilepsia, trastorno característico por la franca presencia de alteraciones eléctricas cerebrales acompañada de manifestaciones clínicas, se presentan alteraciones en el patrón de sueño.

Por otro lado, en los últimos años la microestructura del sueño, es decir, el análisis de la frecuencia de grafoelementos durante el sueño, ha evidenciado alteraciones en distintas patologías del sueño. Dentro de esta microestructura, se han descrito recientemente grafoelementos que se presentan con cierta

periodicidad, que se han denominado Patrón Alternante Cíclico (CAP), mismos que, dependiendo de su morfología, se han relacionado el mantenimiento del sueño o su fragmentación. Aunado a esto, nosotros hemos encontrado una alta frecuencia de grafoelementos paroxísticos en el análisis de la actividad eléctrica cerebral de algunos pacientes con insomnio idiopático con síntomas de ansiedad. En este sentido, la importancia de analizar la presencia y periodicidad de los grafoelementos, tanto normales como anormales, es de suma importancia para tener más información de la fisiopatología de esta enfermedad.

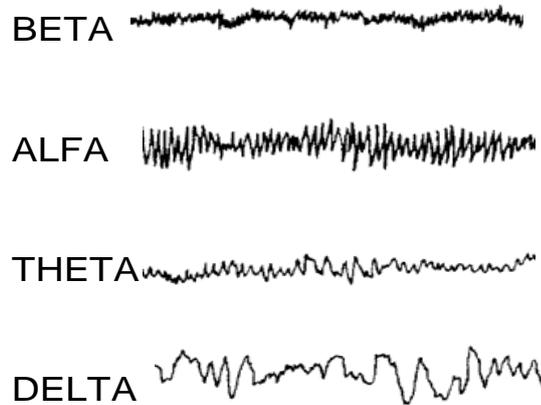
ANTECEDENTES

Actividad eléctrica cerebral.

El electroencefalograma es el registro gráfico de la actividad eléctrica cerebral, obtenido a través de electrodos colocados en la superficie del cuero cabelludo (Jasper 1958).

Para su estudio, la actividad eléctrica cerebral del humano se divide en cuatro distintas bandas (alfa, beta, theta y delta) dependiendo de su frecuencia y su amplitud (Chatrian 1974) (Figura 1).

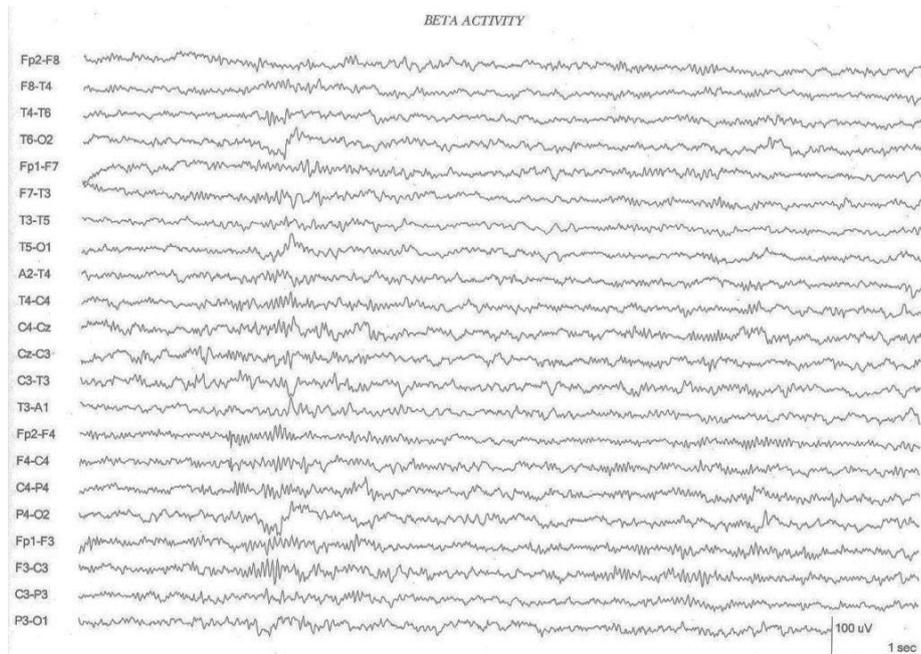
Distintas bandas de la actividad cerebral



En la figura 1 observamos las distintas bandas de frecuencia de la actividad eléctrica cerebral del humano. Esta actividad cambia de voltaje y frecuencia asociada al estado de vigiliencia, la actividad beta se observa en un sujeto despierto con los ojos abiertos. Al cerrar los ojos aparece la actividad alfa, misma que se hace menos frecuente cuando el sujeto comienza a entrar a somnolencia, dando paso a la actividad theta. Finalmente la actividad delta se observa en la etapa más profunda de sueño.

Las bandas que observamos en el EEG tienen relación con los estados de vigiliencia. El ritmo beta, que fue descrito y nombrado por Hans Berger, presenta una frecuencia mayor a 13 Hz. En regiones frontales y centrales la frecuencia es mayor que en otras áreas (entre 20 y 30 Hz) (Martines 1998) (Figura 2). El ritmo beta aparece entre los 6 meses y los 2 años, y se observa principalmente en regiones centrales y posteriores. Durante la infancia, gradualmente va migrando a áreas más anteriores y predomina en regiones frontales durante la adultez (Fisch 1999). La actividad beta en regiones fronto-centrales debe ser simétrica en amplitud; una diferencia mayor a 35% se considera anormal (Kellaway 1990).

Ritmo Beta

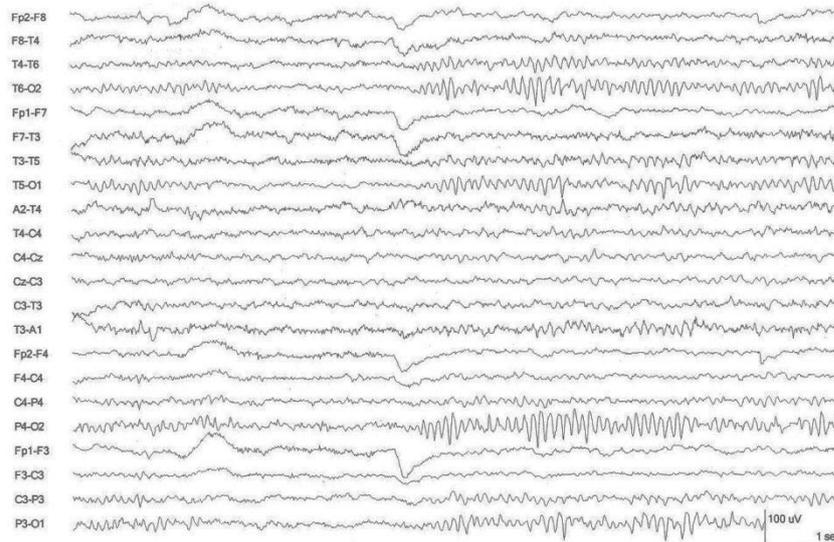


En la figura 2 observamos una época de diez segundos de actividad Beta. Este tipo de actividad se observa durante la vigilia atenta con ojos abiertos. Tiene una frecuencia de más de 13cps y bajo voltaje. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns)

El primer ritmo descrito por Hans Berger fue el ritmo alfa; comprende frecuencias de entre 8 y 12 cps y se identifica más claramente en regiones posteriores del cerebro(Figura 3).En condiciones normales, debe de presentarse en forma simétrica. La actividad alfa podemos observarla en un sujeto despierto, relajado y con los ojos cerrados y se bloquea al abrir los ojos o al ser estimulado visual o auditivamente (Chatrian 1974).La amplitud del ritmo alfa varia entre 40 y 50 μ V en el adulto. En tan solo el 6% de la población adulta podemos observar una amplitud mayor a los 60 μ V (Niedermeyer 1999

a) en niños, sin embargo, el ritmo alfa presenta una mayor amplitud (Niedermeyer 1999 b).

Ritmo alfa



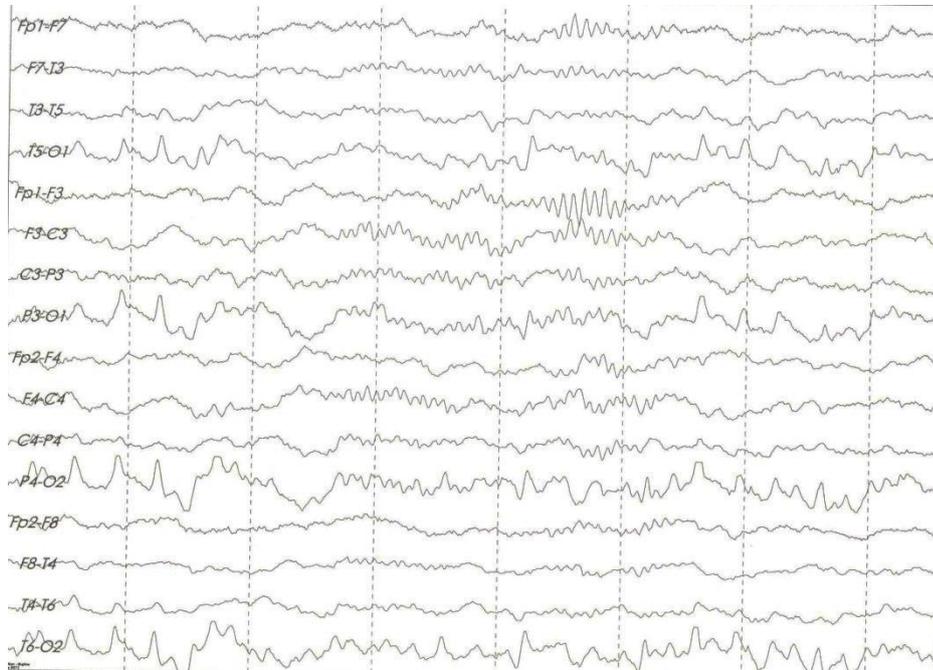
En la figura 3 observamos una época de diez segundos de actividad alfa. Este ritmo aparece durante la vigilia relajada con ojos cerrados. Y va desapareciendo cuando el sujeto entra en somnolencia. Su frecuencia es de 8 a 12 cps. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns).

La actividad theta presenta una frecuencia de 4 a 7 cps siendo 6 cps la más frecuente. (Westmoreland 1990 Niedermeyer 1993) Su amplitud oscila entre los 65 y los 75µV. La presencia de brotes de actividad theta, en un sujeto sano, es indicativo de somnolencia. Durante el sueño ligero (etapa 1 y 2) el ritmo theta ocupa al menos el 30% de una época (30 segundos) (Figura 4).

El ritmo más lento que hay es el ritmo delta. Tiene una frecuencia de 0.5 a 3.5 cps y su amplitud es mayor a 75 µV. En sujetos normales está presente durante la etapa de sueño 3, también conocido como sueño profundo. En lactantes también se observa durante la vigilia (Al Naqeeb N. 1999) y en niños y adolescentes podemos encontrarla como respuesta a la hiperventilación,

maniobra de manipulación realizada durante un estudio electroencefalográfico convencional(Eli M. 2003)(Tabla 1) (Figura 5).

Ritmo Theta



En la figura 4 observamos una época de diez segundos de actividad Theta. Este ritmo se observa durante la somnolencia y las primeras dos etapas de sueño (sueño ligero) su frecuencia es de entre 4 y 7cps. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns).

Ritmo Delta



En la figura 4 observamos una época de diez segundos de actividad delta. Este ritmo tiene una frecuencia de menos de 4 cps. Se observa durante el sueño profundo o sueño de ondas lentas. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns).

Además de estos cuatro ritmos, podemos encontrar grafoelementos que, dependiendo de la zona cerebral donde se presenten, de la edad, del consumo de fármacos y del estado de vigilancia en que se encuentre el paciente al momento en que se registren, pueden ser normales o patológicos.

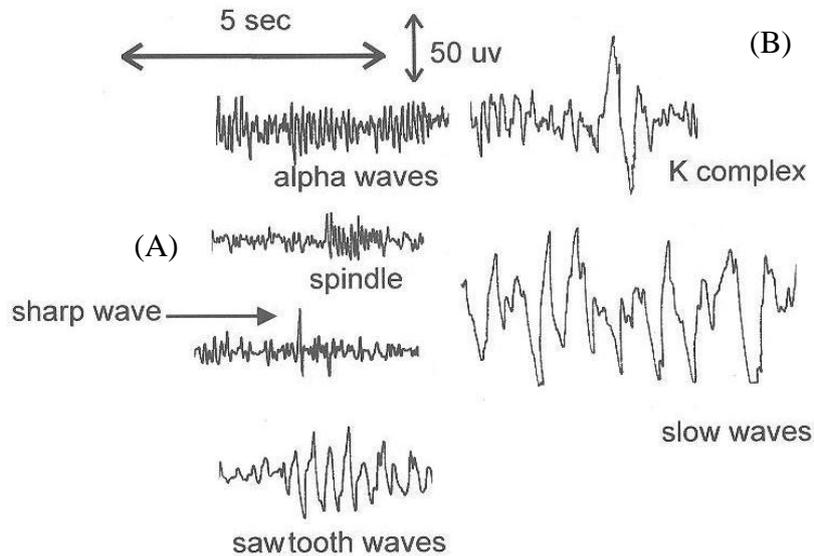
Tabla 1
Bandas de actividad EEG

ACTIVIDAD	FRECUENCIA	AMPLITUD
ALFA	8-12 cps	20-60 μ V
BETA	>13cps	Bajo voltaje
THETA	4-7 cps	65-75 μ V
DELTA	.5 -3.5cps	>75 μ V

Grafoelementos normales

Durante el sueño, en la etapa 1 podemos encontrar ondas agudas del vértex (Lesch y Spire, 1990) que son espigas puntiformes de 0.5 segundos de duración y de gran voltaje, que se registran en zonas centrales. En la etapa 2 de sueño se observan husos de sueño que tienen una duración de entre 1 y 2 segundos(Chase, 2000) y su frecuencia oscila entre 11 y 15 cps. Se presentan simultáneamente y en forma simétrica en ambos hemisferios. También en la etapa 2 se observan los complejos K que es un grafoelemento con un componente negativo, seguido de un positivo y que regresa a la línea base(Figura 6).

Grafoelementos normales durante el sueño



En la figura 6 observamos grafoelementos característicos del sueño normal en humanos, tales como: husos de sueño (A) y los complejos K (B). Elementos característicos del sueño ligero. Figura tomada de Crney 2005 (Clinical of sleep disorders).

Actividad eléctrica cerebral durante el sueño

El sueño se define como: “La disminución natural, periódica y reversible de la percepción del medio externo, con la conservación de cierto grado de reactividad al medio y de las funciones autónomas” (Michel Jouvet 1964). El sueño es un estado físico muy activo, caracterizado por fluctuaciones hemodinámicas, ventilatorias, metabólicas y del sistema nervioso central (Bae 2005)

El ciclo sueño-vigilia tiene una duración aproximada de 24 horas en el humano. Durante este ciclo se presentan cambios tanto en la actividad cerebral como en otras variables tales como actividad cardíaca, respiratorias, muscular,

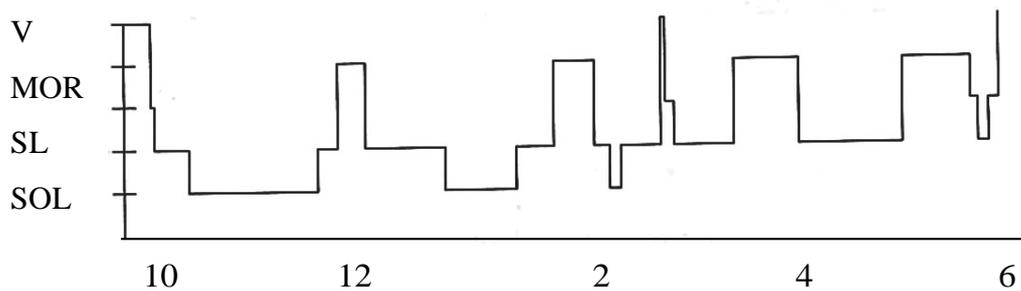
temperatura etc. Para estudiar el sueño, estos cambios biológicos nos ayudan a diferenciar la vigilia del sueño y dentro de este, cuatro etapas distintas. El sueño se divide en 3 etapas de sueño sin movimientos oculares rápidos (nMOR) y en una etapa de sueño MOR. Dentro del sueño no MOR, las etapas 1 y 2 conforman el sueño ligero, y la etapa 3 forma el sueño de ondas lentas (Cooper, 1994) (Tabla 2).

