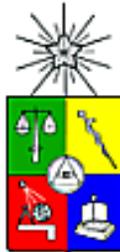


UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO



**TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM:
REM SIN ATONÍA Y CRONOBIOLOGÍA DEL SUEÑO REM.**

DANAY CLARISSA ESPINOZA CASTRO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

Director de Tesis: Prof. Dr. Adrián Ocampo-Garcés

Santiago de Chile

2019

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO

**Informe de Aprobación Tesis de
Doctorado en Ciencias Biomédicas**

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina,
que la tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas presentada por el candidato

DANAY CLARISSA ESPINOZA CASTRO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para
optar al Grado de **Doctor en Ciencias Biomédicas** en Examen de Defensa de
Tesis rendido el día 23 de Abril de 2019.

Prof. Dr. Adrián Ocampo-Garcés
Director de Tesis
Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina- Universidad de Chile

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

PROF. DR. PABLO PEIRANO

PROF. DR. PABLO HENNY

PROF. DR. PABLO GASPAR

PROF. DR. JOSÉ LUIS VALDÉS
Presidente de la Comisión de E

A Marcelo, como siempre.

A la abuela, también.

Agradecimientos

A mi madre, por el día a día de su vida entera.

A mi padre, por enseñarme la fortaleza.

A mi hermano, que hoy sería el más feliz de todos los presentes.

A la abuela, por todos los cafés que compartimos las noches de redacción y análisis de datos.

Al Profesor Ocampo, por haber sido mi guía en dos procesos académicos. Porque si hubiera un tercero, lo volvería a elegir.

A la Profesora Hógl, por su propuesta de realizar una colaboración y todo lo que sucedió en adelante.

A las cronochicas – Ingrid, Vicky y Javi- por convertir el laboratorio en un lugar de confianza. Porque la amistad trascendió el laboratorio y ahora es parte de la vida.

A Christian, por mover el mundo las mil veces que necesité su ayuda y darle calor humano a las paredes gris azules de la facultad.

Do Jarka, za bycie moją miłością w tym okresie.

A Paula y Francisca, por estar ahí desde tiempos inmemoriales.

Al adorable Maximiliano, la incomparable Wika, Gigia y su sabiduría, que fueron parte del proceso; a Federico, Fernanda, Leticia y Morena, por estar aquí hoy y llenarme de energías diariamente.

“Se pensó y se hizo”.

Graciela Araya.

INDICE

1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCION	
2.1 CICLO SUEÑO VIGILIA	13
2.1.1 Neurobiología del Ciclo Sueño Vigilia	
2.1.2 Sueño REM.	
2.1.3 Mecanismos generadores del sueño REM.	
2.1.4 Control de la Motoneurona durante el REM	
2.2 CRONOBIOLOGIA DEL SUEÑO REM	14
2.2.2 Mecanismos homeostáticos.	
2.2.3 Homeostasis del sueño REM.	
2.2.4 Homeostasis del sueño REM en humanos.	
2.2.5 Cronobiología de los fenómenos motores del sueño REM.	
2.3 TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM	24
2.3.2 Clínica: síntomas y signos.	
2.3.3 Clasificación y Fisiopatología	
2.3.4 RBD como predictor de enfermedades neurodegenerativas.	
2.3.5 Diagnóstico	
2.3.6 Métodos diagnósticos	
3. EL PROBLEMA	41
4. HIPOTESIS y OBJETIVOS	42
5. MATERIALES Y METODOS	43
6. RESULTADOS	53
7. DISCUSION	74
8. CONCLUSIONES	79
9. BIBLIOGRAFIA	81
10. ANEXOS	86

1. RESUMEN

El trastorno conductual del sueño REM (RBD) es una entidad clínica propuesta como precursor de alfa sinucleinopatías. Corresponde a una parasomnia caracterizada por signos polisomnográficos de REM sin atonía y enacción de los sueños durante el período de sueño REM. El RBD ocurriría como consecuencia de la alteración de mecanismos troncales responsables de la mantención de la atonía. La manifestación esporádica de las manifestaciones clínicas de un paciente RBD, sugiere la existencia de factores gatillantes. Se ha observado que la alta propensión al sueño REM facilita la ocurrencia de eventos motores durante el sueño REM, tal como ocurre en la narcolepsia y en ciertos tipos de síndrome de apnea obstructiva del sueño. Uno de los objetivos de interés al inicio de nuestro proyecto fue evaluar si las manifestaciones del RBD eran exacerbadas bajo privación de sueño REM.

Bajo la hipótesis inicial “*existe una relación directa entre la propensión al sueño REM y los elementos motores característicos del REM sin atonía*”, se exploraron mediante el análisis de la envolvente, las características motoras del RBD y se compararon a sujetos controles.

La propensión al sueño REM fue medida en controles voluntarios (n=8) que fueron sometidos a 5 horas de privación selectiva de sueño REM. Se estimó el rebote y la propensión de sueño REM. No se encontraron signos objetivos de aumento de la actividad motora durante el rebote se sueño REM. Desafortunadamente, no fue posible reclutar suficientes pacientes RBD para incluirlos en el protocolo de privación selectiva de sueño REM.

Dado esto, centramos nuestro trabajo en caracterizar la actividad motora del sueño REM utilizando las propiedades de la envolvente de la señal muscular, adquiriendo relevancia el diagnóstico procedural de RBD. Actualmente, el diagnóstico requiere el análisis visual de una noche completa de polisomnografía efectuada por un experto. En nuestra propuesta, los elementos fásicos y tónicos del electromiograma pueden ser extraídos mediante el análisis de la envolvente, donde su amplitud instantánea y coeficiente de variación dan detallada información de los elementos tónicos y fásicos de la señal muscular.

Bajo una nueva hipótesis: **“Mediante la identificación inequívoca de fenómenos fásicos y tónicos, el análisis de la envolvente de la señal muscular de los músculos mentoniano y flexor digital superficial permite discriminar pacientes con Trastorno conductual del Sueño REM respecto de sujetos sanos”**, construimos retratos de fase basados en la envolvente de señales musculares en pacientes controles (n=20) y sujetos RBD (n=22). El retrato de fase de mentón en pacientes controles difiere significativamente en la proporción de épocas tónicas y fásicas respecto de los pacientes RBD. Empíricamente, encontramos que un parámetro relevante para discriminar controles y pacientes RBD fue la coherencia bilateral de actividad fásica de brazos. Se realizaron curvas ROC para evaluar la sensibilidad diagnóstica de las envolventes de mentón y brazos. Obtuvimos una especificidad de 0.98 cuando combinamos ambos parámetros. Entonces, concluimos que el análisis de la envolvente de la señal muscular durante el sueño REM es una herramienta óptima para detectar prematuramente REM sin atonía.

La relevancia de este estudio radica en integrar los mecanismos de producción de la patología, anclándolos a los procesos cronobiológicos de sus manifestaciones clínicas.

ABSTRACT

REM sleep Behavior Disorder (RBD) is a clinical entity proposed as α -synucleinopathy type neurodegenerative disease forerunner. It corresponds to a REM sleep parasomnia characterized by polysomnographic signs of REM sleep without atonia and dream enactment during REM sleep. RBD occurs as a consequence of altered brainstem mechanism responsible of muscle atonia. The sporadic nature of clinical manifestations in the RBD patient, suggests the existence of triggering factors. Enhanced REM sleep propensity has been observed like to facilitate motor events during REM sleep as may occur in narcolepsy and Obstructive Sleep Apnea. One issue of interest in the initial part of our project was to evaluate if RBD manifestation were exacerbated under acute REM sleep deprivation.

Under the hypothesis that *there is a direct relation between REM sleep propensity and the characteristic motor elements of REM sleep without atony*, we explored by mean of the envelope analysis, motor characteristics of RBD and then compared it to control subjects.

REM sleep propensity was assessed in control volunteers (n=8) that were subjected to 5 hour of selective REM sleep deprivation. REM sleep rebound and REM sleep propensity were estimated. No objective signs of enhanced motor activity were evident during REM sleep rebound. Unfortunately, it was unable to recruit enough RBD patients for selective REM sleep deprivation.

Then, we centered our work in characterizing REM sleep motor activity taking advantage of EMG envelope properties, where one central aspect of our thesis was related to the diagnostic procedure of RBD. Currently, RBD diagnosis requires the visual scoring of a full night polysomnography, based on opinion of some expert on electromyogram (EMG). In our proposal, phasic and tonic elements of the EMG can be extracted through the analysis of the envelope, where its instant amplitude and coefficient of variation of the envelope (CVE) give detailed and unbiased information of tonic and phasic elements.

Under a new hypothesis “Through the unambiguous identification of phasic and tonic phenomena, the analysis of the envelope of the muscle signal from chin and flexor digitorum superficialis muscles, allows to discriminate patients with REM sleep behavior disorder respect to healthy subjects”, we constructed envelope-based visual phase portraits of chin and forearms EMG activity in control (n=20) and RBD subjects (n=22). Chin EMG portraits gave robust information regarding tonic and phasic events, whereas only phasic activity was informative in forearms. The phase portrait of chin in controls differed significantly in the proportion of tonic and phasic epochs respect to that of RBD patients. Empirically, we found that a relevant parameter to discriminate controls and RBD patients was the bilateral forearm coherence of phasic activity. ROC curves were produced to evaluate diagnostic accuracy of chin and forearm EMG envelopes. We obtained an accuracy of 0.98 when combining chin and forearm activity parameters. Envelope analysis of the EMG of REM sleep is an optimal diagnostic tool to prematurely detect prodromal signs of α -synucleinopathy.

The relevance of this study is stated on the base of to integrate the pathology’s production mechanisms anchoring the sleep’s chronobiologic processes to the clinical manifestations.

2. INTRODUCCION

2.1. CICLO SUEÑO VIGILIA

El ciclo sueño vigilia corresponde a la sucesión ordenada de tres estados conductuales estables y discretos: la vigilia, el sueño de movimientos oculares no-rápidos (NREM, del inglés No Rapid Eye Movement) y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, del inglés Rapid Eye Movement).

La vigilia es un estado de alta activación cortical caracterizada por un registro electroencefalográfico desincronizado (típicamente actividad beta y gamma), y tono muscular conservado en el electromiograma (EMG). Esta alta actividad cortical es la manifestación de una intensa integración sensoriomotora que permite al individuo desarrollar una respuesta conductual de acuerdo a los cambios ambientales. El sueño NREM (también llamado sueño sincronizado o quieto), se caracteriza por un electroencefalograma (EEG) *sincronizado*, con alta amplitud y baja frecuencia (actividad delta -ondas lentas- en la banda de 1-4 Hz), husos de sueño, y un comportamiento quiescente con actividad reducida en la mayor parte del aparato locomotor, evidenciado por el bajo tono de los músculos tibiales y mentonianos al EMG. De acuerdo a los criterios de etapificación de la AASM consta de tres etapas: N1, N2 y N3; que reflejan la progresiva densidad de ondas lentas en el EEG. El sueño REM (también llamado sueño desincronizado, activo o paradójico) se caracteriza por la asociación paradójica entre completa atonía muscular y EEG de baja amplitud y alta frecuencia, muy semejante al que se describe en la vigilia alerta.

El sueño es una condición activamente inducida por el cerebro y no implica sólo la ausencia de vigilia (Hobson, 2005). En el humano alternan continua y regularmente durante la noche los dos estados de sueño NREM y REM, constituyendo los ciclos ultradianos de sueño, que se repiten aproximadamente entre 4 y 6 veces cada noche. El adulto normal tiene ciclos completos de 90 a 120 minutos de duración, que comienzan con sueño NREM sucediéndose consecutivamente en sus tres fases, y terminan con sueño REM. El primer episodio de sueño NREM tiene mayor duración que el último. Inversamente, el primer episodio de sueño REM es el más breve, pero va aumentando su duración en cada ciclo mientras transcurre la noche, llegando a constituir entre el 20-25% del total de sueño (Carskadon & Dement, 2011).

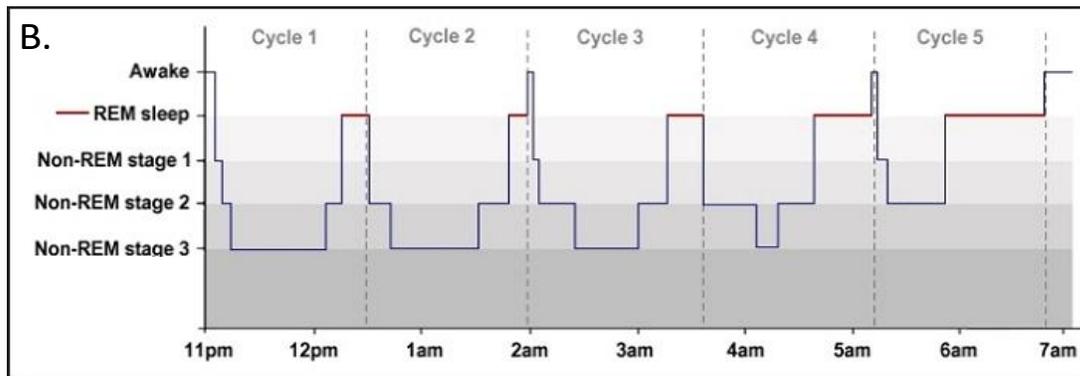
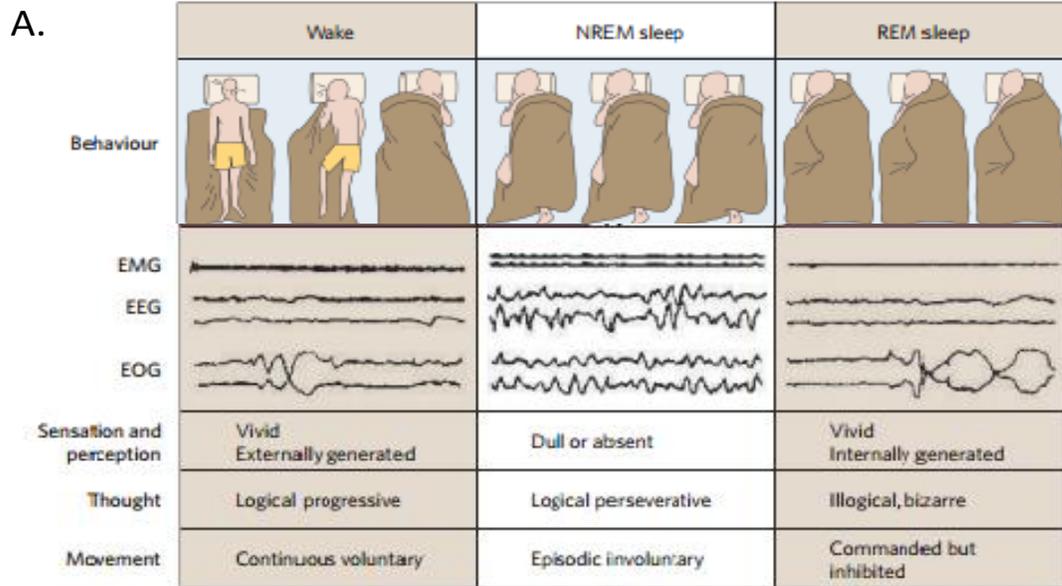


Figura 1. Características de los estados del CVS e Hipnograma. **A.** El esquema muestra las características de los estados Vigilia, sueño NREM y sueño REM, en cuanto a su registro polisomnográfico (EMG, EEG, EOG), manifestaciones psicológicas y motoras. **B.** Hipnograma humano que describe el tránsito por los diferentes estados del CVS durante una noche de sueño, que conforman los ciclos ultradianos ya descritos. Modificado de Hobson, 2005.

2.1.1 Neurobiología del ciclo sueño vigilia.

El inicio del dormir sucede cuando ciertos grupos neuronales talámicos generan patrones rítmicos de actividad, actuando como marcapasos que se superponen a modo de interferencia sobre las señales sensoriales, proceso conocido como “*deafferentación funcional*”. Los marcapasos talámicos que se encienden en la transición al sueño, exhiben frecuencias bajas (bandas delta y sigma), y reclutan progresivamente extensas poblaciones de neuronas corticales, con las cuales están recíprocamente conectadas. Al apagarse los circuitos tálamo-corticales de baja frecuencia, la corteza cerebral recobra la conectividad con aferencias cuyo origen puede ser sensorial, como en la vigilia, o generadas internamente en la formación reticular, como en el sueño REM (Steriade *et al*, 1993).

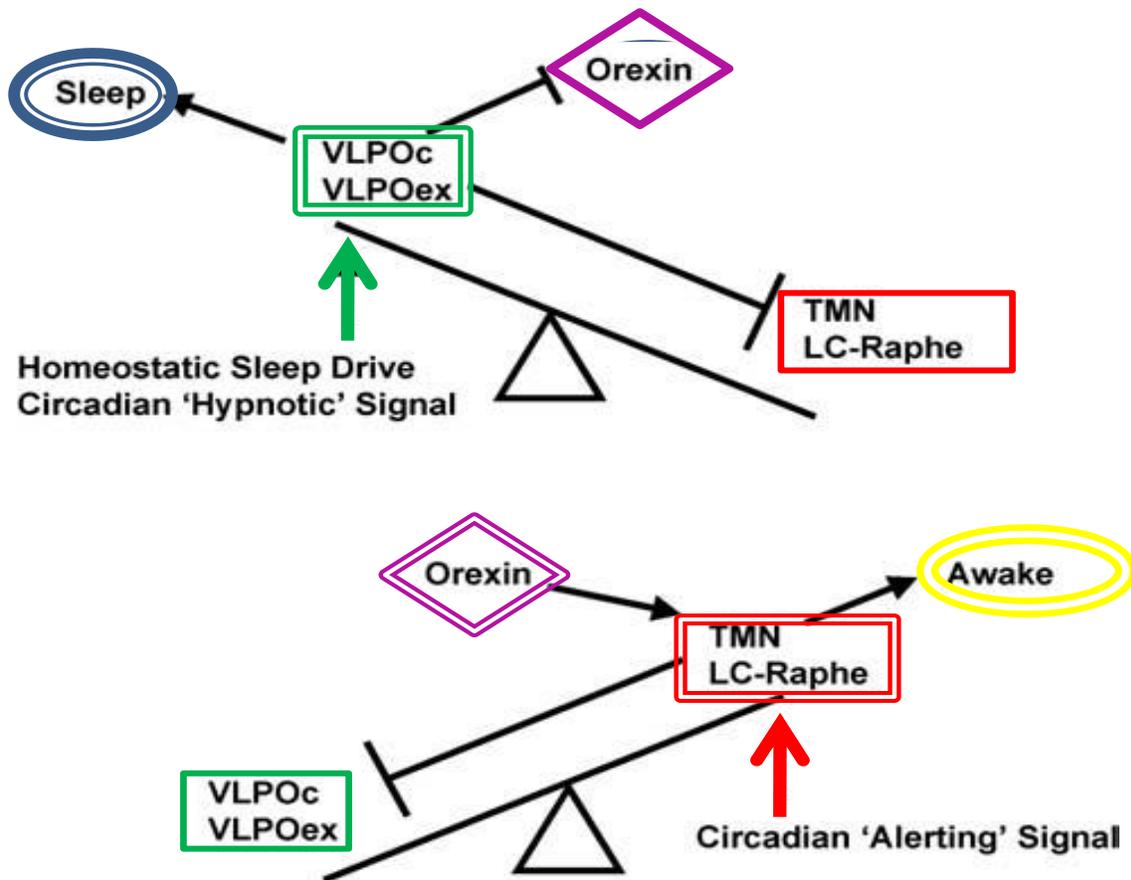
El hipotálamo lateral es una región conocida como centro homeostático cerebral, cuyos circuitos están involucrados en procesos como el apetito, el alerta y la recompensa (Adamantidis & de Lecea, 2008). Se caracteriza por recibir aferencias desde diferentes regiones neuronales, destacando las proyecciones ascendentes provenientes de la formación reticular del tronco encefálico. El sistema orexinérgico (Orx) y el sistema MCH (“*hormona concentradora de melanina*”. MCH, *del inglés melanin-concentrating hormone*) son dos poblaciones neuronales diferentes de unos pocos miles de neuronas ubicadas en el área perifornical del hipotálamo lateral, que proyectan paralelamente a diferentes regiones cerebrales como corteza, hipocampo, amígdala, núcleo accumbens, tálamo, área tegmental ventral del tálamo (VTA), locus ceruleus (LC) y raphe dorsal (RD). La colocalización de estas dos poblaciones neuronales, sus proyecciones y respectivos receptores sugieren que ambos sistemas modulan idénticos grupos neuronales y por lo tanto, estarían implicados en las mismas funciones fisiológicas (Hassani *et al*, 2008).

La vigilia es una condición de alerta y respuesta a los aferencias sensitivas, mediado por las vías ascendentes provenientes del sistema ascendente activador. Este sistema está formado por los núcleos monoaminérgicos productores de los neurotransmisores histamina (TMN), noradrenalina (LC), serotonina (RD) y dopamina (VTA); las áreas colinérgicas del prosencéfalo basal (sustancia innominada de Meynert) y núcleos pontinos PPT y LDT (tegmental y láterodorsal, respectivamente).

Las regiones productoras de histamina, noradrenalina y serotonina son activadas por el sistema orexinérgico durante la vigilia, principalmente a través de la liberación de glutamato y orexina desde terminales presinápticos (Li et al, 2002). Las células orexinérgicas descargan máximamente durante la vigilia, disminuyen su descarga durante el sueño NREM y la cesan durante el sueño REM (Lee, Hassani, Jones 2005). De manera recíproca, las neuronas MHC no están activas durante la vigilia y descargan selectivamente durante el sueño: ocasionalmente durante el sueño de ondas lentas y máximamente durante el sueño REM.

El hipotálamo lateral contiene entonces dos poblaciones neuronales que actúan de manera recíproca en el balance del Ciclo Sueño Vigilia: el sistema orexinérgico *vigilia-on/sueño-off* y las neuronas MHC *vigilia-off/ sueño-on* (Hassani *et al*, 2008).