Estas cuatro etapas de sueño se van intercalando a lo largo de la noche, en ciclos que duran entre 90 y 120 minutos en los adultos. (Redline 2004). Los episodios del sueño de ondas lentas tienen mayor duración en las primeras horas de la noche y van disminuyendo en la segunda mitad, mientras que el sueño MOR dura pocos minutos en la primera mitad y aumenta su duración en la segunda mitad de la noche (Figura 7). A lo largo de la vida, el tiempo total de sueño se va modificando, así como la proporción de las cuatro etapas de sueño. En un adulto sano esperamos que, del tiempo total de sueño, el 60% corresponda a sueño ligero (5% etapa 1 y 55% etapa 2), el 20% a sueño de ondas lentas (Lesch y Spire 1990, Thorpy 1991) y el 20% restante a sueño MOR. La arquitectura de sueño normal varía con la edad, en la adultez aumentan los número de despertares, la latencia a sueño MOR y sueño ligero; y disminuye el tiempo total de sueño, el sueño de ondas lentas y el sueño MOR (Carskadon MA 2000, Scholle S 2011)

El sueño puede ser evaluado objetivamente por medio del estudio polisomnográfico, que implica el registro de la actividad cerebral, muscular, respiratoria y cardíaca durante ocho horas mientras el sujeto está dormido. Con estas variables podemos determinar el tiempo que el paciente permanece dormido en las distintas etapas de sueño (macroestructura del sueño), valorar

la actividad electroencefalográfica, detectar alteraciones respiratorias o musculares durante éste.

Hipnograma normal.



En la figura 7 observamos una representación gráfica de las diferentes etapas de sueño y vigilia en un adulto sano a lo largo de ocho horas de un registro polisomnográfico. Distinguimos las horas de estudio (eje de las X) y las diferentes etapas de sueño (eje de las Y) Figura tomada de Crney 2005 (Clinical of sleepdisorders)

El estudio de sueño o polisomnografía se interpreta analizando períodos o épocas de 30 segundos según criterios internacionalmente aceptados que fueron propuestos originalmente en 1968, por Rechtschaffen y Kales (Rechtschaffen y Kales, 1968) y adecuados en el 2007 por la American Academy of Sleep Medicine (Iber 2007) Para el registro de la actividad cerebral se colocan electrodos (discos de oro) sobre el cuero cabelludo. Para un electroencefalograma (EEG) convencional, la colocación de los electrodos se realiza según el sistema 10-20 internacional (figura 11) (Jasper, 1958) donde se localizan puntos precisos basados en las medidas del cráneo del paciente. El montaje que se utiliza varía según las necesidades del estudio,

puede ser un montaje monopolar (C3-A2, C4-A1, O1-A2 y O2-A1), donde la señal de cada electrodo es referida a un punto neutro contra lateral (sin actividad EEG) o bipolar (Fp1-F3, F3 -C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5, T5-O1, FP2-F4, F4-C4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, T6-O2) donde cada electrodo es referido a otro electrodo eléctricamente activo.

**Tabla II. Características polisomnográficas de las etapas
del ciclo sueño-vigilia**

Vigilia: Ritmo beta (vigilia atenta) y alfa (vigilia relajada) tono muscular alto y movimientos aculares rápidos.

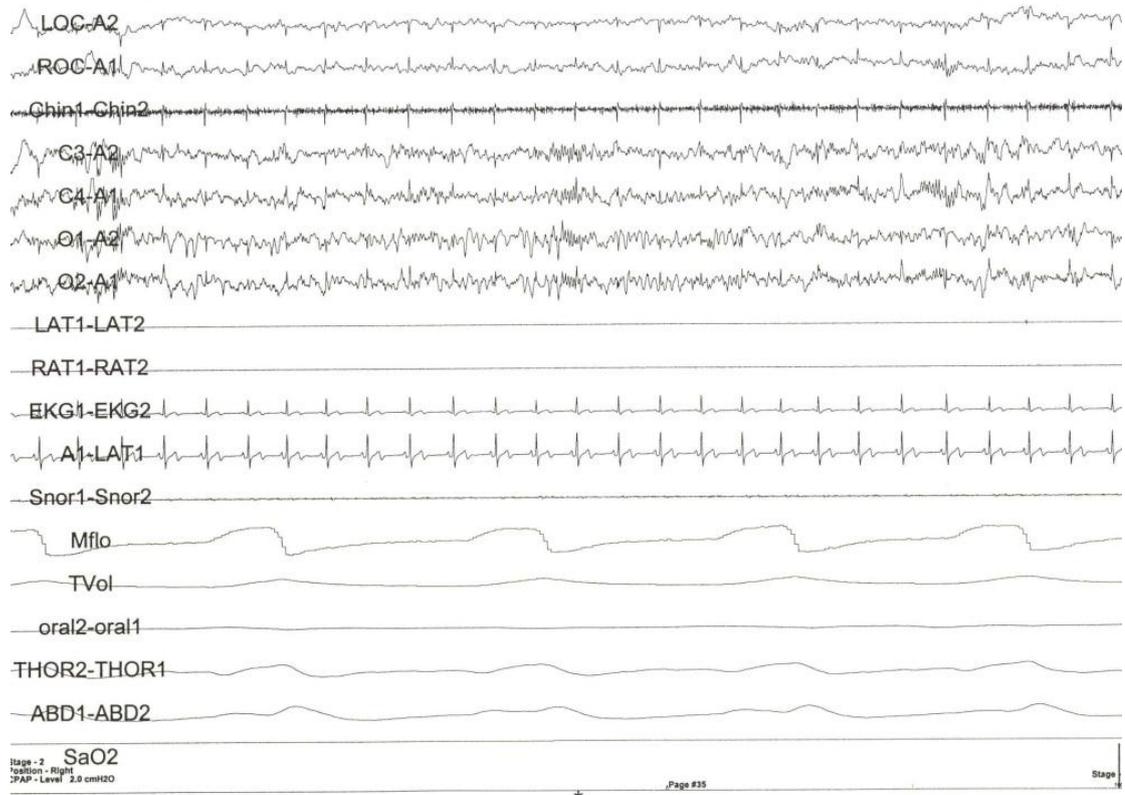
Fase 1: Ritmo alfa y theta, disminuye el tono muscular y los movimientos oculares se enlentecen. Abarca entre el 2% y el 5% del tiempo total de sueño. Se observan ondas agudas del vértex. (Moriny Espie 2003, Bae 2005).

Fase 2: En el ritmo de fondo se observa actividad theta, y aparecen grafoelementos como husos de sueño (actividad rápida de 12 a 14 cps de 2.5 a 5 seg.) y complejos K (ondas de alto voltaje con un componente negativo y uno positivo) tiene una duración de entre 45% y 55% del tiempo total de sueño. Los movimientos oculares son escasos y lentos y el tono muscular ha disminuido importantemente (Figura 8).

Fase 3: El electroencefalograma presenta ondas lentas en por lo menos el 20% de la época (30 segundos del registro). Su duración es de aproximadamente el 20% del tiempo total de sueño. No se observan movimientos oculares y el tono muscular permanece bajo. Carskadon MA 2000) (Figura 9).

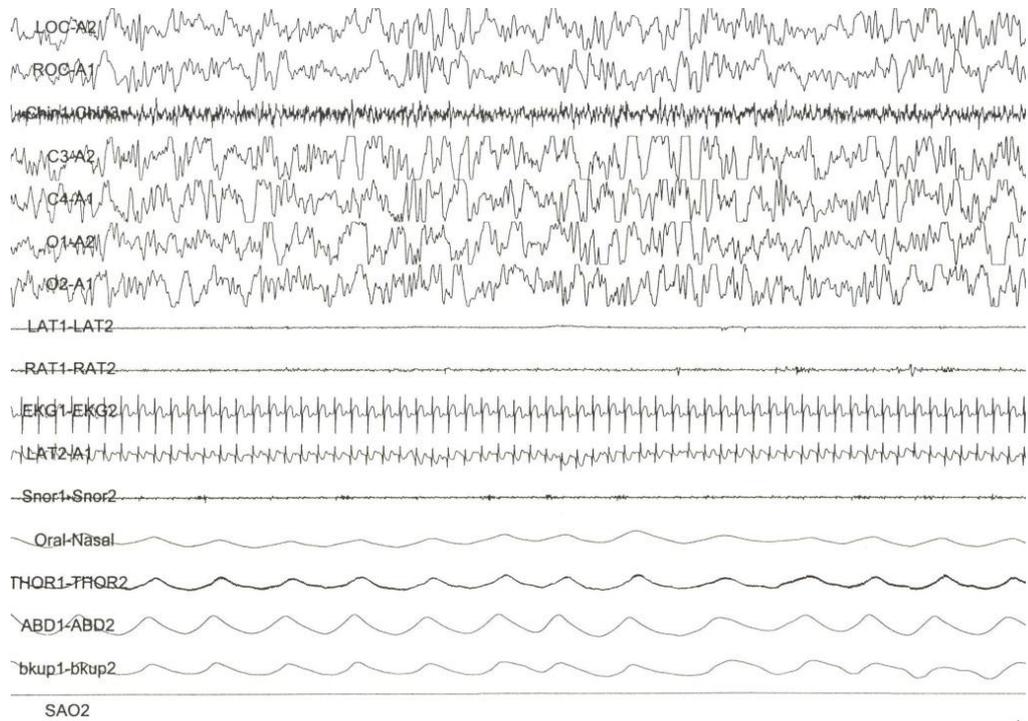
Sueño MOR: Se registra nuevamente actividad rápida y de bajo voltaje (desincronizada) en el electroencefalograma. Se observa ausencia total del tono muscular y movimientos oculares rápidos (Thorphy 1991) y en espejos. Abarca del 20% al 25% del tiempo total de sueño. (Bae 2005) (Figura 10).

Sueño Ligero



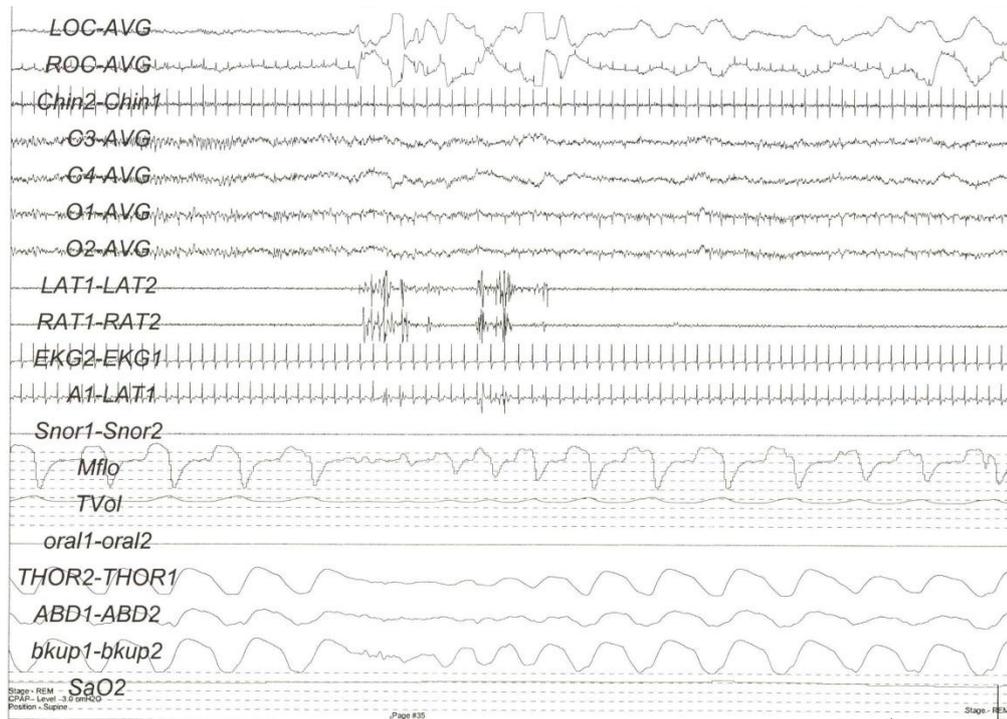
En la figura 8 observamos una época (30 segundos) de un registro polisomnográfico correspondiente a sueño ligero. En los dos primeros canales, se registra el movimiento de ojos, posteriormente, el tono muscular del mentón, cuatro canales de actividad eléctrica cerebral, movimiento de piernas, electrocardiograma, y variables respiratorias. Imagen tomada de Atlas of digital PSG.

Sueño de ondas lentas



En la figura 9 observamos 30 segundos de un registro polisomnográficos correspondientes a sueño de ondas lentas, observamos el registro de movimientos de ojos, el tono muscular del mentón, cuatro canales de actividad eléctrica cerebral, movimiento de piernas, electrocardiograma, y variables respiratorias. Imagen tomada de Atlas of digital PSG.

Sueño MOR



En la figura 10 observamos 30 segundos de un registro polisomnográfico correspondientes a sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR), observamos los movimientos oculares característicos de esta etapa de sueño, junto con actividad rápida y de bajo voltaje en el electroencefalograma. Imagen tomada de Atlas of digital PSG.

El montaje monopolar nos permite identificar grafoelementos normales característicos de sueño y definir etapas de sueño, mientras que el montaje bipolar nos permite además, registrar actividad paroxística durante el sueño y su localización.

Montaje 10-20bi-polar

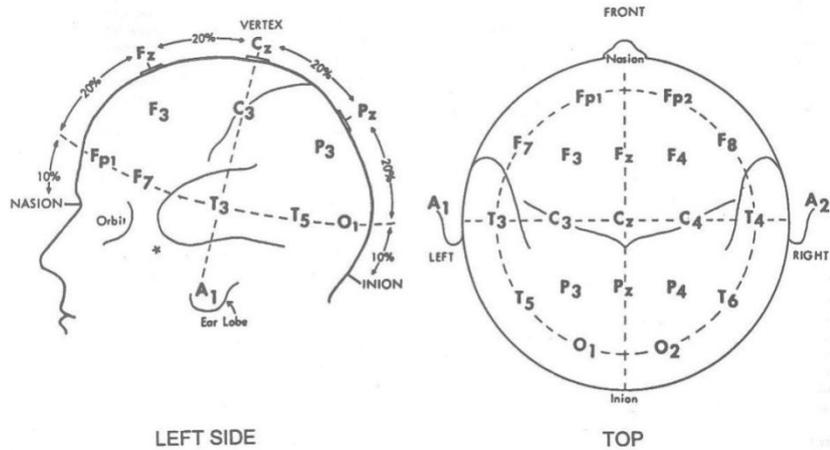


FIG. 1-1. International 10-20 Electrode Placement System. (2,4)

En la Figura 11 se representa la localización de los electrodos para el registro de la actividad cerebral en un montaje 10-20 bipolar. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns)

Neurofisiología del sueño

Desde principios del siglo pasado, los investigadores han buscado la sustancia del sueño, es decir: un componente interno que al aumentar su presencia, genere sueño. Muchos han sido candidatos para ello, sin embargo, ahora sabemos que no es una sustancia la responsable, sino que una gran cantidad de sustancias endógenas participan en la regulación del sueño. De igual manera, no hay un núcleo cerebral responsable exclusivo del sueño, sino que se trata de un complejo conjunto de núcleos cerebrales involucrados en la generación y mantenimiento tanto de la vigilia, como de las distintas etapas de sueño.