Las regiones hipotalámicas anteriores, específicamente los núcleos preóptico ventro lateral (VLPO) y medial (MPO), parecen jugar un rol crítico en la iniciación y mantención del sueño, ya que envían múltiples proyecciones inhibitorias a los núcleos reticulares encargados de mantener la vigilia y al sistema orexinérgico, liberando los neurotransmisores inhibitorios GABA y galanina. Las neuronas del VLPO tienen una alta tasa de descarga durante el sueño, la cual está atenuada en vigilia. Anatómica y funcionalmente se distinguen en el VLPO dos subpoblaciones neuronales: el VLPO *cluster* y el VLPO extendido. Lesiones selectivas han demostrado que la expresión de sueño NREM se correlaciona directamente con el número de neuronas VLPO *cluster* sobrevivientes a la lesión, pero no con las neuronas VLPO extendido (Lu y *et al.*, 2000). Por su parte, la actividad de las neuronas correspondientes a VLPO extendido se correlaciona con la expresión de sueño REM en la rata (Lu y *et al.*, 2002).



Modificado de Saper et al, 2005.

Figura 2. El modelo “flip-flop” de transición al sueño (Saper y cols. 2001), propone que la transición desde el sueño a la vigilia está determinada por el balance entre la excitación de los núcleos monoaminérgicos por parte del sistema orexinérgico y la inhibición del VLPO como centro gatillador de sueño. El efecto de la adenosina sobre las áreas preópticas hipotalámicas ventrolaterales (VLPO) y mediales (MPO) gatillarían el sueño, distinguiéndose dos subpoblaciones neuronales dentro del mismo núcleo, que se vincularían al REM (VLPO extendido) o al NREM (VLPO cluster). El modelo incluye las influencias homeostáticas y circadianas que modularían el paso a uno u otro estado.// Línea continúa indica la inhibición del grupo neuronal. Doble línea indica su activación.

2.1.2 Sueño REM.

El sueño REM es el estado del CSV que se distingue por registro electroencefalográfico desincronizado de baja amplitud y completa atonía muscular. Dentro del sueño REM se distinguen **fenómenos fásicos** y **fenómenos tónicos** (Jouvet, 1965). La distinción entre ellos está basada en que los fenómenos fásicos son eventos de corta duración -como los movimientos oculares-, que tienden a ocurrir en racimos, separados por episodios de relativa quiescencia (Carskadon & Dement, 2011). Los marcadores de sueño REM fásico comúnmente utilizados en humanos son movimientos oculares rápidos (REMs), mioclonías distales e inestabilidad autonómica. Los fenómenos tónicos son el tono muscular abolido, la desincronización cortical característica del registro y la erección peneana. La actividad mental ocurrida durante el sueño REM es asociada con actividad onírica, ya que el 80% de los sujetos despertados en este estado, relata sueños de imaginación nítida, vívidos, complejos, elaborados y con un alto contenido emocional (Dement *et al*, 1975).

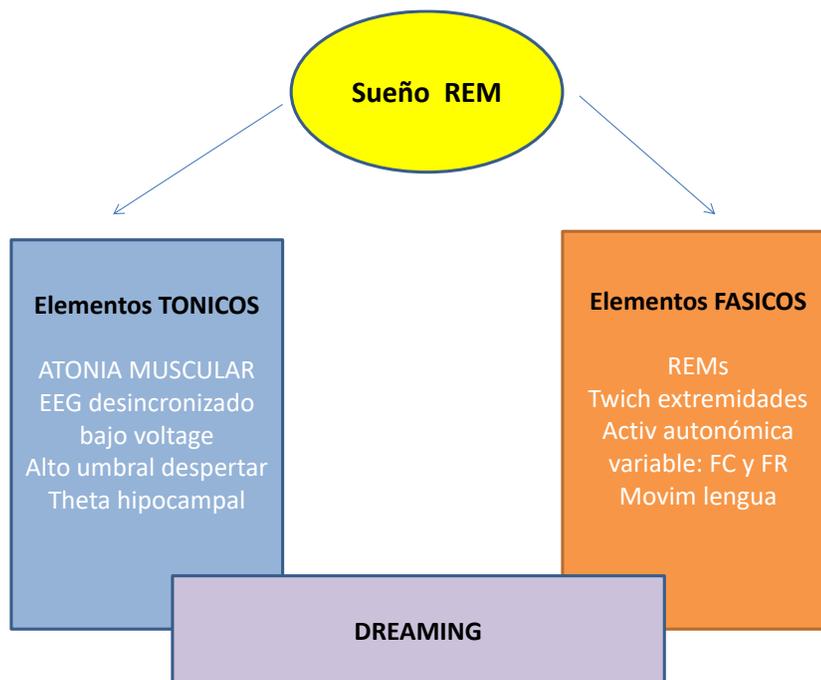


Figura 3. Elementos fásicos y tónicos del sueño REM. La figura esquematiza las características del sueño REM subdividiéndolas en sus elementos fásicos y tónicos. Se señala además la actividad onírica presente transversalmente durante el estado.

2.1.3 Mecanismos generadores del sueño REM.

Las células monoaminérgicas de hipotálamo posterior (histamina) y formación reticular (noradrenalina y serotonina) reducen o cesan su actividad durante el sueño REM, lo cual parece ser causado por la liberación de GABA desde neuronas hipotalámicas y de tronco (LDT y SLD, núcleo tegmental látero-dorsal y núcleo sublaterodorsal, respectivamente) selectivamente activas durante el sueño REM (neuronas REM-*on*). Otros grupos REM-*on* corresponden a grupos celulares colinérgicos (núcleos PPT y LDT), máximamente activos durante el sueño REM (Siegel, 2011) y al hipotálamo lateral (neuronas MHCérgicas, Luppi *et al.*, 2013). Las poblaciones neuronales REM-*off* (VIPAG -LPT, sustancia gris periacueductal ventrolateral y tegmento pontino lateral, respectivamente) y REM-*on* constituyen un sistema biestable que se sustenta en conexiones recíprocas mutuamente inhibitorias. La interacción entre estas dos poblaciones neuronales regula la transición al sueño REM y su mantención.

El núcleo tegmental pedúnculo pontino (PPT) es el responsable de la generación de la actividad muscular fásica del estado, como lo demuestran lesiones específicas de éste (Lu *et al.*, 2006). SLD corresponde al núcleo encargado de antagonizar la actividad motora esquelética fásica del sueño REM. Se han propuesto modelos homólogos en gato, rata y humano para explicar el control de la motoneurona (Lu *et al.*, 2011).

2.1.4 Control de la Motoneurona durante el sueño REM

Durante el sueño REM, los sistemas motores centrales están activos, mientras las motoneuronas están hiperpolarizadas, lo que clínicamente se traduce en atonía muscular, característica relevante dentro de la actividad tónica del sueño REM. La hiperpolarización de la motoneurona inferior está dada por la liberación de GABA y glicina (Siegel, 2011).

El control de la atonía muscular es explicado por las siguientes proyecciones neuronales (Lu *et al.*, 2013):

- a. Neuronas del SLD que envían proyecciones reticuloespinales glutamatérgicas directamente a las interneuronas inhibitorias de la capa VII de la médula espinal, activándolas. Durante el sueño REM, esta vía inhibiría las aferencias fásicas motoras

provenientes de corteza motora y ganglios basales, impidiendo su ejecución por las motoneuronas.

- b. SLD proyecta también en la médula ventromedial (VMM), la cual envía proyecciones glutamatérgicas excitatorias a las interneuronas inhibitorias de la médula espinal, activándolas, lo que impide la llegada de la aferencia a la motoneurona.
- c. Vía directa mediada por glicina que proyecta desde la médula Ventromedial rostral (RVM) directamente a las motoneuronas espinales, inhibiéndolas.

El efecto de las proyecciones glutamatérgicas de SLD y VVM a las interneuronas inhibitorias de médula espinal, sumado a la vía directa glicinérgica de RVM a las motoneuronas, resulta en la supresión de la actividad fásica de los músculos esqueléticos durante el sueño REM (figura 4, A).

2.2 Cronobiología del sueño REM.

Existe una marcada organización temporal en el CSV, de tal forma que la mayor parte de las especies mamíferas puede ser clasificada en algún cronotipo (diurno, nocturno o crepuscular) de acuerdo al horario de preferencia de la vigilia activa. Esta predilección de fase constituye una estrategia adaptativa en la que la especialización temporal permite que la vigilia activa ocurra en los momentos de mejor rendimiento.

Esta organización temporal está determinada fundamentalmente por dos familias de procesos: los ritmos circadianos y los mecanismos homeostáticos.

2.2.1 Ritmos circadianos

El humano es una especie diurna regida por ciclos cercanos a 24 horas. Los marcapasos circadianos (del latín, *circa* “aproximadamente” y *diano* “un día”) tienen características definidas, las cuales incluyen ritmicidad endógena que persiste independiente de los cambios periódicos del ambiente, y la habilidad de modificar o ajustar la fase (encarrilar) su ritmo

según claves externas. En humanos, los ritmos de 24 horas están organizados en una red de relojes circadianos operativos en todos los tejidos, con un oscilador principal, que es el núcleo supraquiasmático (NSQ) hipotalámico.

La propensión al sueño en humanos puede ser definida como la probabilidad de iniciar el sueño o permanecer dormido en un momento dado (Bes *et al*, 2009). La propensión circadiana al sueño es aquella dependiente de la modulación circadiana. En el humano, esta tendencia es máxima en las primeras horas de la madrugada (5:00- 7:00) y mínima en las últimas horas de la tarde (19:00- 21:00), ventana que ha sido llamada “hora prohibida del sueño” por Lavie y “zona de mantención de la vigilia” por Strogatz. La temperatura corporal y el sueño REM son importantes blancos de modulación circadiana. (Dijk y Edgar, 1995).

Existe una relación de oposición de fase entre la temperatura del *core* y la propensión circadiana al sueño REM, donde los mínimos (nadir) y máximos (acrofase) de temperatura coinciden con la máxima y mínima propensión al sueño REM, respectivamente.

2.2.2 Mecanismos homeostáticos.

El concepto *homeostasis* fue definido por W.B.Cannon en 1939 como todo proceso fisiológico cuyo resultado es la mantención de una variable dentro de un rango de valores compatibles con la óptima operación del sistema. El término *homeostasis del sueño* (Borbély, 1980) se refiere a que ciertas dimensiones del dormir (duración y/o intensidad de los estados de sueño) se comportan como variables controladas, con un rango estrecho de variabilidad intraindividual. Entonces, mediante ajustes de duración y/o intensidad de los episodios de sueño se producen respuestas compensatorias frente a pérdidas o excesos relativos, de forma que un individuo tiende a mantener constantes la cantidad y calidad del dormir en 24 horas.

2.2.3 Homeostasis del sueño REM.

La regulación homeostática del sueño REM se manifiesta en la conservación de la cuota diaria del estado (tiempo de residencia en sueño REM) mediante mecanismos compensatorios. Esto se manifiesta en experimentos de privación de sueño que han sido descritos en detalle en modelos animales. La privación selectiva de sueño REM produce un *rebote compensatorio* subsecuente (Dement, 1960; Brunner *et al*, 1990; Datta *et al*, 2004).

El número de intentos de transitar desde el sueño NREM al sueño REM se incrementa en la ausencia de episodios de sueño REM, lo cual representaría acumulación de presión homeostática, por lo tanto, puede ser considerado como un índice de *propensión al sueño REM* (Benington & Heller 1994, Franken 2002, Ocampo-Garcés 2000, 2002).