Los estudios realizados por Von Economo en los años treinta del siglo pasado, fueron de gran relevancia en el estudio de la neuroanatomía del

sueño; este investigador rumano, estudió a pacientes con encefalitis letárgica percatándose de que, mientras que algunos de ellos presentaban insomnio como síntoma asociado, otros se quejaban de somnolencia excesiva. En sus descripciones post mortem, agregó que los pacientes con insomnio presentaban lesiones inflamatorias en el hipotálamo anterior, mientras que los que presentaron somnolencia, tenían lesiones en el hipotálamo posterior. A partir de estas investigaciones, Von Economo propone que el sueño está regulado por dos mecanismos: uno que regula el sueño, y otro la vigilia, ambos localizados en el hipotálamo (Von Economo 1930).

Actualmente sabemos que cerca del hipotálamo anterior se encuentra el área pre óptica (APO), estructura primordialmente gabaérgica, involucrada en la generación de sueño. Varios experimentos permitieron llegar a esta conclusión, por ejemplo, tras lesionar la región ventrolateral del APO en gatos y ratas se observa que se reduce el tiempo total de sueño lento hasta en un 40% (Asala SA 1990, Szymusiak R 1991). Estos resultados pueden revertirse, al implantar el APO de tejido fetal, en los animales previamente lesionados (John J 1998). El efecto contrario, es decir, aumento del sueño lento, se genera al estimular eléctrica o químicamente el área pre-óptica. Los estudios pioneros que apoyan la participación del APO en el sueño, fueron los realizados por un investigador mexicano, el Dr. Raúl Hernández Peón, quien al estimular el APO en gatos generaba sueño, mientras que su destrucción producía un estado de vigilia (Hernández-Peón, 1963). Ahora sabemos que núcleos gabaérgicos del APO, inhiben la acción de estructuras promotoras de la vigilia, localizadas en el hipotálamo lateral y posterior, que son principalmente núcleos histaminérgicos y orexinérgicos.

Otra estructura involucrada en la generación del sueño es el tálamo. Se ha reportado que la estimulación eléctrica, tanto de la masa intermedia del tálamo como de los núcleos intralaminares, genera sincronización electroencefalográfica. (Monnier 1963, Hess 1944)

Para la generación de sueño MOR es crucial la participación del tegmento pontino (Braun AR 1997). Se ha postulado que las neuronas noradrenérgicas del *locus coeruleus* deben estar activas durante el sueño MOR, ya que por un lado, inhiben la actividad del núcleo gigantocelular reticular pontino medial, y por otro lado, están involucradas en la pérdida del tono muscular característico del sueño MOR, ya que al lesionar el *locus coeruleus* se pierde dicha atonía (Sastre JP. 1979). Por otro lado, la desincronización electroencefalográfica que se observa, tanto durante el sueño MOR como durante la vigilia, se presenta gracias al efecto activador de dos núcleos colinérgicos del tallo cerebral, los núcleos pedúnculo pontino tegmental y laterodorsal, así como de núcleos monoaminérgicos tales como el *locus coeruleus* y los núcleos serotoninérgicos del rafé dorsal. Dado estos hallazgos, se ha sugerido un modelo aminérgico-colinérgico promotor del sueño MOR (McCarley RW 1975).

Finalmente para que el cerebro permanezca despierto existen varios sistemas involucrados. Durante la vigilia permanecen activos núcleos orexinérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, colinérgicos y dopaminérgicos. Todos ellos involucrados en la generación y mantenimiento de la vigilia.

Se ha propuesto que las orexinas, un neuropéptido localizado en el hipotálamo lateral, promueve la vigilia. Sabemos que las neuronas

orexinérgicas están activas durante la vigilia e inervan gran parte del cerebro y médula espinal. Además, la administración de orexinas aumenta la vigilia (España 2001). Se han localizado receptores orexinérgicos en estructuras promotoras de la vigilia, como el núcleo tubero-mamilar (histaminérgico), en el rafe dorsal (serotoninérgico) y en el LC, (adrenérgico). Finalmente, la disminución de éstas neuronas genera SED, esto se observa en modelos experimentales con lesiones locales (Gerashchenko 2001) y en la narcolepsia, una enfermedad caracterizada por ataques de sueño durante el día. Estos pacientes presentan una disminución de las neuronas orexinérgicas.

Por otro lado, en el cerebro basal anterior se han descrito receptores a orexinas, que activan neuronas colinérgicas de esta región (Eggermann 2001). Estas neuronas colinérgicas presentan su mayor actividad durante la vigilia, además, se sabe que disparan de forma sincronizada, con la actividad rápida del electroencefalograma de vigilia y del sueño MOR (Jasper 1971). Finalmente se ha descrito un alertamiento al administrar orexinas en regiones colinérgicas del cerebro basal anterior. Lo que apoya la importancia de la actividad colinérgica en esta área y el papel de las orexinas como promotor de la vigilia (España 2001).

Otro grupo de neuronas colinérgicas involucradas en el ciclo sueño-vigilia son los que se encuentran en el tallo cerebral, en los núcleos laterodorsal y pedúnculo pontino tegmental (PPT y LDT). Estas neuronas están activas durante la vigilia y el sueño MOR (El Mansari 1989) y este último se reduce significativamente tras la destrucción de ambos núcleos (Webster 1988). Estos núcleos colinérgicos, también son activados por orexinas, dado que la administración de ésta en PPT y LDT, aumenta la vigilia (Xi MC 2001).

Otro núcleo involucrado en la vigilia, es el tuberomamilar. Se ubica en el hipotálamo posterior y sintetiza histamina. Existe basta evidencia que apoya el papel de la histamina en el mantenimiento de la vigilia. Por un lado, antagonistas a los receptores histaminérgicos generan somnolencia. Además el efecto contrario se produce al administras histamina en el APO (Lin 1994).

El *locus coeruleus* (LC) es un núcleo adrenérgico localizado en el puente. Las neuronas del LC disparan principalmente durante la vigilia y en menor cantidad durante el sueño NMOR (Aston-Jones 1981). Las evidencias experimentales muestran la participación de éste núcleo en la facilitación de la vigilia, ya que si lo estimulamos eléctricamente, la actividad electroencefalográfica muestra un patrón de vigilia, mientras que si lo inhibimos se observa un patrón eléctrico-cerebral compatible con sueño (Berridge 1991).

Las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, se encuentran activas durante la vigilia y disminuyen su actividad al entrar a sueño. Durante el sueño MOR están completamente silentes (McGinty1976). Estas neuronas inhiben y son inhibidas por grupos neuronales del APO para ir intercalando periodos de sueño y de vigilia. (Chou 2002)

Patrón Alternante Cíclico (CAP).

Además de la interpretación de la macroestructura del sueño, recientemente se ha llevado a cabo el estudio de la microestructura de sueño. Esto se refiere al análisis de eventos electroencefalográficos que ocurren durante el sueño, incluyendo el número de cambios de fase, la presencia de grafoelementos como complejos K, husos de sueño, alertamientos (microdespertares), etc. Se ha descrito que estos grafoelementos pueden

presentarse con una determinada periodicidad a lo que se le denomina Patrón Alternante Cíclico que es conocido como CAP por sus siglas en ingles (cyclicalalternatingpattern) (Terzano 2002).

El CAP es un fenómeno que se observa en sujetos sanos durante el sueño no MOR, se caracteriza por cambios en la frecuencia y amplitud de la actividad eléctrica cerebral (periodos de activación-inhibición). Estos cambios sobresalen de la actividad cerebral de fondo y se van a presentar de manera periódica.

Cada periodo CAP está constituido por una fase A, que se refiere a la sincronización o desincronización del EEG (activación o inhibición) la cual sobresale de la actividad de fondo y una fase B, que es un periodo de actividad EEG de fondo inespecífico. La suma de ambas fases se denomina ciclo CAP o "C". (Figura 12) Cada fase A o B tiene una duración mínima de 2 segundos y se repite en intervalos de más de 1 minuto (Terzano 2002). Para que se considere una secuencia CAP deben de presentarse mínimo dos ciclos de fase A más fase B, es decir dos fases C. La fase A (el cambio abrupto de la actividad electroencefalográfica) puede estar compuesta de cualquier grafoelemento característico de sueño (husos de sueño, complejos K, microdespertares, salvas de actividad lenta, ondas del vértex) y es seguida de una fase B o un periodo de actividad en el EEG de fondo inespecífico.

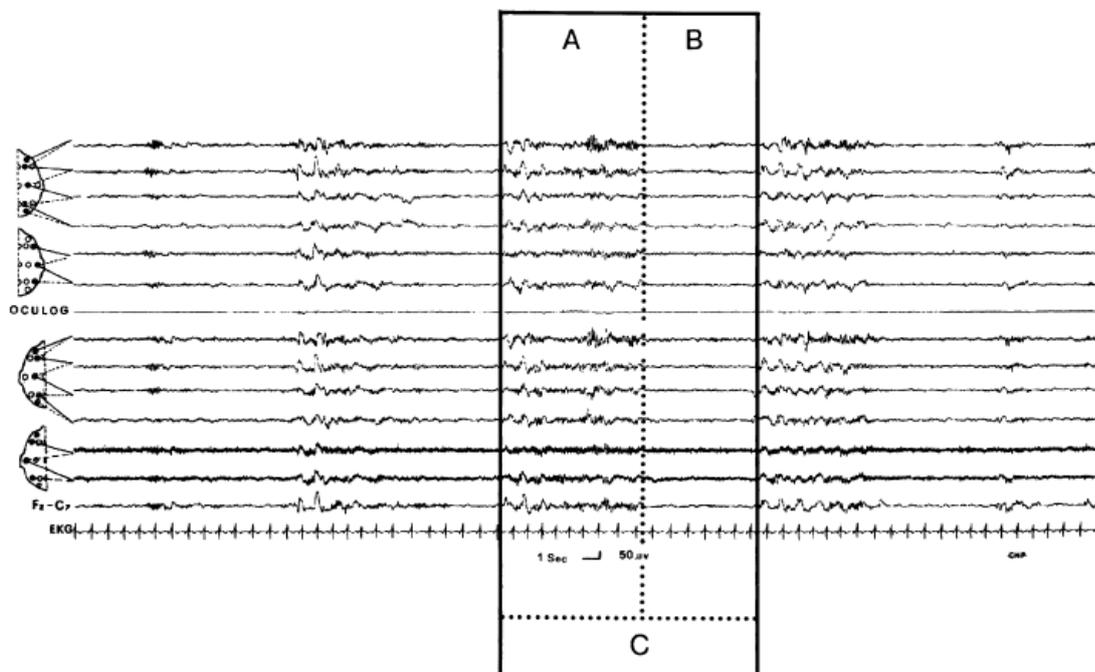
Existen tres sub-tipos diferentes de la fase A. Esta diferenciación se basa en la proporción de ondas lentas (EEG sincronizado) y ritmos de bajo voltaje (EEG desincronizado) que ocupan una fase A.

- Subtipo A1: en este tipo la actividad sincronizada es la predominante, de hecho la actividad rápida debe ocupar menos del 20% del tiempo total

de la fase A. Este subtipo se ha asociado con la necesidad de mantenimiento del sueño.

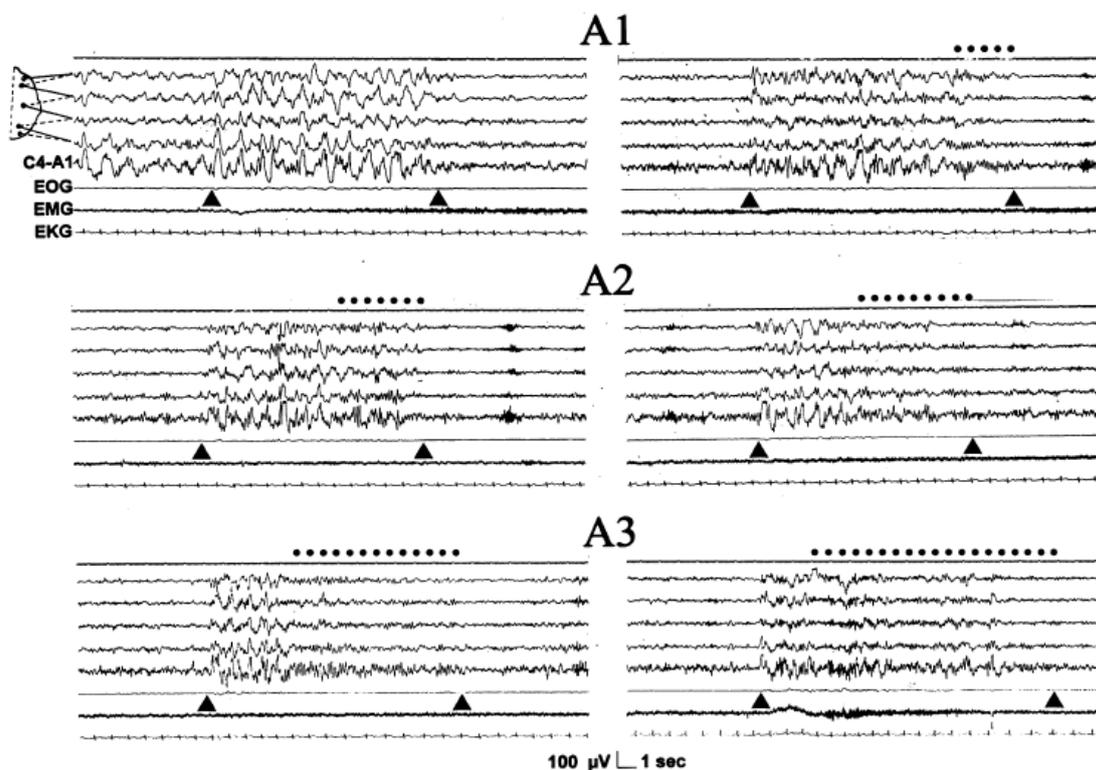
- Subtipo A2: La actividad rápida ocupa entre el 20% y el 50% del tiempo total de la fase A, el resto del tiempo está ocupada por actividad lenta.
- Subtipo A3: La actividad EEG es predominantemente rápida, esta abarca más del 50% de la fase A. (Figura 13)

Patrón Alternante Cíclico



En la figura 12 observamos los componentes del patrón alternante cíclico. La fase A que se refiere al cambio de actividad eléctrica cerebral y la fase B, que es el momento que dicha actividad regresa a la actividad de fondo registrada antes de la aparición de la fase A. a la unión de estas tres fases se le determina C. Imagen tomada de Terzano 2002.

Subtipos CAP



En la Figura 13 observamos los tres subtipos de la fase A. Los triángulos de la parte inferior marcan el inicio y el fin de la fase A, las líneas punteada (parte superior) marcan la actividad rápida presente en cada subtipo. Imagen tomada de Terzano 2002.