El rebote compensatorio de sueño REM se concentra en las horas inmediatamente consecutivas a la privación (Endo *et al* 1997; Ocampo-Garcés & Vivaldi 2002; Ocampo-Garcés *et al*. 2013). Durante el rebote de sueño REM ocurre un aumento en la razón REM/Tiempo de Sueño Total (TST), que refleja la respuesta específica del estado ante la privación (Ocampo-Garcés *et al*, 2000 y 2013).

Durante el rebote, los episodios de sueño REM aumentan su frecuencia y se consolidan en eventos prolongados de tal forma que la cantidad absoluta de sueño REM aumenta por encima de valores control o de línea de base (Franken 2002; Cerri *et al* 2005; Ocampo-Garcés & Vivaldi 2002; Ocampo-Garcés *et al.*, 2013).

La eficiencia del rebote (velocidad de compensar las pérdidas) depende de la hora del día, donde los rebotes más eficientes ocurren en la fase habitual de sueño REM (Wurts & Edgar, 2000). Un rasgo característico del rebote de sueño REM observado en modelos animales al realizar registros prolongados es la compensación completa de la deuda de sueño REM en cuanto a *tiempo de residencia en el estado*, que testimonia de manera elocuente el alto valor biológico del estado (Rechtschaffen *et al* 1999; Amici *et al* 2008). La compensación en *tiempo de residencia* distingue a la homeostasis del sueño REM de la homeostasis del sueño NREM, donde la compensación se relaciona a la *profundidad de sueño*, que corresponde al poder espectral de ondas lentas (delta, 0.5-4 Hz) en el EEG.

2.2.4 Homeostasis del sueño REM en humanos.

El estudio experimental de la cronobiología del sueño REM en el humano exige observar ciertas precauciones en los protocolos de privación de sueño, que impidan que la fuerte respuesta compensatoria del sueño NREM interfiera en la manifestación de la homeostasis del sueño REM.

Se han realizado privaciones parciales de sueño de 4 horas (privación de sueño de la primera mitad de la noche) durante dos noches consecutivas concluyendo que la deuda de sueño REM lleva a un rebote inmediato cuando la presión al NREM (ondas lentas) es baja (Brunner et al 1990, 1993).

La privación selectiva de 5 horas de sueño REM realizada por Beersma *et al* (1989) concluye que no hay cambios en la cantidad total de sueño REM de la noche de la privación y su control, es decir, luego de la privación se produce un rebote que logra mantener constantes las cantidades de sueño REM, por medio del alargue de los episodios de sueño REM en el período de recuperación.

El grupo de Borbély (Takuro Endo *et al*, 1998) realizó privación selectiva de sueño REM durante tres noches seguidas observando un mayor número de intentos por entrar a sueño REM durante las horas de privación y un moderado rebote posterior, ambos fenómenos interpretados como un aumento de la propensión sueño REM.

En un intento por especificar el rol homeostático y circadiano en la regulación del sueño REM, Werth *et al* (2002), realizaron un protocolo que incluyó el estudio de ambos procesos: privación total nocturna sumada a privación selectiva de sueño REM durante una siesta diurna entre las 07 y las 15 horas. El resultado fue que durante la privación de las primeras horas de la mañana (07 a 11 am) se requirió un aumento del número de intervenciones para prevenir la entrada al sueño REM (generación de propensión circadiana al sueño REM) y en la noche de recuperación se registró un rebote moderado de sueño REM (generación de propensión homeostática al sueño REM).

En suma, se ha documentado en humanos un rebote de sueño REM en el período de recuperación posterior a protocolos de privación parcial de sueño (los cuales inducen un

déficit menor de sueño NREM) y a protocolos de privación selectiva de sueño REM (efectuando la privación durante las primeras horas del reposo, período de tiempo en el que el NREM puede expresarse). En conjunto, estos resultados indican que el sueño REM está regulado por mecanismos homeostáticos.

2.2.5 Fenómenos motores del sueño REM y su homeostasis.

Existe escasa literatura sobre la relación entre la deuda de sueño REM y sus eventos motores en humanos. Entre estos pocos antecedentes se incluyen estudios de privación de sueño de largo plazo: la privación selectiva de sueño REM durante 48 horas, aumenta la relación REM/Sueño Total durante la noche de recuperación, donde además se registró aumento de la actividad fásica de extremidades, de movimientos oculares rápidos y de la frecuencia ventilatoria (Neilly *et al.*, 1992). Se ha documentado que en pacientes con tratamiento antidepresivo serotoninérgico, el cual suprime crónicamente el sueño REM, la actividad tónica del REM en el músculo submentoniano es mayor que en controles sanos sin tratamiento. Esta actividad tónica aumentada se correlaciona directamente con la latencia al REM e indirectamente con el tiempo de sueño REM (Winkelman *et al.*, 2004). En conjunto, esta evidencia sugiere que ante la supresión de sueño REM, se produce un incremento de los eventos motores- fásicos y tónicos- de éste.

2. TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM.

En condiciones fisiológicas se enfatiza el concepto de *estado* para referirse a las tres configuraciones fundamentales que adopta el organismo en el operar del ciclo sueño vigilia. El estado es definido por la manifestación integral y estable de estas configuraciones, donde no es posible la superposición de las características de un estado en otro. Una consecuencia derivada de esta definición es el carácter fugaz en la transición entre estados, de tal forma que un estado es reemplazado íntegra y rápidamente por otro estado. En patologías que comprometen los circuitos generadores de los estados ocurre una declaración incompleta o superpuesta de los elementos que los definen, como es el caso de la narcolepsia-cataplexia, donde uno de sus signos patognomónicos es la manifestación simultánea de elementos de la vigilia (estar conciente) y el sueño REM (atonía muscular). El trastorno conductual del sueño REM es una condición en que la configuración del estado de sueño REM es incompleta y se superpone con elementos de la vigilia.

El trastorno conductual del sueño REM es una entidad clínica de definición reciente (ver recuadro 2) definida como una ***parasomnia del sueño REM caracterizada por repetidos episodios de enacción de los sueños y el registro polisomnográfico de REM sin atonía.*** Existe la asociación entre RBD y algunas enfermedades degenerativas neurológicas llamadas α -sinucleinopatías. Desde hace al menos diez años, se sugirió que el RBD idiopático podría corresponder a la manifestación temprana de alguno de estos desórdenes neurodegenerativos (Iranzo *et al*, 2009).

El REM sin atonía (RWA, *del inglés REM without atonia*) es un hallazgo electromiográfico fundamental para el diagnóstico de RBD, sin embargo, no son sinónimos. El RWA podría representar un hallazgo subclínico en algunos pacientes, pero no hay datos de seguimiento suficientes como para probar la segura progresión de este signo hacia RBD. Se reserva entonces el término RBD para cuando se combinan las dos características: el REM sin atonía y el comportamiento anormal durante el sueño REM (enacción). Ver recuadro 1.

Recuadro 1. La palabra enactuar es un neologismo proveniente del verbo inglés *to enact*, que se refiere a “evidenciar algo existente y determinante para el presente; poner en ejecución – ya sea una ley o una obra de teatro-; representar o actuar” (Jerome Bruner, 1966). Posteriormente, Francisco Varela (2001) llevaría este concepto a las ciencias cognitivas planteando el fenómeno del conocimiento como una “enacción”. Señala que “la cognición no es la representación de un mundo pre-dado por una mente pre-dada sino más bien la puesta en obra de un mundo y una mente a partir de la historia, de la variedad de acciones que un ser realiza en el mundo”. **Así, el fenómeno de enactuar los sueños correspondería a la representación activa (la “puesta en obra” de Varela) de los sucesos acontecidos en el sueño durante el dormir.**

2.1 Clínica: síntomas y signos.

El Trastorno conductual del Sueño REM tiene descrita una prevalencia <1%. El trabajo de Chiu *et al* (2000) reportó una prevalencia 0.38 – 0.50% incluyendo todas las formas de enfermedad, donde el criterio de inclusión fue “injuria al dormir”. Es más frecuente en hombres mayores de 50 años.

Ocurre aleatoriamente durante algunas noches del mes. Se caracteriza por comportamiento anormal vocal y motor durante el sueño del final de la noche y el relato posterior revela un contenido emocional generalmente negativo. Los relatos más frecuentes corresponden a ser perseguido por un animal salvaje (leones, osos, insectos), ser parte de una persecución, participación en riñas violentas o caídas de altura (escalera, risco). El paciente no corresponde al agresor en el sueño. Iranzo *et al* (2009) postulan que es posible que los sueños violentos sean frecuentemente recordados porque despiertan al paciente. La clínica incluye: **enacción**, **relato del observador** quien describe vocalizaciones y movimientos coherentes al relato posterior del paciente y el **recuerdo vívido del sueño** que puede estar presente o no.

Recuadro 2. Hitos en la historia del Trastorno Conductual del Sueño REM.

1965, Juvet describe el comportamiento de actividad motora anormal y comportamiento onírico en gatos tras provocar lesiones pontinas bilaterales en zonas circundantes al locus ceruleus. Retrospectivamente, puede ser considerado como la primera descripción de RBD.

1986, Schenk *et al.* describen por primera vez la **entidad clínica** caracterizada por la enacción de los sueños, acompañado por un comportamiento violento y agresivo.

1990, International Classification of Sleep Disorders (ICSD-1) hecha por la American Sleep Disorders Association incorpora este trastorno como una parasomnia.

1992, Lapiere O y Montplaisir son los pioneros en cuantificar visualmente la actividad **REM tónica y fásica** en EMG para REM sin atonía.

1992, Schenk y Mahowald describen la asociación entre **RBD y narcolepsia**. En otro trabajo, el mismo grupo señala la primera asociación entre **RBD y fluoxetina**.

1995, hallazgo de autopsia incidental que asocia **RBD a la Demencia con Cuerpos de Levy**.

1996, Schenk y Mahowald, publican serie de pacientes con importante asociación de **RBD a Parkinson**.

1997, primera asociación de **RBD a Atrofia Multisistémica** (Plazzi *et al.*)

2004, asociación de **antidepresivos serotoninérgicos** (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) a RBD.

2005, Consens *et al.* estudiaron y validaron un método diagnóstico cuantificable para RBD. Se considera como punto de corte el 10% de la proporción de REM con sostenida o excesiva actividad en el músculo mentoniano, para sugerir diagnóstico de RBD secundario a enfermedad neurodegenerativa.

2005, International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) hecha por la American Sleep Disorders Association establece el **diagnóstico de RBD** basándose en criterios clínicos y video-polisomnográficos. (La clasificación anterior ICSD-1 hecha en 1990, que subdividía el RBD en leve, moderado, severo, fue removida en esta segunda edición).

2010, el grupo de Montplaisir, Gagnon y Postuma estudian y sugieren valores como puntos de corte para el diagnóstico de RBD idiopático.

2014, el grupo SINBAR (Sleep Innsbruck-Barcelona) desarrolla un nuevo método diagnóstico para RBD, basándose en un **montaje extendido** en la colocación de electrodos a registrar, integrando nuevos músculos.