Los subtipos A2 y A3 representan una activación del sistema nervioso central, por lo que se han relacionado con inestabilidad en el sueño (Terzano 2002). El estudio del CAP en distintas patologías ha incrementado en los últimos años. Se ha postulado que en pacientes que presentan fragmentación de sueño, a causa de factores tanto internos como externos, tales como ruido, insomnio, paroxismos, movimientos periódicos de las extremidades, etc., el índice de CAP (relación entre número de episodios y el tiempo total en sueño no MOR) está aumentado (Terzano y Liborio 1993, Parrino et al 2004). Los

pacientes con insomnio idiopático tienen aumento de los CAP A1 y A2 (Terzano et al 2003) este aumento podría estar reflejando una estrategia del cerebro para mantener el sueño (Terzano y Liborio 1993). Por todo lo anterior, el CAP ha sido considerado como un marcador útil de inestabilidad del sueño (ASDA, 1992; AASM, 2007).

Neurofisiología del CAP

El patrón alternante cíclico no es un fenómeno independiente al sueño. Son variaciones en amplitud y frecuencia del registro electroencefalográfico, dentro de un rango de tiempo conocido en las diferentes etapas de sueño no MOR, por lo que su presencia es una muestra del funcionamiento, tanto de las estructuras involucradas en la generación y mantenimiento del sueño no MOR, como de aquellas involucradas en el sistema del despertar. Es por ello, que los núcleos involucrados en su generación, son los mismos relacionados al ciclo sueño vigilia. La investigación básica en la generación del CAP es escasa, no existen estudio de lesiones o estimulación de regiones específicas y su efecto sobre éstos, a diferencia de los núcleos involucrados en la generación de sueño, como lo hemos revisado anteriormente.

Los cambios de voltaje que observamos en un electroencefalograma, son consecuencia de la activación e inhibición de distintas redes neuronales. Sabemos que la actividad lenta registrada en corteza tiene su origen en estructuras subcorticales, como el tálamo. Como anteriormente se mencionó, la estimulación tanto de la masa intermedia del tálamo, como de los núcleos intralaminares del tálamo genera sincronización cortical (Monnier 1963, Hess

1944). Posteriormente, se ha descrito que el núcleo reticularis talámico, esta involucrado en la generación de husos de sueño, además de la generación de ondas lentas, (Steriade, 1982), actividad característica del subtipo A1. En relación a los subtipos A2 y A3 sabemos que las redes neuronales asociadas con el fenómeno del despertar, son las responsables de la generación de estos subtipos, por lo que podemos suponer la participación de neuronas histaminérgicas, orexinérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas, entre otras.

Una forma indirecta de estudiar la fisiología del CAP, es su análisis en distintas patologías, así como el efecto de fármacos sobre dicho fenómeno.

En pacientes con síndrome de apnea de sueño se observa un incremento en los subtipos A2 y A3. Cabe señalar, que las pausas respiratorias se presentan principalmente durante la fase B del CAP, mientras que los subtipos 2 y 3 de la fase A se relaciona con el reinicio de la respiración (Terzano 1996). En este sentido, se sabe que las desaturaciones de oxígeno asociadas a las apneas de sueño, activan redes neuronales promotoras de la vigilia, mismas estructuras relacionadas con la generación de los subtipos A2 y A3. Se ha descrito que neuronas orexinérgicas proyectan a núcleos involucrados en el control respiratorio, localizados en el tallo cerebral (Young 2005), además, en modelos experimentales se ha observado que la región involucrada en actividad rítmica inspiratoria posee neuronas que sintetizan orexinas (Young 2005).

El tratamiento con benzodiazepinas (agonistas gabaérgicos) en pacientes con insomnio, disminuye los subtipos A2 y A3 (Terzano 1992), esto podría deberse a que el efecto inhibitorio del GABA, afecta estructuras relacionadas en la generación de estos subtipos. Sabemos que la acción

gabaérgica inhibe núcleos del hipotálamo lateral e hipotálamo posterior promotores de la vigilia y, posiblemente, de los subtipos A2 y A3.

Por otro lado, pacientes con narcolepsia (trastorno de sueño en el que disminuyen los niveles de orexinas en el hipotálamo lateral) muestran disminución del subtipo A1 (Poryazova 2011). Una manera de interpretar estos resultados es a partir de la función de los A1, siendo estos el resultado de mecanismos promotores del sueño. Los pacientes con narcolepsia presentan alteraciones en el sistema de despertar, es por ello, que este mecanismo promotor de sueño, no se activa con la misma frecuencia en sujetos sanos.

Actividad eléctrica cerebral anormal

La actividad electroencefalográfica anormal, esta presente en aquellas personas que sufren de una enfermedad diagnosticada, o se está procediendo para llegar al diagnóstico. Dentro de los ritmos de fondo descritos anteriormente, pueden observarse eventos anormales que sobresalen. Las principales anormalidades electroencefalográficas son: (Bazil 2003)

- a) Fenómenos paroxísticos epileptiformes
- b) Brotes de actividad lenta
- c) Asimetría de los ritmos cerebrales
- d) Descargas periódicas

a) Los fenómenos paroxísticos epileptiformes, por su morfología, se diferencian en cuatro conjuntos; puntas o polipuntas que son descargas que tienen una duración de entre 40 y 70 ms (Hans 2000), ondas agudas (80-

200ms), punta-onda lenta y onda aguda onda lenta, por su topografía, se catalogan como focales, generalizados o difusos. (Figura 14)

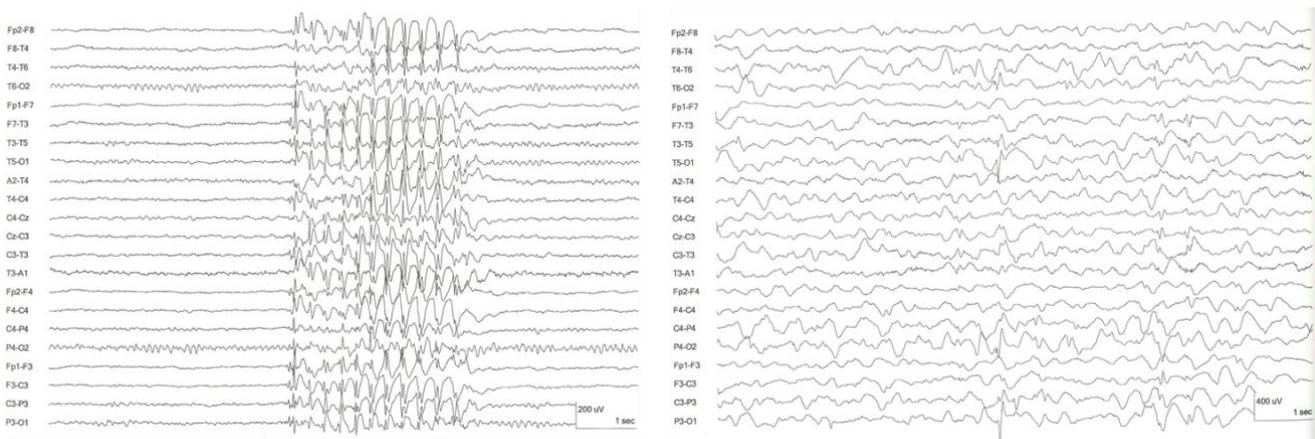
b) La actividad lenta anormal es la manifestación más común de disfunción cerebral, puede correlacionarse con una lesión estructural cuando la frecuencia es de 1 a 3 ciclos por segundo (c.p.s.), y su especificidad disminuye cuando es intermitente, de bajo voltaje y en el rango de frecuencias theta (4 a 7 c.p.s.). La actividad lenta puede clasificarse como rítmica o arrítmica, intermitente o continua y focal o generalizada (Bazil 2002) (Figura 15).

c) Con respecto a la asimetría de la actividad eléctrica cerebral se ha postulado que la actividad nunca es completamente simétrica, sin embargo, se propone que una asimetría del 50% se considera como anormal. El hemisferio con menor amplitud es el que se considera el lado afectado (Figura 16).

Fenómenos paroxísticos epileptiformes

(A)

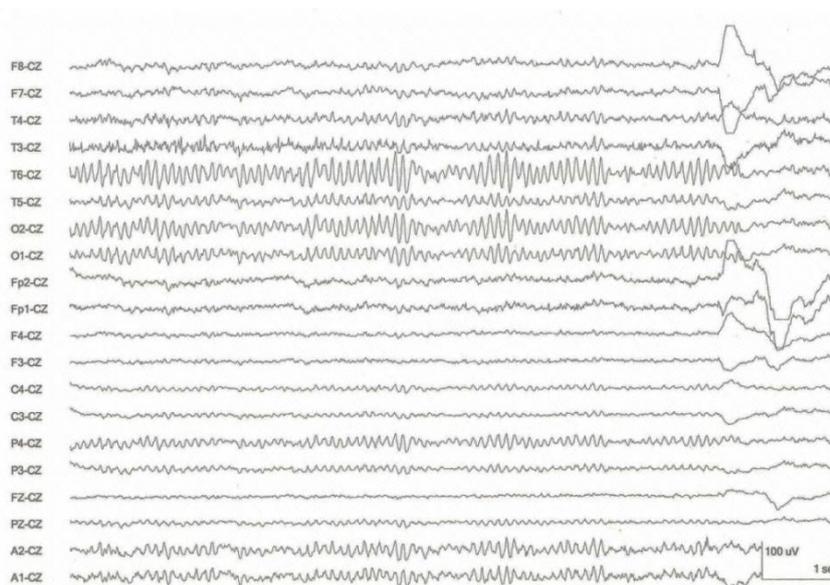
(B)



En la figura 14 observamos dos ejemplos de fenómenos paroxísticos epileptiformes, En la imagen de la izquierda (A), se registra un paroxismo de punta onda lenta con una frecuencia de 4cps que inicia con polipuntas. En la imagen del lado derecho (B), observamos múltiples puntas que se presentan de manera bi-lateral con mayor amplitud en regiones posteriores. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns)

d) Las descargas periódicas son causadas por lesiones focales destructivas agudas como un evento vascular cerebral, encefalitis focal por herpes simple, cisticercosis, abscesos etc. Esta actividad eléctrica anormal tiende a desaparecer en semanas, aunque la lesión causal persista. (Figura 17)

Asimetría cerebral



En la figura 16 observamos trazos de actividad eléctrica cerebral de distintos hemisferios. Podemos observar como el hemisferio derecho posee distinta frecuencia y de voltaje en relación al hemisferio izquierdo. La región temporo-occipital del hemisferio derecho, muestra una actividad alfa con mayor voltaje que la registrada en la región contralateral. Imagen tomada de Stern 2005 (Atlas of EEG patterns)

Estos grafoelementos anormales, pueden generar una manifestación clínica (crisis convulsivas, pérdida de la conciencia, alucinaciones, ausencias etc.). Cuando un paciente ha sufrido más de dos crisis clínicas, asociadas a la presencia de estas anomalías neuro-eléctricas, estamos hablando de un paciente con epilepsia.

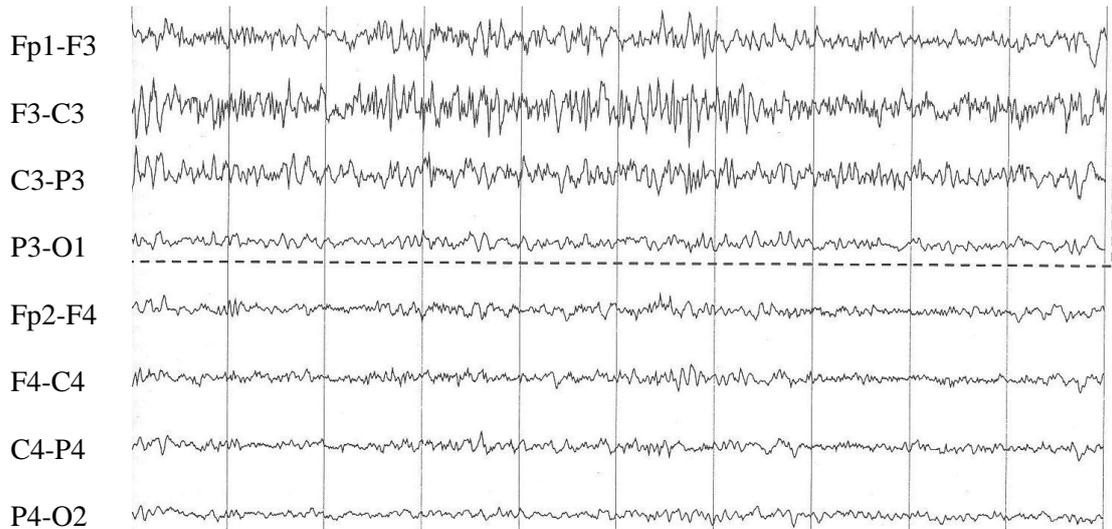
Las crisis epilépticas son fenómenos clínicos transitorios, resultantes de una actividad anormal, excesiva y sincrónica de una población de neuronas, que ocurre de forma intermitente (Malow 1997).

La epilepsia se manifiesta por la presencia de episodios repetitivos de alteraciones neurológicas diversas, entre las más frecuentes destacan la pérdida del conocimiento (generalizadas), con o sin trastornos motores, pero dependiendo de la zona donde se encuentren las neuronas descargando excesivamente, pueden generar síntomas sensitivos, psíquicos o vegetativos.

Las crisis podemos dividir las en: parciales, cuando el foco se presenta en forma limitada en partes de la corteza cerebral, y generalizadas, cuando desde el inicio aparecen en todos los lugares de registro. Pueden iniciar parciales y generalizarse (secundariamente generalizadas).

Las crisis parciales van a generar síntomas variados dependiendo de la zona de la corteza donde se localicen. Dependiendo de estos síntomas, podemos dividir las en parciales simples o complejas. Las crisis parciales simples van a producir síntomas motores (movimientos en determinada parte del cuerpo, desviación de la mirada conjugada o de la cabeza), vegetativos (vómito, taquicardia, palidez) o sensitivos (hormigueo o adormecimiento de alguna parte del cuerpo observar luces etc.) mientras que las crisis parciales complejas producen síntomas psíquicos (ausencias, temor, ansiedad, miedo, extrañeza a tu propia persona, amnesia, ilusiones o alucinaciones organizadas, automatismos).

Descargas periódicas



En la figura 17 observamos una paciente con hematoma subdural en el hemisferio izquierdo. Figura tomada de Ebersole 2003 (Current practice of clinical electroencephalography)

Las crisis generalizadas también provocan síntomas variados. En niños pueden observarse ausencias de algunos segundos que, electroencefalográficamente, se caracterizan por la presencia de paroxismos punta-onda lenta con frecuencia de 3 cps en periodos de 10 o menos segundos de duración. Los síntomas motores pueden incluir crisis clónicas, o crisis tónico-clónicas generalizadas, caracterizadas por pérdida del conocimiento, cianosis, salivación y enuresis.

El ciclo sueño -vigilia influye de manera importante en la presencia de crisis, por lo que se ha propuesto una clasificación dependiendo del momento del ciclo sueño-vigilia en que se presenten, estableciéndose como: diurnas (las crisis se presentan únicamente en vigilia o al despertar); nocturnas (las crisis

únicamente se presentan durante el sueño). Estas últimas crisis son principalmente del lóbulo temporal (Janz, 1962) y difusas, presentándose tanto cuando el sujeto está dormido como cuando está despierto. Esta clasificación enfatiza la relación entre el nivel de activación electroencefalográfica y la frecuencia de las crisis.