En el RBD se distinguen dos subtipos según la etiología y asociación o no a enfermedades neurodegenerativas.

	RBD idiopático	RBD secundario
• Conducta motora	• Simple (1), sin enacción	• Compleja (2), enacción
• Asociado a	• Narcolepsia, uso antidepresivos	• Sinucleinopatías
• Nivel alteración	• Falla leve SLD, nivel troncal y medular	• Falla severa SLD, tronco médula y corteza
• PSG	• RWA mentoniano	• RWA mentoniano y tibial

(1): mioclonías, saltos, movimientos de extremidades en ráfaga (“jerks”), movimientos de la lengua como si hubiera bolo alimenticio (twitch: “jaw and tongue”); (2): vocalizaciones, gritos, llanto, caminar, golpe de puño, intentar coger objetos con la mano, lucha, abandono de la cama y relato coherente posterior

2.4 Fisiopatología

La falla en los mecanismos generadores de la atonía da origen a un concepto llamado REM sin atonía, el cual se refiere al hallazgo electrofisiológico de la pérdida de la atonía en el electromiograma de músculos esqueléticos durante el sueño REM, es decir, aumento en el tono muscular y aumento de la actividad muscular fásica, la cual ha sido documentada en animales (Jouvet, 1965; Shouse & Siegel, 1992, Lu et al, 2006) y humanos (Dauvillers et al, 2007).

El *Rem sin atonía* se manifiesta como un sorprendente fenotipo en el cual la quiescencia normal del sueño REM es interrumpida por movimientos que van desde mioclonías simples y repetitivas hasta conductas motoras complejas (Figura 4, B).

En RBD existirían comandos motores que sobrepasan la atonía característica de los fenómenos tónicos del sueño REM. Los circuitos neurales envueltos en la fisiopatología del RBD no han sido claramente establecidos. Investigadores han propuesto diversas regiones cerebrales responsables de mantener la atonía durante el sueño REM, las cuales formarían un sistema antagónico directo a las motoneuronas espinales, inhibiendo las que previenen la expresión de la actividad muscular fásica durante el sueño REM (motoneuronas son inhibidas normalmente por potenciales post-sinápticos mediados por glicina).

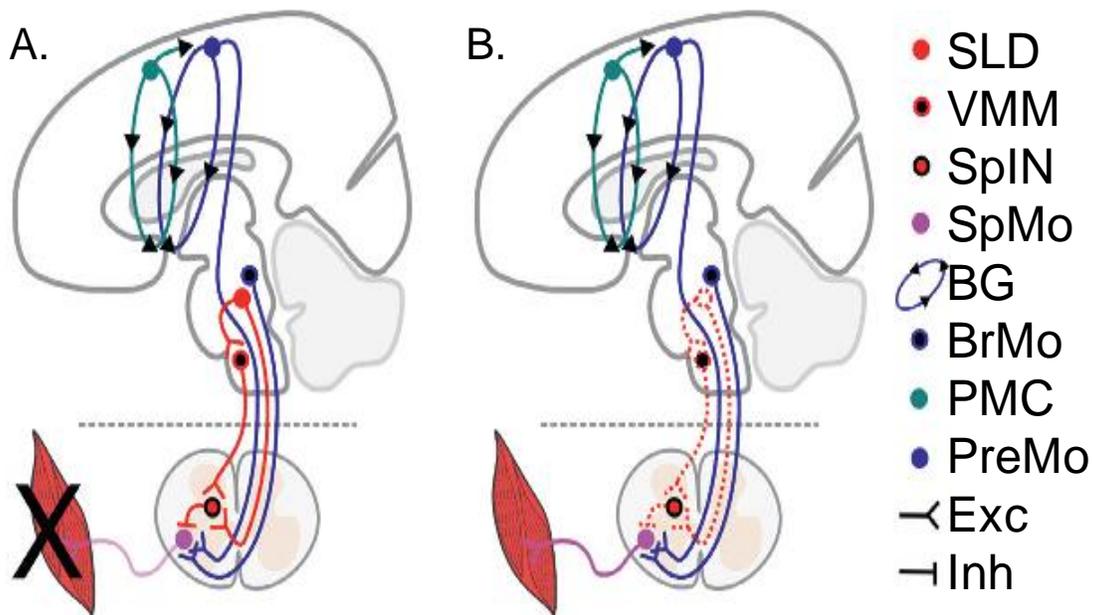


Figura 4. Control de la motoneurona durante vigilia, sueño REM y REM sin atonía. A. Vigilia (vía azul) y atonía normal en sueño REM (vía roja). Durante el período de vigilia, los comandos motores desde las cortezas motora y premotora, con *inputs* moduladores de los BG y de BrMO, proyectan a las motoneuronas espinales, para direccionar el comportamiento motor. Durante el sueño REM, el núcleo SLD proyecta directamente a las SpIN, a través de de VMM, inhibiendo a SpMO produciendo la atonía. B. Falla en el control de la atonía durante el sueño REM (vía roja punteada). EN RBD, la degeneración o mal funcionamiento de las neuronas del núcleo SLD o VMM libera la inhibición normal, produciendo actividad motora inapropiada durante el sueño REM. //SLD: núcleo sublatero dorsal; VMM: médula ventromedial; SpIN: interneurona inhibitoria de médula espinal; SpMo. Motoneurona astas anteriores médula espinal; BG: ganglios basales; BrMO: tronco encefálico; PMC: corteza motora; PreMO: corteza premotora; Exc: sinapsis exhitatoria; Inh: sinapsis inhibitoria.

Los primeros estudios al respecto fueron hechos por Jouvet *et al.* (1965) en gatos, quienes lesionando una región conocida como locus suberuleus, provocan la inhibición de la atonía durante el sueño REM, lo que resulta en mioclonías simples y conductas motoras más complejas. En rata existe una estructura homóloga, llamada Núcleo tegmental sublaterodorsal (SLD), la cual ha sido identificada como crítica en la mantención de la atonía del sueño REM (Boissard *et al.*, 2002; Lu J *et al.*, 2006).

Estudios en animales llevan a la conclusión que los movimientos complejos son debidos a disfunción del SLD, mientras que los movimientos simples se deben a patología del SLD menos severa, o disfunción de alguno de los elementos motores que mantienen la atonía.

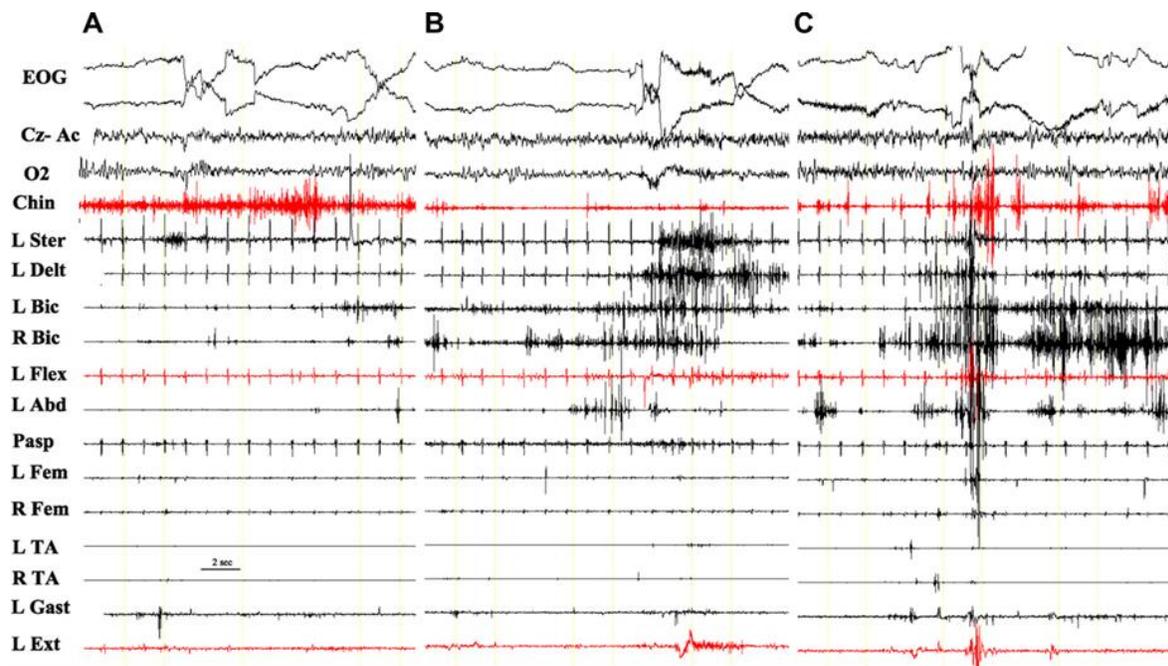


Figura 5. Polisomnografía que muestra la actividad electromiográfica de múltiples músculos durante el sueño REM en un paciente con RBD. A: pérdida de atonía solo en mentón, B: atonía en mentón y actividad fásica aumentada en extremidades superiores registrada en ambos bíceps braquiales, músculo deltoides y esternocleidomastoideo. C: Actividad fásica electromiográfica incrementada. Extraído de Iranzo *et al.*, 2009. (Chin: músculo mentoniano. Ster: sternocleidomastoideo. Delt: deltoides. Bic: biceps braquial. Flex: flexor digitorum superficialis. Abd: abductor pollicis brevis. Pasp: thoracolumbar paraspinal. Fem: rectus femoralis. TA: tibialis anterior. Gast: gastrocnemius; Ext: extensor digitorum brevis. L: left, R: right).

2.5 RBD como predictor de enfermedades neurodegenerativas.

El RBD idiopático (RBDi) se diagnostica cuando un paciente con confirmación videopolisomnográfica (VPSG) de RBD no muestra evidencia clínica de enfermedad neurológica. El RBDi usualmente antecede a la presentación clínica de ciertas enfermedades neurodegenerativas, sugiriendo que este trastorno de sueño puede ser considerado parte de un proceso degenerativo. La cantidad total de REM documentada para pacientes con RBDi corresponde a un 17.6% (Iranzo *et al*, 2009).

El diagnóstico de RBD suele hacerse algunos años después de iniciados los síntomas, soliendo ser el compañero de cama quien insta al paciente a consultar. Diferentes series han realizado seguimiento de los pacientes que presentan RBDi, pudiendo apreciar la progresión desde éste a enfermedad neurodegenerativa, como se aprecia en la siguiente figura.

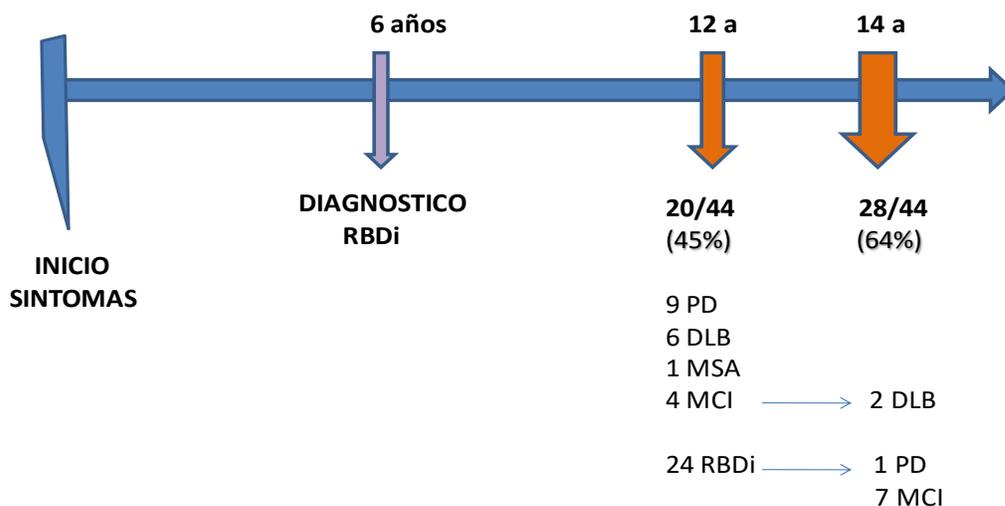


Figura 6. Progresión RBDi a Enfermedad Neurodegenerativa. Datos obtenidos de serie de Postuma y Gagnon, 2008. La figura muestra la progresión en el tiempo de esta patología: desde el inicio de los síntomas transcurren un promedio de 6 años hasta el diagnóstico de RBD idiopático. Se realizó un seguimiento posterior a 12 y 14 años en una serie de 44 pacientes. A los 12 años, 20 de 44 pacientes (45%) desarrollaron algún tipo de enfermedad neurodegenerativa y los 24 pacientes restantes se mantuvieron como RBDi. Se mantuvo el seguimiento por 2 años, donde de los 24 RBDi, 1 se manifestó como PD y otros 7 desarrollaron MCI. PD, Enfermedad de Parkinson; DLB, Demencia por cuerpos de Lévy; MSA, Atrofia multisistémica; MCI, Deterioro Cognitivo Leve.

Más recientemente, el grupo de Galbiani y Ferrini-Strambi, han publicado en el año 2019 un meta análisis que incluyó 81 estudios realizados entre los años 1996 y 2017, con un total de 3.865 pacientes con diagnóstico de RBD idiopático. EL seguimiento a 4.75 ± 2.4 años presentó una tasa de conversión de 32% a enfermedad neurodegenerativa, donde el 44% correspondía a enfermedad de Parkinson y el 25% a demencia por cuerpos de Levy. La tasa de conversión en el seguimiento a 10 años fue de 81% y la tasa estimada a 14 años fue de 97% (Figura 7).

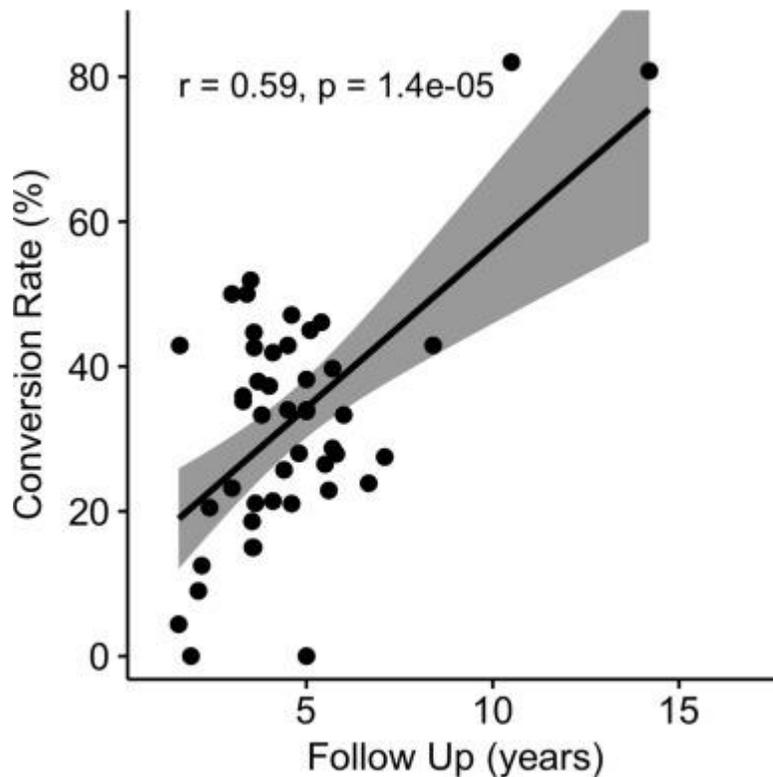


Figura 7. Relación entre los años de seguimiento y la tasa de conversión, lo cual resultó estadísticamente significativo $r = 0.59$; $p < 0.01$. Galbiati et al, Sleep Medicine Review, 2019.

RBD ha sido asociado a enfermedades neurodegenerativas del grupo de las α -sinucleinopatías, entre las que se incluye enfermedad de Parkinson (PD), atrofia multisistémica (MSA) y Demencia por cuerpos de Levy (LBD).

	Enfermedad de Parkinson	Atrofia Multisistémica	Demencia por cuerpos de Levy
Prevalencia RBD (%)	• 46-58	• 90-100	• 50
Aparición previa (%)	• 18-22	• 44	• 100
RWA sin RBD (%)	• 24	• Sin datos	• 33
Cantidad total de REM (%)	• 17.5	• 16	• 11.8

El cuadro sintetiza características clínicas asociadas a RBD en –sinucleinopatías. Adaptado de los trabajos de (1): Iranzo et al, 2005; Iranzo et al, 2009; (2) Iranzo et al. 2000; Plazzi et al. 1997, Tochibana et al, 1997, Iranzo et al, 2009; (3) McKeith et al 1996, Iranzo et al 2008, Iranzo et al, 2009.

RBDi y uso de antidepresivos

EL RBDi se presenta en el 6% de los pacientes que consumen antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Gagnon *et al*, 2006).

En un principio, se postuló que el uso de antidepresivos podría estar relacionado a una mejora subjetiva en la sintomatología del RBD porque estos medicamentos disminuyen el tiempo en sueño REM. Paradójicamente, el uso de antidepresivos ha sido asociado con el desarrollo de RBD, debido probablemente a su habilidad para incrementar la actividad muscular durante el sueño REM (Schenk *et al*, 1992; Winkelman *et al*, 2004).

RBDi y narcolepsia

En el ciclo sueño vigilia normal, existe una restricción fisiológica que limita la transición directa desde la vigilia al sueño REM. Su omisión se advierte en condiciones patológicas como la narcolepsia, que presenta como signo principal la excesiva somnolencia dada por una condición de alta propensión al REM (Manh Hoangh Vu, 2010), al que se asocian alteraciones de sueño como el RBD.

Existen casos reportados de RBD como primer signo de narcolepsia en la infancia (Schenk & Mahowald, 1992; Nevsimalova, 2007). En la adultez, el RBD se presenta en aproximadamente un tercio de los casos de narcolepsia con cataplexia (Nightingale, 2005).

2.3.6 Diagnóstico del Trastorno Conductual del sueño REM.

El diagnóstico de RBD fue establecido el año 2005 por la Academia americana de trastornos de sueño. Se basa en cuatro pilares fundamentales:

- a. Registro polisomnográfico de REM sin atonía (RWA).
- b. Clínica compatible: relato de sueño anormal, daño físico, comportamiento disruptivo durante el sueño (ej.: enacción)
- c. Comportamiento anormal durante el sueño REM documentado por video-polisomnografía.
- d. Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño REM y que la anormalidad de sueño presentada no pueda ser mejor explicada por otro trastorno de sueño, trastorno mental o neurológico, uso de medicación o sustancias de abuso.

2.3.7 Métodos diagnósticos.

En la actualidad, el diagnóstico se realiza mediante el análisis manual del polisomnograma, contando las épocas donde el REM pierde la atonía. Como convención, para el análisis polisomnográfico de humanos, se utilizan épocas de 30 segundos.

Diferentes grupos de investigación, han propuesto diferentes técnicas para facilitar esta cuenta:

-el grupo de Innsbruck propuso la subdivisión de las épocas de REM en mini-épocas de 3 segundos, en el entendido que la pérdida de la atonía podría no estar presente durante los 30 segundos de la época convencional.

-el grupo de Montreal propuso un punto de corte para definir el REM sin atonía. Definiéndolo como 2.7 veces por sobre el valor del tono basal de REM.

-el grupo de Hong Kong señaló un punto de corte diferente.

Sin embargo, todas estas definiciones, están supeditadas al diagnóstico manual del operador experto.

Otro tópico a analizar es cuáles son los mejores músculos a elegir para ser registrados en RBD.

Manconi, Ferri et al analizaron el año 2007 los movimientos periódicos de las piernas (PLMS, *periodic legs movement syndrome*) para RBD y Síndrome de piernas inquietas (RLS, *restless legs Syndrome*), describiendo que habían diferencias significativas en la estructura de los movimientos de las piernas, y concluyendo que el fenotipo de los movimientos depende de dos factores: la enfermedad y la etapa del sueño. La mayoría de los pacientes con RBD (85%) presentó PLMS. Para el RLS, los PLMS ocurren más frecuentemente en NREM y en REM para RBD. PLMS fueron más cortos en duración, infrecuentemente bilaterales y con intervalos mayores sin movimientos en pacientes con RBD comparados a aquellos con RLS. Los pacientes con RBD, en general, muestran baja periodicidad de los movimientos de las piernas, comparados a RLS, en ambas etapas del sueño.

Frauscher et al, el año 2008, estudiaron la mejor combinatoria de músculos a analizar para la detección de RBD, entre músculo mentoniano, esternocleidomastoideo, deltoides, bíceps braquial, flexor digital superficial, abductor corto del pulgar, músculos paravertebrales, recto femoral izquierdo, recto femoral derecho, tibial anterior, gastronemio y extensor digital corto del pulgar. Los resultados mostraron que el registro simultáneo de mentón + flexor digital superficial + extensor digital corto da cuenta de las más altas tasas de actividad electromiográfica fásica registrables en RBD. Así mismo, se concluyó que la actividad fásica excesiva fue más prominente en músculos distales que en los proximales. En una publicación posterior (Frauscher & Iranzo et al, 2012), se recomienda registrar el músculo mentoniano, y ambos flexores digitales superficiales. Figura 8.

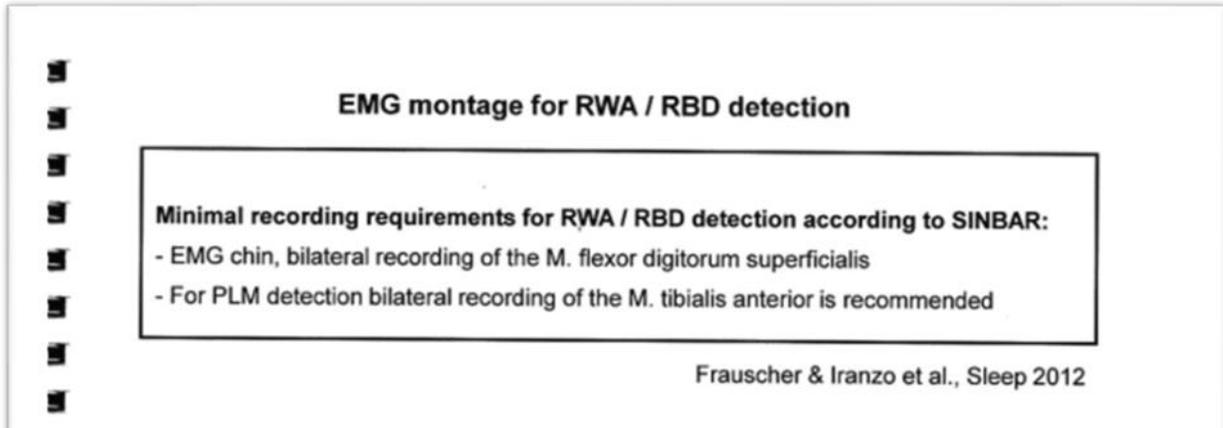


Figura 8. Montaje electromiográfico para la detección de RWA/RBD. Libro de recomendaciones para el registro de pacientes RBD, publicado por el grupo SINBAR en el año 2014. Diferencian el registro de RBD (mentón y ambos flexores superficiales) del registro de Movimientos periódicos de las piernas, para lo que recomiendan el músculo tibial anterior bilateral.