Existe una correlación negativa entre el nivel de activación del sistema nervioso central y la tendencia de presentar fenómenos paroxísticos. Esto indicaría que los estados con menor vigilancia pueden facilitar la presencia de actividad EEG paroxística (Touchon, 1982). Estudios realizados con privación de sueño apoyan esta conclusión, ya que la actividad eléctrica cerebral durante el sueño que se presenta después de una vigilia prolongada, presenta más actividad paroxística que cuando el sujeto ha dormido libremente. Esto puede deberse a que el sueño, después de una vigilia prolongada, presenta aumento en el voltaje en la actividad lenta (Dijk 1991).

Cabe señalar, que además de las alteraciones antes mencionadas, existe un grupo de grafolementos conocidos como variantes normales de aspectos epileptiformes, esta actividad comparte características morfológicas con la actividad ictal e interictal (la que observamos en pacientes epilépticos durante una crisis clínica y entre dos crisis) pero no están asociados a un cuadro clínico de epilepsia (Novotny 1998, Santin 2003). Estas variables normales han sido descritas en el 5% de la población adulta-joven y hasta en el 10% de la población mayor de 60 años. (Santin 2003) En un estudio realizado a 1816 voluntarios se encontraron estas variantes normales en el 4.8% de la población. Lo que este grupo describió como las variantes encontradas más frecuentemente fue el ritmo mu (45.5%) seguidos de espigas (21.6%) (Santin

2003). El ritmo mu es una actividad electro-cortical con frecuencias en banda alfa (5-12cps). Se presenta en trenes de pocos segundos de duración, en regiones centrales y unilateralmente (un mismo sujeto puede presentarlo en ambos hemisferios pero de manera alternada (Santin 2003).Las espigas tienen una polaridad negativa, presentan una frecuencia de entre 6 y 11 cps, una duración de 1 a 4 segundos y gran voltaje (entre 60 y 200 microvolts) esta variante normal se observa principalmente durante el sueño ligero, y se ha descrito una incidencia del .9% en la población en general (Pedly 1980).Ante estos hallazgos el grupo de Santin concluyó que muchas de estas variantes normales presentan características que se asemejan a descargas como su morfología, su distribución focal y que aparecen más frecuentemente en sueño ligero.

Fisiopatología de la epilepsia

La actividad epiléptica se presenta como consecuencia de una sincronización anormal (hipersincronía anómala), además de una excesiva excitación o bien inadecuada inhibición de la neuroconducción, pudiendo afectar, ya sea a un pequeño o un gran grupo de neuronas (Blumcke 1996, Wong 1999).

La hipersincronía excesiva de las neuronas se debe a alteraciones bioquímicas de la célula, que condicionan trastornos en la transmisión sináptica. Por otro lado, la presencia de una hiperexcitabilidad anómala, se explica en parte por una alteración de la función de los receptores glutamatérgicos (NMDA, AMPA, KAINATO Y metabotropicos) (Kohr 2004, Lieberman 2004), presumiblemente, por la prolongación en la apertura de los

canales, incrementando la sensibilidad agonista y/o el decremento de la sensibilidad al Mg^{+2} . Esta prolongada apertura, se debe a una persistente disminución de la actividad de la calcineurina (proteína intracelular que controla la apertura de los receptores de NMDA) (Tong 2005).

Un marcador de la actividad epiléptica, a nivel neuronal, es la variación de la despolarización paroximal (VDP), la cual se presenta cuando el potencial de reposo se eleva, más allá del potencial de acción normal. La VDP comienza con la apertura de canales de Na^{+} y de inmediato una despolarización, para luego presentarse una apertura de canales de Ca^{++} , ion que entra al citoplasma de la neurona para ser acumulado por las mitocondrias, evitándose así el incremento de cargas positivas. Posteriormente se abren canales de K^{+} , cuyo efecto promueve la repolarización, que dará origen a una nueva y súbita despolarización. Mecanismos que se llevan a cabo, al margen de los marcapasos neuronales de ese grupo específico de neuronas. Los antiepilépticos inhiben esta independiente secuencia a partir de distintos mecanismos de acción:

- Prolongación del período de inactivación de los canales de Na^{+} voltaje - dependientes.
- Aumento del efecto de inhibición del GABA (Mody 2004).
- Bloqueo de los canales T de calcio.
- Disminución de la acción de neurotransmisores excitatorios (glutamatérgicos) (Wong 1999)

CAP y actividad EEG anormal

En relación al CAP y la actividad paroxística, se ha estudiado la influencia de la epilepsia sobre los CAP y viceversa. Existe un aumento en el

número de CAP en pacientes con epilepsia, específicamente del sub tipo A1. Este incremento desaparece después del tratamiento con carbamazepina (Terzano 1997). Aunado a esto, se ha descrito que las descargas interictales (la actividad anormal que se presenta en medio de dos crisis clínicas), en epilepsias primarias, son más frecuentes durante los episodios con CAP que en episodios sin CAP (Terzano 1989). En epilepsias del lóbulo temporal, que son las más frecuentes en sueño, el aumento de actividad paroxística en los periodos con CAP es aun más claro y, en un análisis más fino, se observó que dentro de los CAP, la actividad paroxística era mas frecuente en la fase A (1.7 espigas por minuto) que en la fase B (0.7 espigas por minuto) (Parrino 2000). Estos hallazgos han sido más evidentes en epilepsia fronto-temporal (EFT) (Terzano 1991) y en epilepsias secundariamente generalizadas (ESG) (Terzano 1991), posiblemente por la relación entre el foco epiléptico y los circuitos neurofisiológicos involucrados en la producción de eventos fásicos. Dado que algunos elementos del CAP (complejos K y ondas lentas) se generan en el circuito tálamo cortical, que está involucrado en las EFT (epilepsia fronto-temporal) y en las ESG (epilepsias secundariamente generalizadas), podríamos pensar que la activación de las descargas EEG podrían estar interfiriendo en la función de los CAP, específicamente de CAP A1. En un grupo de pacientes con crisis nocturnas parciales (crisis motoras), se observó que, 43 de 45 crisis registradas, ocurrieron en sueño no MOR. De estas 45, 42 se presentaron durante periodos con CAP siempre durante la fase A (Arunkumar 1997, Manni 2005). En otro estudio, encontraron nuevamente que durante los periodos CAP se presentaban con mayor frecuencia las crisis nocturnas motoras, y que los paroxismos epilépticos tenían preferencia por la

fase A del CAP. También describieron que en la epilepsia primaria generalizada y en la epilepsia fronto-temporal secundarias a lesiones, la activación de las descargas interictales es mayor durante la fase A del periodo CAP y describen una clara inhibición de dicha actividad durante las fases B (Parrino 2000).Manni y colaboradores analizaron el sueño tras una crisis clínica, describiendo que los siguientes 30 minutos después de la crisis se observaba un incremento del rango CAP (numero de fases A y B por hora de tiempo CAP) (Manni 2005). En un estudio más reciente, donde se evaluó el sueño en niños con epilepsia benigna de la infancia con espigas Rolandicas, reportaron cambios mínimos en la macroestructura de sueño, sin embargo en el análisis del CAP, encontraron una disminución del tiempo CAP, principalmente en sueño ligero, una reducción de la actividad lenta característica del subtipo A1 y del numero de husos de sueño. Estos datos son inconsistentes con lo mencionado en caso de epilepsias en adultos, sin embargo, los autores concluyeron que los mecanismos fisiológicos de la generación de actividad lenta necesaria para la generación de A1, se alteraban por la presencia de espigas epilépticas (Bruni 2010).

Insomnio

El insomnio es uno de los síntomas que mas frecuentemente se observan en las clínicas de sueño. Se define como la dificultad repetitiva de iniciar, mantener o consolidar el sueño, en situaciones idóneas para ello, así como tener sueño no reparador, que repercute negativamente durante el día.(tabla 3).

Tabla III Criterios diagnósticos para insomnio

- Presentar dificultad para iniciar o mantener el sueño o tener un sueño no reparador por más de un mes.
 - Dicha dificultad debe presentarse en lugares y en horarios adecuados para dormir
 - Presentar por lo menos uno de los siguientes síntomas:
 - Fatiga o malestar.
 - Disminución de la atención, concentración o memoria.
 - Irritabilidad.
 - Somnolencia excesiva diurna.
 - Disminución de la energía o motivación.
 - Propensión a cometer errores en el trabajo, manejando etc.
 - Tensión, dolores de cabeza, síntomas gastrointestinales.
-

Datos de la Organización Mundial de la Salud revelan que, el 40% de la población mundial ha reportado queja de insomnio por más de dos semanas (agudo) y menos de seis meses, mientras que el 10% de la población refiere síntomas de insomnio crónico (por mas de seis meses) y que este problema afecta seriamente sus actividades diurna (Ohayon 2002). Las mujeres la población mayormente afectada (Buysse y Reynolds 1990). Aunado a esto, se ha reportado que el 5% de la población utiliza cotidianamente fármacos inductores de sueño (Skaer et al 1999).

En México se han realizado pocos estudios en relación a la incidencia del insomnio. Sin embargo, un análisis en una población general reveló que aproximadamente el 30% reporta sueño deficiente, mientras que alrededor del 8% presenta insomnio crónico. (Alvarado 1997). Estos datos coinciden con los

reportados en la población mundial por la ONU quien, por su alta incidencia, considera el insomnio un problema de salud pública.

Los síntomas de insomnio pueden clasificarse en base a distintos criterios; conforme al momento de la noche en que se presenten, a la duración y a la etiología. De acuerdo al momento en que se presentan podemos distinguir tres tipos de insomnio: el de inicio, que es la dificultad para conciliar el sueño (latencia a sueño mayor de 30 minutos); el intermedio, que se caracteriza por despertares a lo largo de la noche con dificultad para volver a dormir, y el insomnio tardío, despertar muy temprano y no ser capaz de conciliar el sueño nuevamente (Cooper 1994). Con respecto a su duración, el insomnio puede ser de tipo transitorio, la dificultad se ha presentado por menos de dos semanas; agudo, la queja permanece por más de dos semanas y hasta 6 meses, y crónico, más de seis meses. Y finalmente, por su etiología, podemos identificar 11 distintos sub tipos, según la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño, en donde se distinguen los casos donde el insomnio es un síntoma, parte de algún trastorno médico, consumo de sustancia o de otro trastorno del sueño (insomnio secundario), o el insomnio que no esta relacionado a la presencia de ningún trastorno (insomnio primario) (Tabla 4).

Tabla IV Clasificación del insomnio

- Insomnio de adaptación (insomnio agudo).
 - Insomnio psicofisiológico.
 - Insomnio paradójico.
 - Insomnio idiopático.
 - Insomnio secundario a trastornos mentales.
 - Higiene inadecuada de sueño.
 - Insomnio conductual de la niñez.
 - Insomnio debido a consumo de fármacos o drogas.
 - Insomnio debido a condiciones medicas.
 - Insomnio sin causas farmacológicas o fisiológicas conocidas (insomnio no orgánico).
 - Insomnio fisiológico inespecífico.
-

Datos como la edad que tenía el paciente en su primer episodio de insomnio o el tipo de insomnio (de inicio, intermedio o tardío), ofrece mucha información sobre la etiología. Pacientes con insomnio primario refieren haber iniciado con dificultades para dormir entre los 20 y los 30 años (Morin y Espie 1993) y generalmente inicia ante un evento poco ordinario (una entrevista, un examen, un trabajo nuevo) (Bastien 2001). El insomnio tardío esta altamente relacionado con trastornos del estado de ánimo, mientras que el insomnio de inicio se observa en pacientes con insomnio psicofisiológico o secundario a síndrome de piernas inquietas. El insomnio intermedio se observa en pacientes con síndrome de apnea de sueño y de movimientos periódicos de las extremidades.

Insomnio idiopático

En relación al Insomnio Idiopático, se estima que se presenta entre el 5% y el 10% de la población con queja de insomnio (Buysse 1994). Su principal característica es su larga duración (varios años), se inicia en la infancia; la dificultad para iniciar el sueño es persistente aunque puede desaparecer por cortos episodios y su inicio no se relaciona con ningún evento específico, ni puede ser explicado por algún otro trastorno médico o de sueño. Los síntomas más frecuentemente observados en esta población son: somnolencia, alteraciones del estado de ánimo, problemas de memoria, aprendizaje y concentración (Cortcos 2006).

Se ha propuesto que el insomnio idiopático podría tener un origen neurológico, asociado a las estructuras responsables del sistema de vigilia-sueño (ASDA 1997). También ha sido descrito un patrón familiar, aunque aun existen controversias al respecto (ASDA 1997). Aunado a esto algunas investigaciones han descrito hipoactividad en regiones involucradas en la generación del sueño y aumento de actividad en centros de la vigilia. Por lo que se propone que el insomnio es secundario a un desbalance entre centros de activación y los sistemas promotores de sueño (Desseilles 2008). Estudios electroencefalográficos confirman una hiperactividad cortical en pacientes con insomnio idiopático, por la presencia de actividad beta y gamma durante el inicio del sueño y en el sueño ligero (Perlis 2001). Un estudio realizado por Nofzinger demostró que estos pacientes presentan un aumento de consumo de glucosa global en una tomografía por emisión de positrones (PET) durante la transición vigilia-sueño (Nofzinger2004).

CAP, EEG anormal e insomnio idiopático

El análisis de los CAP comenzó cuando el análisis de la macroestructura del sueño no ayudaba a dilucidar los síntomas de somnolencia o de insomnio que reportaban algunos pacientes, ya que la proporción de las etapas de sueño no tenían alteraciones significativas. Esto dio pie a un análisis mas detallado de los grafoelementos que se presentan durante el sueño.

El diagnóstico de insomnio idiopático es principalmente clínico, es decir, se realiza el diagnóstico después de haber llevado a cabo una completa historia clínica del paciente y tras descartar la presencia de síntomas sugestivos de otro trastorno de sueño o médico que cause la queja del paciente. En este tipo de pacientes, no está indicado el estudio polisomnográfico, ya que la macroestructura de sueño no esta necesariamente afectada(Bonnet y Arand 1996).El tratamiento es principalmente con terapia cognitivo conductual o con alguna otra terapia psicológica y dependiendo el caso, puede apoyarse con hipnóticos en las primeras semanas de terapia.

Se ha reportado la presencia de actividad paroxística en algunos pacientes cuya queja principal es el insomnio y dado que existe una estrecha relación entre actividad paroxística y CAP; el análisis de estos en pacientes con insomnio que presentan actividad paroxística es de enorme importancia.

JUSTIFICACIÓN

El análisis de la macroestructura de sueño en pacientes que sufren de insomnio idiopático, no ha brindado elementos que nos ayuden a elucidar la posible causa de este tipo de insomnio. El estudio polisomnográfico no es una

indicación rutinaria en casos de insomnio, sin embargo, recientemente se ha detectado una alta frecuencia de paroxismos en el registro nocturno con montaje 10/20, de pacientes insomnes con algunos datos de ansiedad agregada. Estos datos sugieren la necesidad de estudiar a fondo la microestructura del patrón de sueño en pacientes insomnes, poniendo particular énfasis en el análisis de los CAPs y su relación con la actividad paroxística.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se puede realizar un diagnóstico diferencial en un grupo de pacientes con diagnóstico de insomnio idiopático a partir de la valoración electroencefalográfica y del CAP?

HIPÓTESIS

Existe una alta incidencia de alteraciones eléctricas cerebrales en pacientes con insomnio idiopático. La presencia de estas alteraciones condiciona cambios en el patrón alternante cíclico. Es por ello que la valoración de la actividad cerebral y del patrón alterante cíclico aportará información para un diagnóstico diferencial en pacientes con insomnio idiopático.