Método del Coeficiente de variación de la envolvente.

Esta herramienta ha sido elaborada en el laboratorio de Sueño y Cronobiología de la Universidad de Chile. Consiste en analizar la envolvente (CVE) de una señal, lo cual permite caracterizar la pulsatilidad, ritmicidad y aleatoriedad en una serie de tiempo (Díaz et al, 2007).

Se extrae el coeficiente de variación de la envolvente mediante la transformada analítica de Hilbert (HTfs). La señal de la envolvente (fse) es filtrada mediante el siguiente cálculo estándar: $fse = \sqrt{(fs^2 + HTfs^2)}$.

La razón entre la desviación estándar (SD) y la media (μ) de la envolvente de una señal aleatoria constituyen su radio (r), lo cual corresponde al coeficiente de variación ($CVE = sd/\mu$). El objetivo es describir las variaciones de este coeficiente en el tiempo, lo cual al utilizarlo en señales biológicas, da cuenta del comportamiento (dispersión) de la señal.

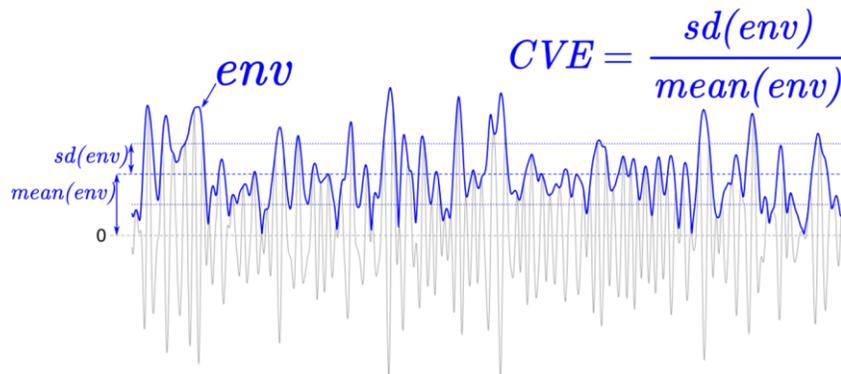


Fig. 9. Definición del coeficiente de variación de la envolvente. Corresponde al análisis de la envolvente de la señal, dividiendo la desviación estándar por el promedio de ésta.

CVE está definido como una versión normalizada de sí mismo, dividiéndose por $\sqrt{(4/\pi - 1)} \approx 0.523$. Este valor conocido y constante, significa que las variaciones de la señal son mínimas, lo cual biológicamente podría asemejarse a un ruido. Valores superiores a este valor, marcan eventos caracterizables en el tiempo, y valores inferiores, tienden a la extinción de la señal.

Para analizar una señal bajo este método, es necesario elegir los canales a analizar según la calidad de la señal y luego procesar cada uno de manera independiente.

El método de análisis de la envolvente de la señal es un procedimiento que ha sido desarrollado y validado en el ámbito biomédico para señales de tipo respiratorio (Díaz et al, 2014). Figura 10.

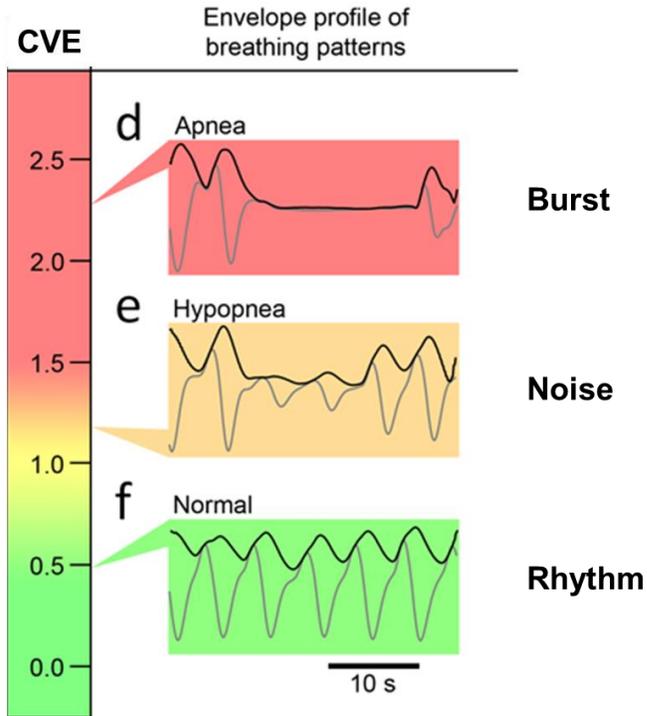


Figura 10. Uso de la envolvente en señales biológicas: señal respiratoria. A la izquierda se muestran valores de coeficiente de variación de la envolvente (CVE). A la derecha se grafican los diferentes patrones respiratorios obtenidos por medio de pletismografía para cada valor de CVE.

Valores cercanos a 0.523 revelan ritmicidad, lo cual está dado por movimientos inspiratorios y espiratorios rítmicos, y es entendido como un patrón respiratorio normal. Al aumentar el valor de CVE, es decir, al aumentar las variaciones en la señal, se pierde el ritmo y la señal toma una configuración que semejante a un ruido Gaussiano. Biológicamente, se altera el ritmo del patrón respiratorio, lo cual se grafica por pausas de corta duración (hipoapnea). Valores aún mayores en las variaciones de la envolvente, se traducen en la pérdida del ritmo respiratorio, lo cual está clínicamente graficado por eventos respiratorios anormales: pausas francas (apneas) seguidas de una inspiración profunda.

Inicialmente, al analizar la señal electroencefalográfica, se apreció que cada estado del Ciclo Sueño Vigilia tiene características particulares, las cuales pueden ser graficadas en el Espacio de fase Amplitud vs. CVE. Esto también se cumple en la señal electromiográfica, agrupándose cada estado en un sector particular del plano: se puede obtener el valor del coeficiente de variación de la envolvente para un momento particular en el tiempo de registro de la señal. A la vez, se obtiene la amplitud instantánea para ese momento elegido. Con estos dos

parámetros, se construye un espacio de fase, que grafica los valores de CVE vs. Amplitud de la señal para cada época de registro. Así, cada estado adquiere una configuración caracterizable dentro de este plano. Las primeras aproximaciones a la descripción de la señal muscular en el ciclo sueño vigilia fueron realizadas en rata (Fig. 11).

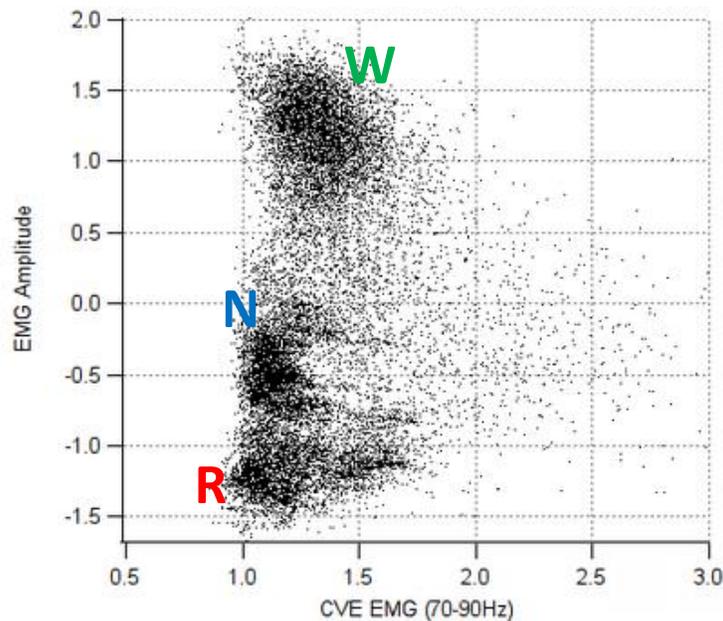


Figura 11. Visualización de los Estados del Ciclo Sueño -Vigilia en el Espacio de fase Amplitud vs. CVE de la señal electromiográfica. Cada punto representa una época de 5 segundos de registro de una rata registrada durante 24 horas (17280 épocas). La amplitud del EMG es estimada mediante poder espectral total y se presenta en función del CVE. CVE=1 corresponde a una señal aleatoria perfecta (ruido). Cuando $CVE > 1$, la actividad EMG adquiere características pulsátiles. Los *grupos* Verde= Vigilia (W), Azul= sueño NREM (N), Rojo= sueño REM (R), se alinean ordenadamente en un eje vertical de valor $CVE \approx 1$, siendo la mayor amplitud la de vigilia (mayor tono), y la menor la de sueño REM (atonía).

2.3.6 Tratamiento

En la actualidad el tratamiento es de carácter sintomático, sostenido por el uso de dos drogas que han presentado una mejoría en los síntomas de RBD.

	CLONAZEPAM	MELATONINA
DOSIS	0.5 -4 mg (X: 1mg)	3 -12 mg
EFFECTO en musculos	↓ Mov fásicos Mov tónicos ídem	↓ Mov tónicos Mov fásicos ídem
Mecanismo Acción	Potenciación de GABA en médula espinal	Sobre calmodulina en placa motor.

3. EL PROBLEMA

En el trastorno conductual del sueño REM ocurre aumento de la actividad fásica muscular, aumento del tono y enacción de los sueños como consecuencia de una falla de los circuitos reguladores de la atonía motora durante el estado.

En el desarrollo de esta tesis, se definieron dos problemas a trabajar:

1. Inicialmente, se propuso que el carácter esporádico de la manifestación de los signos clínicos, donde alternan noches con y sin clínica evidente, sugiere la existencia de factores desencadenantes hasta ahora no descritos. Evidencias obtenidas en pacientes RBD idiopático y secundario han documentado una cuota nocturna de sueño REM disminuida respecto a la población general. Si la cuota de sueño REM está disminuida en el RBD, es esperable que los pacientes cursen con un relativo aumento en la propensión homeostática al estado. **Es posible que factores de origen cronobiológico que condicionan alta propensión al sueño REM favorezcan la severidad de la manifestación clínica del RBD.**
2. Debido a la falta de pacientes con RBD en quienes se pudiera realizar el protocolo completo diseñado, los esfuerzos se centraron en implementar un método diagnóstico que facilite la discriminación de eventos tónicos y fásicos, y a su vez, logre distinguir pacientes con y sin la pérdida de atonía del REM. Durante los últimos años se han establecidos múltiples intentos por establecer puntos de corte que definan la patología. Además, se han hecho variadas combinaciones intentando discriminar los músculos más sensibles a registrar. Mediante la herramienta de análisis de la envolvente creada en el laboratorio, en el afán de ampliar su uso a otras señales biológicas, se analizaron de las señales musculares obtenidas en la polisomnografía.