OBJETIVO GENERAL

Describir la actividad eléctrica cerebral durante el sueño y el CAP, en pacientes con insomnio idiopático, mediante un estudio polisomnográfico con montaje bipolar (convencional de EEG)

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Determinar la incidencia de actividad paroxística en pacientes con insomnio idiopático.
2. Detallar la morfología, frecuencia y amplitud de la actividad paroxística.
3. Localizar la región cerebral esta alteración.
4. Describir la frecuencia de CAP's el subtipo (A1, A2 o A3) y el tiempo CAP y no CAP en ambos grupos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio polisomnográfico a 22 pacientes de ambos sexos, diestros y edades entre 19 y 45 años, con insomnio idiopático de reciente diagnóstico. El estudio incluyó el registro de actividad electroencefalográfica (EEG), electrooculográfica (EOG), electromiográficas (EMG), electrocardiográfica (EKG) y las variables respiratorias (esfuerzo toraco-abdominal flujo nasal, y oximetría). Para el registro de la actividad cortical, se utilizó un montaje de electroencefalografía convencional, es decir 16 canales con derivaciones bi-polares (Fp1-F3, F3 -C3, C3-P3, P3-O1, F7-T3, T3-T5, T5-O1, FP2-F4, F4-C4, P4-O2, F8-T4, T4-T6, T6-O2).

Los pacientes fueron captados de clínicas de trastornos de sueño, a las que acudían a valoración por primera vez. Tras confirmar el diagnóstico, aceptar participar en esta investigación (firma de consentimiento informado) y previo a recibir cualquier tratamiento o terapia para controlar su problema de sueño, se les realizó el estudio antes mencionado con duración de 8 horas. En todos los casos el estudio inició a las 22:30hrs y terminó a las 06:30hrs. Una

vez obtenido el registro, el paciente regresó a su clínica de origen para iniciar su tratamiento. Fueron excluidos de esta investigación, aquellos en quienes se confirmó otro trastorno de sueño con el registro polisomnográfico, a pesar de no presentar sintomatología en la primer entrevista. Los registros se llevaron a cabo en la Clínica de Trastornos de Sueño de la Universidad Autónoma Metropolitana con un polígrafo digital Cadwell de 32 canales.

El registro de sueño se interpretó de acuerdo los criterios de interpretación de las fases de sueño publicadas en el 2007 por la AASM (American Association of Sleep Medicine) (Iber C 2007). El análisis de CAP se realizó mediante los criterios establecidos en el Atlas publicado por Terzano (Terzano 2002).

La interpretación electroencefalográfica fue realizada por tres neurofisiólogos, quienes ignoraban la historia clínica de los pacientes.

Los estudios se agruparon en dos conjuntos; aquellos quienes no presentaron alteraciones EEG (grupo A), y quienes si la presentaron (Grupo B).

Se realizó el análisis de distribución de la muestra, donde se observó que nuestros datos presentaban una distribución normal, por lo que para conocer la diferencia de las medias entre ambos grupos, se utilizó la prueba T para muestras independientes. La significancia se estableció en $P \leq 0.05$.

Posteriormente se buscaron diferencias entre nuestros grupos y pacientes con insomnio idiopático previamente reportados tanto en población mexicana como en pacientes extranjeros; con la finalidad de definir si nuestro grupo con alteración electroencefalográfica se comportaban diferente a lo reportado en la literatura para otros grupos con insomnio idiopático.

RESULTADOS

De los 22 pacientes registrados, 12 (55%) presentaron alguna alteración electroencefalográfica (Grupo B). La media de edad del grupo B fue de 28 años contra 31 años del grupo A. La distribución con respecto al género en el grupo B fue de 50% hombres y 50% mujeres, mientras que el grupo A fue de 20% hombres y el 80% restante, mujeres (Tabla 5).

Tabla V Medias de las características de la población entre grupos

	Sin alteración n=10	Con alteración n=12
Edad (años)	31	28
Proporción de genero	H 2 M 8	H 6 M 6
Tiempo de evolución (años)	16.5	6
Edad de inicio	15	22

De los 12 pacientes del grupo B, 8 (66%) presentaron las anomalías en el hemisferio izquierdo, mientras que el resto (33%) presentaba dicha actividad en ambos hemisferios. En el 75% de los pacientes la alteración se localizó en el lóbulo frontal, el 16% lo presentaron en la región fronto-central y el 9% restante la presentó en la región centro-parietal. (Tabla 6)

Dentro de las alteraciones electroencefalográficas, las más frecuentes fueron las ondas agudas, en el 83% de los pacientes, seguido por las puntas

en inversión de fase (28%), cabe señalar que algunos pacientes presentaron más de un tipo de alteración (Ej. ondas agudas y puntas en inversión de fase) (Figura 18).

Tabla VI Anormalidades electroencefalográficas

Alteración EEG/localización	Número (N=12)	%
Ondas agudas	10	83%
Ondas agudas en inversión de fase	4	28%
Puntas	2	16%
Actividad lenta	2	16%
Hemisferio izquierdo	8	66.6%
Hemisferio Derecho	0	0%
Bilateral	4	33.3%

Con respecto a las variables PSG, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 8 de ellas: latencia a sueño ($P=.03$), tiempo total de sueño ($P=.007$), tiempo total de vigilia en minutos ($P=.01$), porcentaje del tiempo total de vigilia ($p=.017$), eficiencia de sueño ($P=.01$), porcentaje del sueño ligero ($P=.041$), porcentaje de sueño de ondas lentas ($P=.003$), y en el índice del sub tipo A1 del patrón alternante cíclico CAP ($P=.01$) (Figura 19 y 20) (Tabla 7).

A pesar de que no se encontraron diferencias significativas en el número de despertares, es importante señalar que los despertares del grupo B eran mas largos que los del grupo A, también es necesario resaltar que los pacientes del grupo B presentaban actividad eléctrica anormal previo al despertar en la mayor parte de los casos.

Alteraciones electroencefalográficas



A

B



C

D



E

F

En la figura 18 se pueden ver algunos ejemplos de las alteraciones electroencefalográficas encontradas en nuestros pacientes; tales como: puntas frontales (18A,18F), paroxismos de ondas agudas (18B), puntas fronto-centrales (18C), puntas fronto-centrales bilaterales (18D), puntas fronto-centrales izquierdas (18E).

Tabla VII

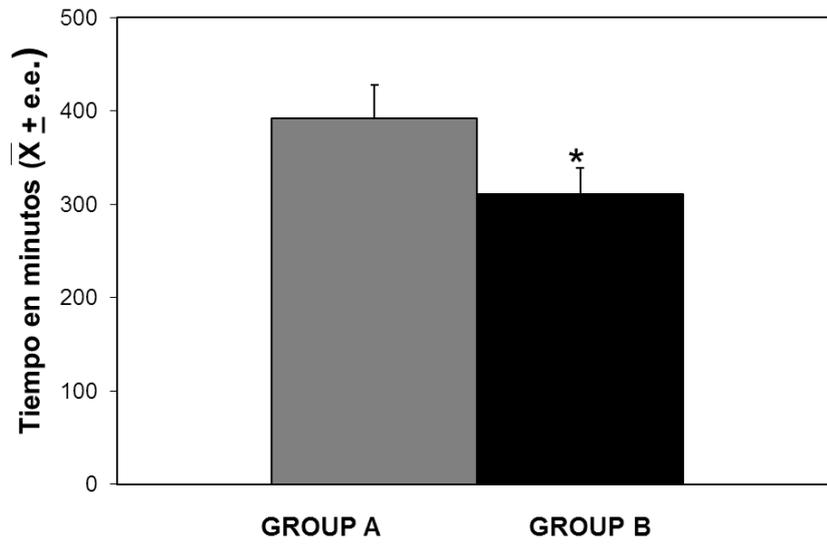
VARIABLES POLISOMNOGRÁFICAS

	Grupo A N=10 (±EE)	Grupo B N=12(±EE)	sig. p<0.05
LS min	24.7(±8)	54 (±16)	.03
TTS min	392.3(±35)	311(±28.9)	.007
TTV %	19 (±4.5)	34.5 (±3.7)	.01
VPS min	52.4(±31)	105.3(±34)	
LMOR min	126(±29)	116.2(±31)	
SL %	71.5(±3.4)	63.5(±4.8)	.003
SOL %	11.0 (±3.0)	20.7(±3.6)	.041
SMOR %	17.2(±2.2)	15.7(±2.2)	
despertares num.	7.4(±3.7)	19(±10.9)	
Índicemicrodespertares	16.5(±5.0)	8.1(±2.8)	
ES	80.7(±7.1)	65.7(±6.5)	.018
Índice CAP A1	8.9 (±1.6)	25.0 (±3.1)	.01
Índice CAP A2	2.3 (±.9)	6.5(±2.1)	
Índice CAP A3	13.1 (±3.8)	9.0 (±2.6)	

P<0.05 LS: latencia a sueño, TTS: tiempo total de sueño TTV: tiempo total de vigilia, VPS: vigilia posterior a sueño, LMOR: latencia a sueño MOR, SL%: porcentaje de sueño ligero, SOL%: porcentaje de sueño de ondas lentas, SMOR%: porcentaje de sueño MOR, ES: eficiencia de sueño.

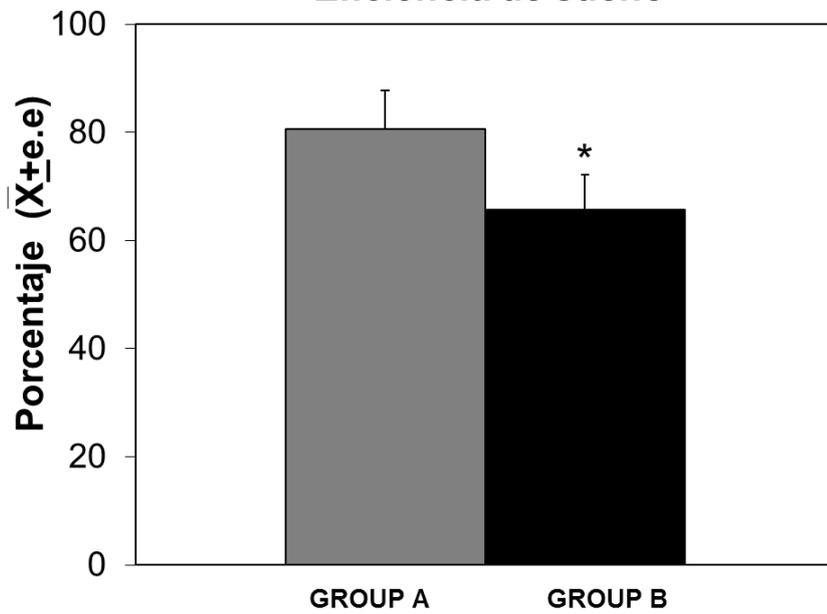
VARIABLES POLISOMNOGRÁFICAS

Tiempo Total de Sueño

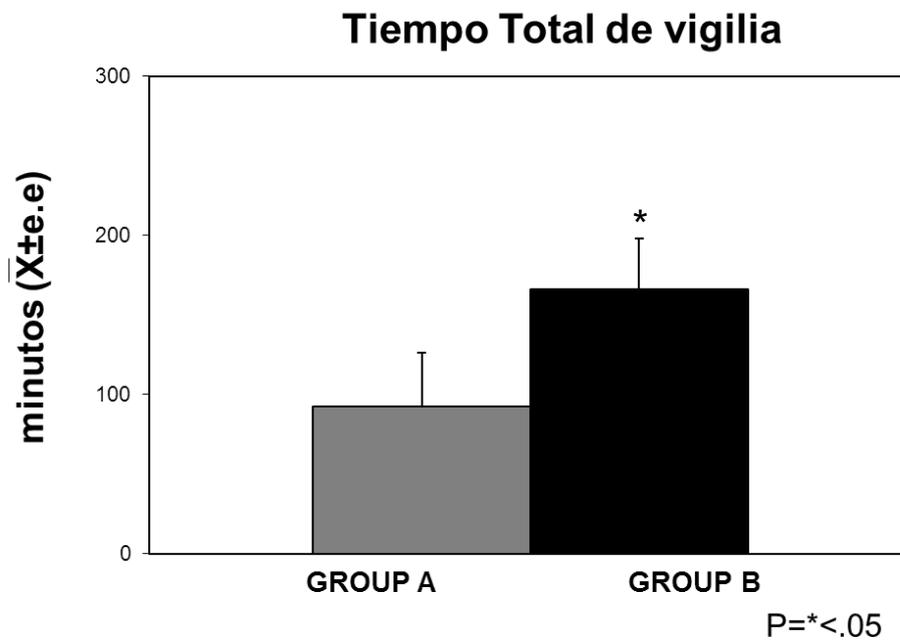
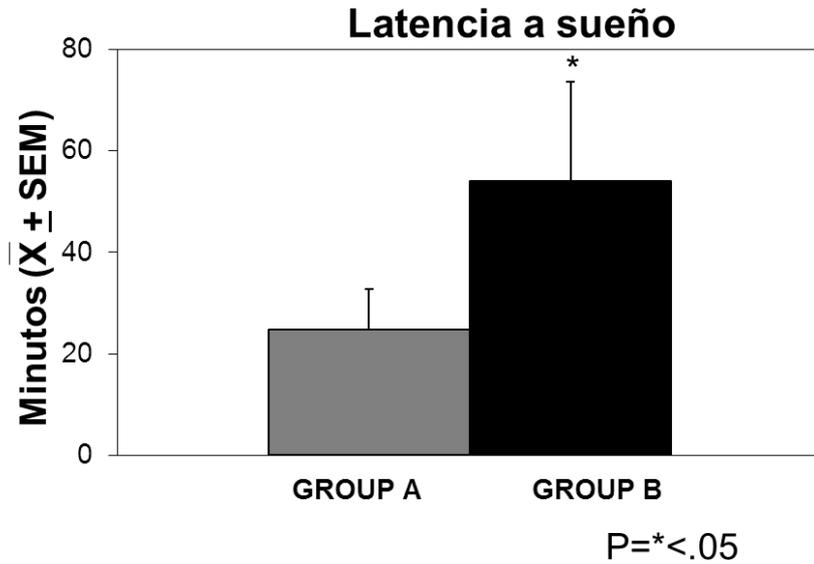


P= *<.01

Eficiencia de sueño

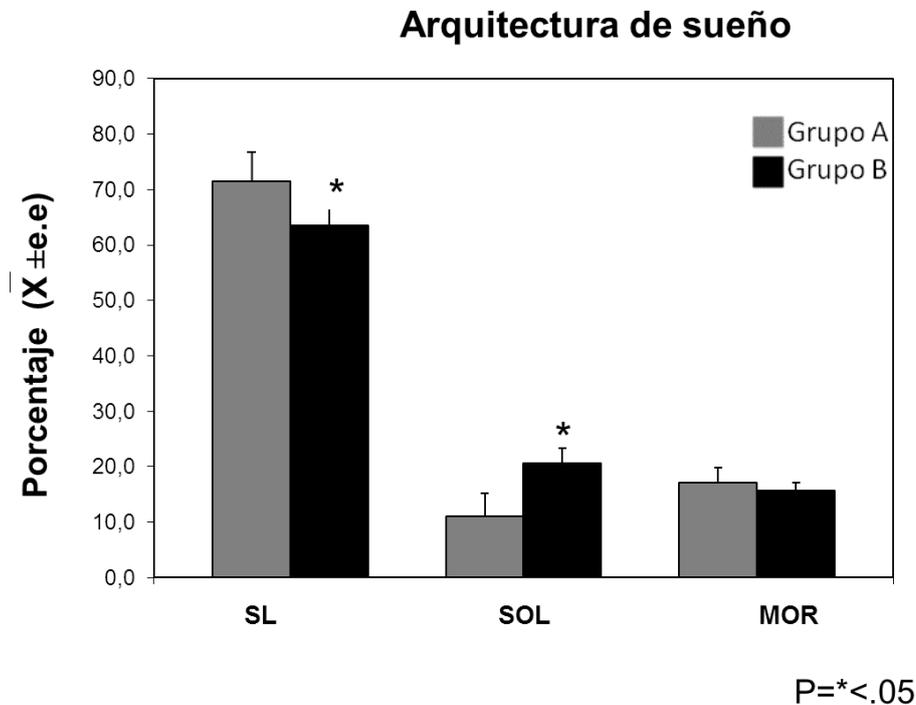


P= *<.01

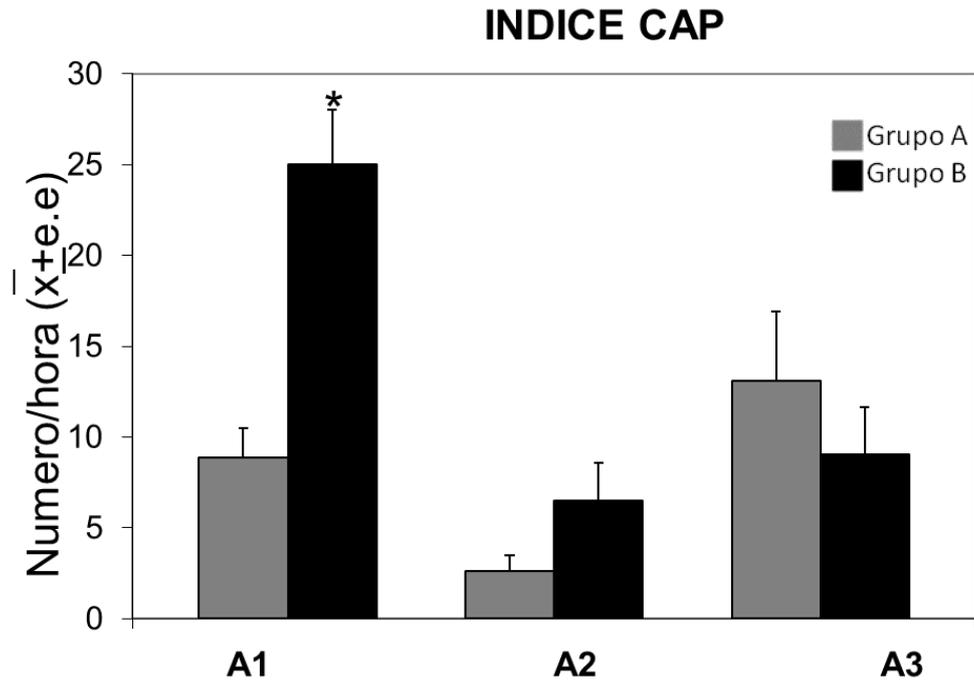


En la figura 19 se muestran las diferencias observadas entre el grupo A y el grupo B en las variables polisomnográficas. Observamos diferencias significativas en el tiempo total de sueño ($p < 0.01$), eficiencia de sueño ($p < 0.01$), en la latencia a sueño ($p < 0.05$) y en el tiempo total de vigilia ($p < 0.05$). Se utilizó una T para muestras independientes para determinar las diferencias entre grupos.

Arquitectura de sueño y Patrón Alternante Cíclico



En la figura 20 se observan las diferencias de las medias del tiempo total de sueño (porcentaje) de cada una de las etapas: SL (sueño Ligero) SOL (sueño de ondas lentas) y MOR (sueño MOR) entre el grupo A (sin alteración) y el grupo B (con alteración). El grupo B presentó menor cantidad de sueño ligero y más sueño de ondas lentas que el grupo A. Dichas diferencias se determinaron con una prueba T para muestras independientes.



P=*<.01

La figura 21 muestra las diferencias en las medias del índice del patrón alternante cíclico entre el grupo A y el grupo B; el subtipo A1 es significativamente mayor en el grupo B (.01) Dichas diferencias se determinaron con una prueba T para muestras independientes.

Ante los hallazgos anteriores, fue relevante para esta investigación, comparar ambos grupos con datos reportados en la literatura. Esto se realizó con los datos publicados por Lanfranchi (Lanfranchi et al 2006). en pacientes Canadienses con insomnio primario crónico.

Este análisis reveló diferencias significativas con el grupo B en 3 de las 8 variables que son diferentes entre nuestros grupos: TTS (P=.000), ES (P=.000), y SOL (P=.000) no encontrando diferencias con el grupo A. En una segunda etapa surgió el interés de contrastar nuestros datos con los obtenidos en otra población mexicana. Para esto, se obtuvo la colaboración de la Clínica

de Trastornos de Sueño de la UNAM, que nos facilitó los datos polisomnográficos obtenidos de un grupo de pacientes con este mismo tipo de insomnio (Jiménez datos no publicados). La relevancia de este análisis, radica en que tanto nuestros pacientes, como los de la UNAM, comparten características que influyen en el sueño, tales como: vivir en la misma ciudad, hábitos de sueño, alimenticios, de trabajo, etc. Cabe mencionar que, estos pacientes no se encontraban bajo algún tratamiento para controlar el insomnio y los estudios se realizaron bajo circunstancias semejantes. Para este análisis, se utilizó nuevamente la prueba de medias de una población. Los resultados revelaron que 5 de las 8 variables diferentes entre nuestros grupos, fueron diferentes significativamente con el grupo B no así con el grupo A. Las 5 variables donde encontramos diferencias fueron: TTS ($P=.001$), ES ($P=.006$), %SOL ($P=.000$), %TTV ($P=.011$) y LS ($P=.011$). (Tabla 8) (Figura 21). El grupo de pacientes con alteración EEG presentó menor tiempo total de sueño y eficiencia de sueño; así como mayor latencia a sueño, tiempo total de vigilia y sueño de ondas lentas que el grupo de pacientes insomnes de Jiménez. (Jiménez datos no publicados).

En relación a las variables clínicas, se encontró diferencia significativa en el tiempo de evolución entre el grupo A y el grupo B ($P=.01$).

Figura 21

TTS y LS en diferentes grupos de pacientes con insomnio idiopático

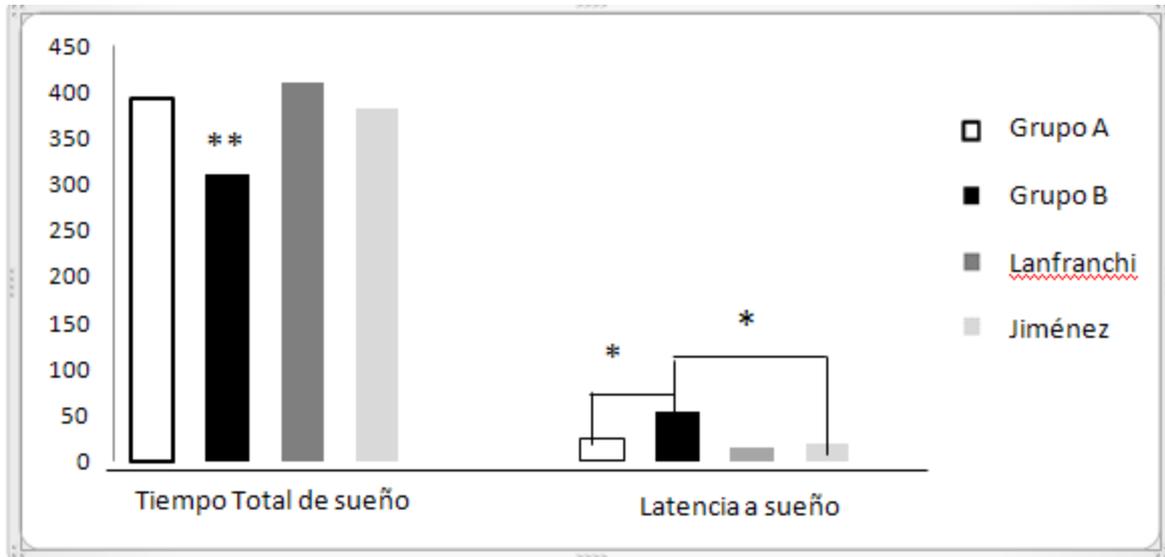


Figura 21. Se observa que el grupo B tienen menor tiempo total de sueño (**<.001) y mayor latencia a sueño (*.05) en comparación a los grupos con insomnio idiopático reportados por Lanfranchi (2006) y Jiménez (datos no publicados Clínica de Sueño UNAM)

DISCUSIÓN

Se registraron 22 pacientes con insomnio idiopático; de éstos, 12 presentaron alteraciones electroencefalográficas durante el sueño conocidas como: variantes normales de aspectos epileptiformes. Las alteraciones más frecuentes encontradas en nuestra muestra fueron de tipo irritativo, es decir, puntas y ondas agudas; y se observaron con mayor frecuencia en hemisferio izquierdo.

Las variantes normales de tipo epileptiformes son paroxismos presentes en el 5% de la población en general (Santin 2003), y no se asocian con crisis clínicas (por lo cual no se consideran como epilepsia). Entre estas variantes normales, encontramos un subgrupo de actividad irritativa, que corresponde a cerca del 21% (Santin 2003) de esta población con variantes normales; esto significa que el 1.05% de la población general presenta variantes normales epileptiformes de tipo irritativa.

Llama la atención, la diferencia en la frecuencia de sujetos con actividad epileptiforme entre un grupo con insomnio y la población general (1.05% vs 55%). Dada esta marcada diferencia y la consistencia de la actividad epileptiforme, podríamos sugerir una relación entre la presencia de actividad epileptiforme y el insomnio. Esta relación podría sustentarse aun más, al resaltar origen de estos fenómenos: en ambos trastornos se ha descrito una hiperexcitabilidad neuronal.

Al comparar las variables poliosmnográficas entre los pacientes con alteraciones eléctricas cerebrales y los que no las presentaban, encontramos que el primer grupo presentó: aumento en el tiempo total de vigilia, en el

número de despertares y en la latencia sueño, así como disminución en la eficiencia del sueño. Como podemos observar, el grupo de pacientes con actividad epileptiforme presentan una estructura de sueño más deteriorada. Sabemos que, en pacientes con epilepsia, la presencia de descargas anormales afecta la continuidad y la duración de sueño, es por ello que el grupo con alteraciones eléctricas cerebrales podría estar presentando dicha fragmentación asociadas a las descargas epileptiformes. Esto explicaría que las características del insomnio, son diferentes comparadas con pacientes con insomnio sin alteraciones eléctricas cerebrales.

Con respecto al CAP, encontramos un importante aumento en el subtipo A1. Este incremento podría explicarse, entendiendo que la presencia de A1 es el resultado cortical de la activación de estructura promotoras de sueño. Es por ello que, como respuesta a las frecuentes descargas epileptiformes que generan fragmentación del sueño, el cerebro debe activar mecanismos para mantener al sujeto dormido, ante la necesidad natural de sueño.

En relación a las variables PSG, los pacientes del grupo A se comportan como lo descrito en pacientes con insomnio idiopático, mientras que los pacientes del grupo B presentan diferencias significativas en estas variables. Cabe señalar que el grupo B consistentemente era más homogéneo en todos sus valores PSG. Esto sugiere que estamos ante dos grupos diferentes y que el estudio polisomnográfico con montaje 10/20 es una herramienta indispensable para distinguir el tipo de paciente, es decir, para poder realizar un diagnóstico diferencial. La importancia de este hallazgo radica en reconocer la existencia de pacientes con características y necesidad diferentes a las que hasta ahora les hemos ofrecido, tener las herramientas para identificarlos, y

con ello, brindar un tratamiento más especializado, que deberá estar enfocado en el control de las descargas electroencefalográficas.

Otra variable que es capaz de diferenciar a nuestros grupos, como ya se mencionó, es la severidad del insomnio. Los pacientes del grupo B presentan sintomatología más severa, es decir, el insomnio es más grave cuando se asocia a alteraciones electroencefalográficas. Esta podría ser la razón por la cual los pacientes acuden a una clínica de sueño pocos años después de haber iniciado el trastorno a diferencia de los pacientes del grupo A, en quienes el tiempo de evolución era significativamente mayor. En este mismo sentido, observamos diferencias, en la prevalencia por género, mientras que el grupo A se comporta como lo reportado en la literatura (1.5:1 mujeres) (Buysse 1990), en el grupo B se pierde dicha proporción (1:1); esta diferencia podría estar relacionada con la etiología del insomnio de cada grupo.

Finalmente, la correlación encontrada entre la edad de inicio del trastorno y la eficiencia de sueño, sugiere que el origen del trastorno podría evolucionar a un mayor deterioro de los mecanismos propios de sueño, ya que a menor edad de inicio del trastorno, mayor es el deterioro del patrón de sueño. Observamos este mismo patrón en pacientes con epilepsia, quienes presentan un deterioro importante en el ciclo sueño-vigilia.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, se muestra que más de la mitad de los pacientes con diagnóstico clínico de insomnio idiopático, presentan alteraciones en la actividad eléctrica cerebral. Lo que nos lleva a concluir que estamos ante dos grupos, cuya etiología, curso de la enfermedad, prevalencia, variables PSG etc. son diferentes, por lo que desde esta perspectiva, el abordaje terapéutico deberá ser diferente.

En este sentido, lo primero que llama la atención en nuestros resultados es la frecuencia tan alta (55%) de actividad irritativa en pacientes cuya única queja es insomnio. Dichas alteraciones aumentan el número de despertares y el tiempo de éstos, por lo que la queja de insomnio esta relacionada con este hallazgo electroencefalográfico. Por otro lado, sabemos que en algunos pacientes con insomnio idiopático, el tiempo total de sueño no se incrementa significativamente con el tratamiento convencional, como fue reportado con la terapia cognitiva conductual (Van 2010). Esta resistencia al tratamiento, podría explicarse por la presencia de alteraciones eléctricas-cerebrales, como las reportadas en el presente estudio, asociadas a su problema de sueño. Aquí nos topamos con uno de los puntos más relevantes que se desprenden de este trabajo. Por un lado ya mencionamos que sujetos que presentan variables normales de tipo epileptiforme no son medicados con anticonvulsivantes, esto se debe a que aparentemente este 5% de la población no presenta correlaciones clínicas asociados a la presencia de las alteraciones eléctricas cerebrales, por lo que iniciar un tratamiento que les generará efectos indeseables no es el abordaje terapéutico recomendado. Sin embargo, dado que proponemos que dichas variantes normales están asociadas a la queja de

insomnio, se debería re valorar la posibilidad de ofrecerles un tratamiento para el control de esta actividad irritativa. En este mismo sentido sabemos que, por un lado, los pacientes con insomnio idiopático muestran una hiperexcitabilidad neuronal en sitios asociados con el mantenimiento de la vigilia; mientras que por otro lado, los pacientes con epilepsia, presentan igualmente un desbalance entre mecanismos de inhibición (sistema gabaérgico) y mecanismos de excitación (sistema glutamatérgico) por lo que los tratamientos antiepilépticos están dirigidos a incrementar el efecto inhibitorio del gaba y/o disminuir el efecto excitatorio del glutamato. Con estos antecedentes podríamos pensar que los pacientes con insomnio y actividad epileptiforme podrían ser tratados con fármacos antiepilépticos controlando dicha actividad, y la hiperexcitabilidad que la genera, y con ello: el insomnio.

Por lo anterior podemos señalar la importancia de realizar estudios polisomnográficos con montaje completo (electroencefalograma convencional) a los pacientes con insomnio crónico, a pesar de que no presenten datos clínicos de otro trastorno de sueño o médico; ya que, muy probablemente, una proporción importante (en nuestro caso más de 50%) presentarán alteraciones electroencefalográficas. Es importante resaltar la necesidad de utilizar el montaje de electroencefalografía convencional (18 electrodos activos), con referencias bipolares, ya que dicho montaje ayuda a identificar anormalidades y focalizarlas.

PERSPECTIVAS

Este estudio se limita a describir la actividad irritativa encontrada en la población estudiada; al contraponer nuestros hallazgos con los datos reportados previamente en estos pacientes, nos hace pensar que estas alteraciones están provocando el insomnio. Sin embargo, hacen falta otros estudios para poder concluir dicha afirmación. Este estudio nos abre las puertas para realizar proyectos con diseños experimentales que nos ayuden a dilucidar la relación de la actividad irritativa con el insomnio; así como a proponer tratamientos alternos para este tipo de población.

REFERENCIAS

1. Al, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. (1999) Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics*. 1999 Jun; 103 (6 Pt 1):1263-71.
2. Alvarado R. (1997) Frecuencia de insomnio en México. *Arch NeurociénMex*; 2(2): 114-121.
3. American Academy of Sleep Disorders. (2005) International classification of sleep disorder. 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
4. American Sleep disorder association. (1997) International Classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Sleep disorder association , Rochester, MN.
5. American Sleep Disorders. Association and Sleep Research Society. ASDA report. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15(2): 173-84.
6. Arunkumar G, Dinner DS, Foldvary N. & Ahuja M. (1997) Relation of temporal lobe epilepsy and cyclic alternating patterns of sleep. *Epilepsia*; 38(suppl 8):119.
7. Asala SA, Okano Y, Honda K, Inoue S, Effects of medial preopticlesionson sleep and wakefulness in unrestrained rats. *Neurosci Let* 1990; 114: 300–304.
8. Aston-Jones G. and Bloom F.E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J. Neurosci*. 1981;1: 876-886.

9. Bae C., Foldvary S. (2005) Normal Human sleep (29-37) En: Carney P., Berry R., Geyer J., Clinical Sleep Disorders Ed Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia USA.
10. Bastien, C, Vallieres A. & Morin CM. (2001) Validation of the Insomnia Severity Index as a clinical outcome measure for insomnia research. *Sleep Medicine*, 2, 297-307.
11. Bazil C., Herman S., Pedley T. (2002) Focal Electroencephalographic abnormalities En: Ebersol J., Pedley T., (pp 303-347) Current Practice of Clinical Electroencephalography. Philadelphia Ed. Lippincott Williams and Wilkins.
12. Berridge CW and Foote SL. Effects of locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus. *J. Neurosci.* 1991; 11: 3135-3145.
13. Blumcke I, Behle K, Malitschek B, et al. Immunohistochemical distribution of metabotropic glutamate receptor subtypes mGluR1b, mGluR2/3, mGluR4a and mGluR5 in human hippocampus. *Brain Res.* 1996; 736:217-226.
14. Bonnet MH, Arand DL. (1996) The consequences of a week of insomnia. *Sleep.* Jul; 19(6):453-61.
15. Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NT et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep–wake cycle. *Brain* 1997; 120: 1173–1197.
16. Bruni O, Novelli L, Luchetti A, Zarowski M, Meloni M, Cecili M, Villa M, Ferri R. Reduced NREM sleep instability in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Clin Neurophysiol.* 2010 May; 121(5):665-71.

17. Buysse, D. J. y Reynolds, C. F. (1990). Insomnia. En: Thorpy, M.J. (Ed.) Handbook of sleep disorders (pp. 373-434), New York: Marcel Dekker Inc.
18. Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Kupfer D.J. (1994) clinical diagnosis in 216 insomnia patients using the international classification of sleep disorders , DSM-IV y ICD-10 categories: a report from the APA/NIMH DSMIV field trial. Sleep 17 (7), 630-637.
19. Carskadon MA, Dement WC., Normal human Sleep: An overview, 2000.
20. Chase, M. H. (2000). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. En: Kryger, M.H., Roth, T. y Dement, W.C. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company.
21. Chatrian GE, Bergamini L, Dondey M, Klass DW, Lennox-Buchtal M, Petersen I.(1974) A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.. 37. 538-548.
22. Chou TC, Bjorkum AA, Gaus SE, Lu J, Scammell TE and Saper CB. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. J. Neurosci. 2002; 22: 977-990.
23. Cooper, R. (1994). Sleep. London: Chapman and Hall Medical.
24. Cortoos A, Verstraeten E, Cluydts R. Neurophysiological aspects of primary insomnia: implications for its treatment. Sleep Med Rev 2006;10:255-66

25. Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S.(2008) Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. *Sleep*. 2008 Jun;31(6):777-94.
26. Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA. (1991) EEG power density during recovery sleep in the morning. *ElectroencephClinNeurophysiol*; 78:203-214
27. Eggermann E, Serafin M, Bayer L, Machard D, Saint-Mleux B, Jones BE and Muhlethaler M. Orexins/hypocretins excite basal forebrain cholinergic neurones. *Neuroscience* 2001; 108:177-181.
28. elMansari M, Sakai K and Jouvet M. Unitary characteristics of presumptive cholinergic tegmental neurons during the sleep-waking cycle in freely moving cats. *Exp. Brain Res*. 1989;76: 519-529.
29. Eli M. Mizrahi, Ronald P. Lesser. (2003) Video-Electroencephalographic monitoring. (588-609) En: Ebersole J., Pedley T. *Current, Practice of clinical electroencephalography* Ed Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia USA.
30. España RA, Baldo BA, Kelley AE and Berridge CW. Wake-promoting and sleep-suppressing actions of hypocretin (orexin): basal forebrain sites of action. *Neuroscience* 2001; 106: 699-715.
31. Ferri R, Manconi M, Aricò D, Sagrada C, Zucconi M, Bruni O, Oldani A, Ferini-Strambi L. Acute dopamine-agonist treatment in restless legs syndrome: effects on sleep architecture and NREM sleep instability. *Sleep*. 2010 Jun;33(6):793-800.
32. Fisch BJ. Fisch and Spelmann's EEG primer. 3rd. Amsterdam: Elsevier, 1999.

33. Gerashchenko D, Kohls MD, Greco M, Waleh NS, Salin-Pascual R, Kilduff TS, Lappi DA and Shiromani PJ. Hypocretin-2-saporin lesions of the lateral hypothalamus produce narcoleptic-like sleep behavior in the rat. *J. Neurosci.* 2001; 21: 7273-7283.
34. Hans O., Soheyli N. (2000) EEG atlas En: Atlas and classification of electroencephalography. Ed. Saunders. Philadelphia.
35. Hernández-Peón R, Chávez-Ibarra G. Sleep induced by electrical or chemical stimulation of the forebrain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1963; 24: 188-198.
36. Hess WR. Das Schlafsyndrom als Folge zentraler Reizung. *Helv Physiol Pharmacol Acta* 1944; 2: 305-344.
37. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson JR, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification. 2007.
38. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson JR, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification. 2007.
39. Janz D. (1962) The Grand-mal epilepsy and the sleeping waking cycle *Epilepsia* 3: 69-109.
40. Jasper H.H. (1958) The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10: 371-375.
41. Jasper HH and Tessier J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep. *Science* 1971; 172: 601-602.

42. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958;10:371±375
43. Jiménez Correa U. (2008). Personal communication.
44. John J, Kumar V, Gopinath G. Recovery of sleep after fetal preoptic transplantation in the medial preoptic area-lesioned rats. *Sleep* 1998; 21: 601– 606.
45. Kohr G, Mody I. Kindling increases *N*-methyl-D-aspartate potency at single *N*-methyl-D-aspartate channels in dentate gyrus granule cells. *Neuroscience*. 1994;62:975-981.
46. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L, Dumont M, Morin CM, Montplaisir J.(2009) Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk. *Sleep*. Jun 1;32(6):760-6.
47. Lesch, D. y Spire P. (1990). Clinical Electroencephalography. En: Thorpy, M.J. (Ed.) Handbook of sleep disorders (pp. 13-32), New York: Marcel Dekker Inc.
48. Liborio Parrino, Arianna Smerieri, Maria Cristina Spaggiari, Mario Giovanni Terzano.
49. Lieberman DN, Mody I. Regulation of NMDA channel function by endogenous Ca(2+)-dependent phosphatase. *Nature*. 1994;369:235-239.
50. Lin JS, Sakai K and Jouvet M. Hypothalamo-preoptichistaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur. J. Neurosci*. 1994; 6: 618-625.

51. Malow, BA. Fromes, GA., Aldrich MS. (1997) Usefulness of polysomnography in epilepsy patients. *Neurology*, 46:1389-1394.
52. Martines V., Rojas G., (1998) Elementos electroencefalográficos normales. En: *Técnicas de electroencefalografía*. (pp 387-397) Ed. Comunicaciones científicas mexicanas. México DF.
53. McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* 1975; **189**: 58–60
54. McGinty DJ. and Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res.* 1976; 101: 569-575.
55. Mody I, Pearce RA. Diversity of inhibitory neurotransmission through GABA (A) receptors. *Neurosci.* 2004;27:569-575.
56. Monnier M, Koller T, Graber SL. Humoral influences of induced sleep and arousal upon electrical brain activity of animals with crossed circulation. *Exp Neurol* 1963; 264-277.
57. Morin C.M., Espie C.A. (2003) Clinical Features of insomnia En: *Insomnia a clinical guide to assessment and treatment*. New York. Ed .Plenum Publishers.
58. Morin, C.M. (1993) *Insomnia: Psychological assessment and management*. New York: Guilford Press.
59. Niedermeyer E. The normal EEG of the waking adult. En Niedermeyer E, Lopes da Silva F, editores. *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields*. Baltimore. Williams and Wilkins, 1993.

60. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2126.
61. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002; 6:97-111.
62. Parrino L., Ferrillo F., Smerieri A., Spaggiari M., Palomva V., Rossi M., Terzano M. (2004) Is insomnia a neurophysiological disorder? The role of sleep EEG microstructure. *Brain Res. Bull.* Jun 30; 63(5): 377-83.
63. Parrino L., Smerieri A., Spaggiari MC., Terzano MG. (2000) Cyclic alternating pattern (CAP) and epilepsy during sleep: How a physiological rhythm modulates a pathological event. *Clinical Neurophysiology* 111, suppl. 2 /39-S46.
64. Pedly T.A. EEG patterns that mimic epileptiform discharges but have no association with seizures. En Henry C., editor. *Current clinical neurophysiology: Update of EEG and evoked potentials*. NY. Elsevier / North Holland, 1980.
65. Perlis ML, Merica H, Smith MT, Giles DE. Beta EEG activity and insomnia. *Sleep Med Rev* 2001; 5:365-76.
66. Poryazova R, Werth E, Parrino L, Terzano MG, Bassetti CL. Cyclic alternating pattern in narcolepsy patients and healthy controls after partial and total sleep deprivation. *ClinNeurophysiol.* 2011 Sep; 122(9):1788-93.
67. Rechtschaffen, A. y Kales, A. (1968) A manual of standardized terminology: techniques and scoring system of sleep stages of human subjects. Los Angeles, Calif: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.

68. Redline S, Kirchner HL, Quan SF et al. The effects of age, sex, ethnicity and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Inter Med.* 2004;164: 406-418.
69. Sastre JP, Jouvet M. Le comportement tonique du chat. *Physiol Behav* 1979; 22: 979–989.
70. Scholle S, Beyer U, Bernhard M, Eichholz S, Erler T, Graness P, Goldmann-Schnalke B, Heisch K, Kirchhoff F, Klementz K, Koch G, Kramer A, Schmidlein C, Schneider B, Walther B, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: quantitative sleep parameters. *Sleep Med.* 2011 Jun; 12(6):542-9.
71. Skaer, T., Robinson, L., Sclar, D. y Galin, R. (1999) Psychiatric comorbidity and pharmacological treatment patterns among patients presenting with insomnia. *Clinical drug investigation*, 18: 161-167.
72. Steriade M, David A, McCormick, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262:679-85.
73. Szymusiak R, Danowski J, McGinty D. Exposure to heat restores sleep in cats with preoptic/anterior hypothalamic cell loss. *Brain Res* 1991; 541: 134–138.
74. Terzano M, Liborio L, (1993) Clinical Applications of Cyclic Alternating Pattern. *Physiology & Behavior*. Vol. 54, pp. 807-813.
75. Terzano M, Parrino L, Smerieria A, Chervinb R, Chokrovertyc S, Guilleminaultd C, et al. (2002) Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. *Sleep Medicine* 3; 187–199.

76. Terzano M., Mongue-Strauss MF., Mikol F., Sapaggiari M., Parrino L. (1997) Cyclic alternating patterns as a provocative factor in nocturnal paroxysmal dystonia. *Epilepsia*; 38:1015-1025.
77. Terzano M., Parrino L., Sapaggiari M., Palomba V., Rossi M., Smerieri A. (2003) CAP variables and arousals as sleep electroencephalogram markers for primary insomnia. *Clin Neurophysiol. Sep*; 114(9):1715-23.
78. Terzano MG, Parrino L, Anelli S, Halasz P. (1989) Modulation of generalized spike and wave discharges during sleep by cyclic alternating pattern. *Epilepsia*; 30:772-781.
79. Terzano MG, Parrino L, Boselli M, Sapaggiari MC, Di Giovanni G. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clin Neurophysiol*. 1996 Mar; 13(2):145-55.
80. Terzano MG, Parrino L, Sapaggiari MC., Barusi R., Simeoni S. (1991) Discriminatory effect of cyclic alternating pattern in focal lesion and benign rolandic interictal spike during sleep. *Epilepsia* 32: 616-628.
81. Terzano MG, Parrino L. Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem. *Sleep*. 1992 Feb; 15(1):64-70.
82. Thorpy, M.J. y Yager, J. (1991). *The encyclopedia of sleep and sleep disorders*. New York: Facts on File Inc.
83. Tong G, Shepherd D, Jahr CE. Synaptic desensitization of NMDA receptors by calcineurin. *Science*. 1995; 267:1510-1512.

84. Touch J. (1982) Effect of awaking on epileptic activities in primary generalized myoclonic epilepsy. En: Sterman MB., Shouse MN, Passouant P., Sleep and Epilepsy, New York. Academy Press. 239-248.
85. Van Houdenhove, L., Buyse, B., Gabriëls, L., Van Diest, I., Van Den Bergh, O. (2010) Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia: Effectiveness in a clinical setting. *TijdschriftvoorPsychiatrie* Volume 52, Issue 2, , Pages 79-88
86. Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J NervMent Dis* 1930; 71: 249–259.
87. Webster HH and Jones BE. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Res.* 1988; 458: 285-302.
88. Westmoreland B. Benign EEG variants and patterns of uncertain clinical significance. En Daly D, Pedley T, editores. *Current practice of electroencephalography*. New York: Raven Press, 1990.
89. Wong RK, Bianchi R, Taylor GW, et al. Role of metabotropic glutamate receptors in epilepsy. *AdvNeurol.* 1999; 79:685-698.
90. Xi MC, Morales FR and Chase MH. Effects on sleep and wakefulness of the injection of hypocretin-1 (orexin-A) into the laterodorsal tegmental nucleus of the cat. *Brain Res.* 2001; 901: 259-264.
91. Young JK, WuM, Manaye KF, KcP, AllardJS, Mack SO, Haxhiu MA. Orexin stimulates breathing via medullary and spinal pathways. *J ApplPhysiol* 2005; 98(4)1387-1395.