4. HIPOTESIS

Mediante la identificación inequívoca de fenómenos fásicos y tónicos, el análisis de la envolvente de la señal muscular de los músculos mentoniano y flexor digital superficial permite discriminar pacientes con Trastorno conductual del Sueño REM respecto de sujetos sanos.

Objetivos:

a. General

Evaluar la eficacia del análisis de la envolvente del electromiograma para el diagnóstico del Trastorno Conductual del Sueño REM.

b. Específicos

- a. Adecuación del sistema de adquisición de datos para obtención de registros polisomnográficos en configuración flexible.
- b. Optimización de interfase de análisis off-line para registro polisomnográfico humano.
- c. Validación de método basado en coeficiente de variación de la envolvente para eventos musculares tónicos y fásicos.
- d. Establecer criterios diagnósticos basados en el análisis de la envolvente para el Trastorno Conductual del sueño REM

6. MATERIALES Y METODOS

Universo muestral

La muestra se conformó por dos grupos:

-Pacientes sanos, a quienes se les realizaron 14 registros, descartando algunos por baja calidad de la señal, obteniendo finalmente $n=8$. A todos los pacientes se les solicitó firmar un formulario de Consentimiento informado, mediante el cual decidieron libremente si aceptaban ser incluidos en el estudio (anexo 1).

-Se analizaron 30 pacientes controles y 30 pacientes RBD. Se seleccionaron registros según la calidad de la señal. Finalmente, se obtuvieron controles (SAHOS) $n=15$ y pacientes RBD $n=22$, obtenidos de registros previamente realizados en el laboratorio de sueño de la Universidad clínica de Innsbruck. Aquellos pacientes ya habían sido incluidos en un protocolo de investigación y contaban con Consentimiento informado.

Adquisición de la muestra

Elegibilidad.

-para el grupo de pacientes RBD: se seleccionaron registros polisomnográficos hechos con anterioridad que en su momento implicaron el diagnóstico de RBD. Se revisaron 30 casos, de los cuales 22 cumplieron con criterios de buena calidad de la señal en los 3 músculos elegidos. Se realizó un pareo por edad 55 ± 5 años con los pacientes controles.

-para el grupo de pacientes controles, se seleccionaron registros de pacientes con síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, sin clínica ni historia de RBD y que no tuvieran otra patología del sueño (ej. Síndrome de piernas inquietas, o alta tasa de movimiento periódico de extremidades). La noche de registro utilizada en este estudio fue la tercera, es decir, cuando se corrobora la correcta titulación del CPAP, lo que implica mínimos eventos respiratorios que puedan confundir el registro.

-para el grupo de los pacientes sanos, se excluyeron de la muestra pacientes con enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia), neurodegenerativas (diferentes de sinucleinopatías), alteraciones

del sueño previamente documentadas o hallazgos de polisomnografía (ej.: síndrome de piernas inquietas, bruxismo). (Wenzelburger *et al*, 2002; Compta *et al*, 2009). A este grupo de pacientes se les realizaron los siguientes cuestionarios para descartar la presencia de RBD:

- RBD- HK: RBD- Hong Kong. Cuestionario a realizar al paciente. Consta de 13 ítems. VVP 80%. Validación 2014. Se enfoca en la presencia de elementos patológicos durante el sueño, su distribución en el tiempo, y el contenido angustiante o violento recordado por el paciente.
- MSQ: Mayo Sleep Questionnaire. Clínica Mayo, Validación 2012. Cuestionario a realizar al compañero de cama. 8 ítems. Alta sensibilidad (92%). Primer ítem dedicado a la detección de RBD, el resto se enfoca en descartar diagnósticos diferenciales.

Registro y adquisición de datos

Los registros de pacientes sanos fueron realizados con el dispositivo de registro portátil Alice PDx Phillips Respironics (Murrysville, PA., U.S.A), el cual cumple con los requisitos internacionales para dispositivos portátiles de registro (normas AASM, Niveles II, III, IV). Producto aprobado por Food and Drug Administration (FDA) CERTIFICADO BPF NBRISO 9001:2008 EN ISO 13485:2003+ AC 2009.

(<http://www.healthcare.philips.com/main/homehealth/sleep/alicepdx/default.wpd>).

La localización de los electrodos siguió la recomendación de las guías AASM 2007. El montaje fue modificado para permitir la incorporación de derivaciones musculares diferentes de acuerdo a criterio SINBAR 2014 (Frauscher *et al*, 2012).

Los canales incluidos fueron:

- Electrooculograma (2 canales): izquierdo y derecho.
- Electroencefalograma (3 canales): F3/M1, C4/M2, O1/M1.
- Electromiograma de músculo mentoniano (1 canal),
- Electrocardiograma unipolar

- Sensor de posición.
- Movimientos torácicos y abdominales (2 canales) se registran mediante pletismografía.
- Oximetría de pulso (SaO₂, un canal)
- Electromiograma de Flexor digital superficial (2 canales) bilateral

Las señales de EEG fueron filtradas usando ventanas de 30 segundos con un pasabanda de 0.5Hz - 3Hz, las señales de EMG fueron filtradas con pasabanda de 70-90 Hz, usando para ambas el filtro digital Butterworth implementado en R. Para cada señal filtrada, se aplicó la transformada analítica de Hilbert (HTfs).

Etapificación.

La etapificación de los estados de sueño se realizó según criterios propuestos por la Academia Americana de Medicina del Sueño, Consenso 2007. El diagnóstico de estado para los pacientes sanos se realizó de forma manual para épocas de 30 segundos en el programa Alice Sleepware 2.8 proporcionado por el Equipo Alice PDx, obteniéndose el hipnograma de cada registro.

El diagnóstico de estado para los pacientes RBD y controles fue realizado por un técnico experto en etapificación de estados de sueño, utilizando el programa Brain RT.

Las variables a estudiar - estados y eventos ocurridos durante la noche de registro- fueron:

- Tiempo en posición de reposo
- Tiempo total de sueño (min)
- Eficiencia de sueño (%)
- Tiempo en cada estado (%): N1, N2, N3 y REM
- Latencia de sueño
- Latencia al REM (min)
- Períodos de REM (número)

Análisis de las señales.

-señal EEG: canales Fp1- M1, C4- M1. Para generar el espectrograma de frecuencias (ambiente implementado en programa R.) en cada registro, se eligió uno de estos dos canales según la calidad de su señal (filtrada en la banda 0.1-30 Hz).

-señal EMG: canal muscular mentón y *Flexor Digitorum Superficialis* de ambos brazos (diferenciados como izquierdo y derecho). Cada señal fue filtrada en la banda 70-90 Hz para evitar contaminación de ruido de corriente alterna (filtro digital Butterworth implementado en R).

Análisis de señal muscular.

El análisis de la señal muscular fue hecho sobre épocas de 30 segundos.

Se analizaron las señales musculares de mentón y de ambos Flexores digitales superficiales. Cada una de estas señales, registra un valor de CVE y de amplitud instantánea para cada época, lo cual puede ser visualizado linealmente, distinguiendo las variaciones en el tono muscular y la cantidad de eventos musculares presentados según el estado del Ciclo Sueño-Vigilia en el que se encuentra el paciente en un momento determinado (Figura 12, izquierda).

Por otra parte, cada época puede ser localizada en un espacio de fase que compara el coeficiente de variación de la envolvente *vs.* amplitud de la señal. Según esto, se obtuvo la visualización de la señal muscular distinguiendo cada estado del Ciclo Sueño Vigilia en el Espacio de fase Amplitud *vs.* CVE. Por ejemplo, para la señal muscular el mayor tono es obtenido durante los episodios de vigilia, el cual disminuye considerablemente a medida que se profundiza el sueño, hasta llegar a REM donde alcanza la atonía. El tono en NREM es característicamente bajo, sin llegar a los niveles de atonía descritos para REM.

Cada punto representa una época de 30 segundos de una noche de registro completo del paciente (aproximadamente 8 horas), tal como se grafica en la Figura 12 (derecha) y Figura 13.

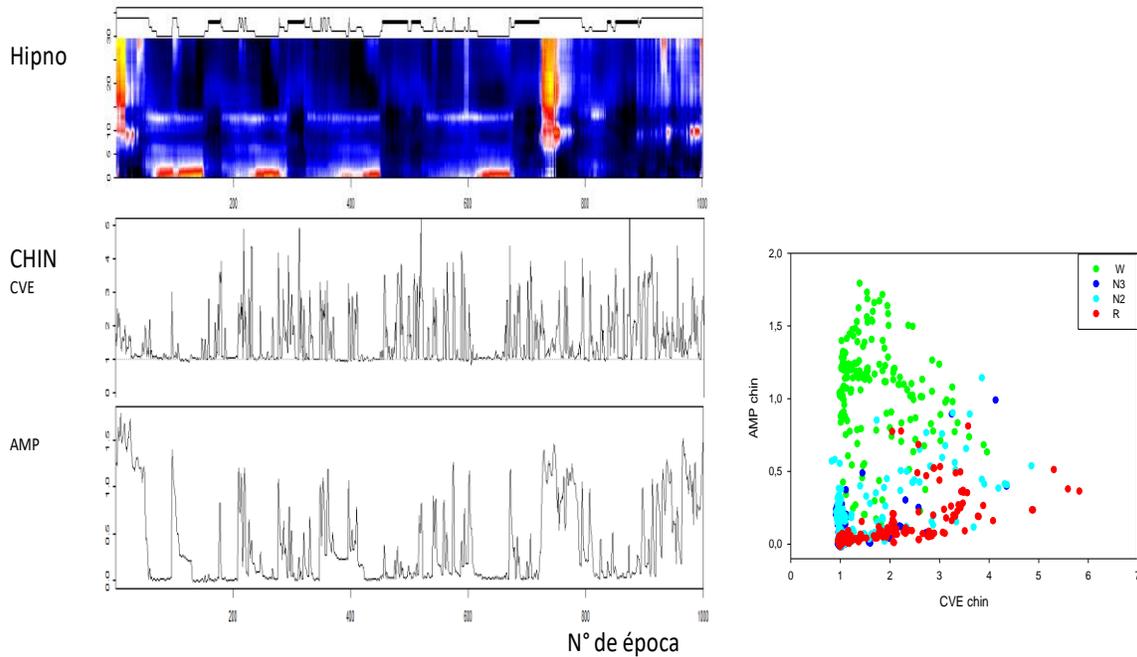


Figura 12: Desde la descripción lineal de CVE y Amplitud de la señal muscular al Espacio de fase CVE vs. Amplitud.

Izquierda. La figura muestra el hipnograma y espectrograma de un paciente sano. Se realizó el análisis de la señal muscular de mentón. Se muestra el coeficiente de variación de la envolvente y la amplitud para cada episodio del ciclo sueño vigilia en forma lineal, tal como fuera su ocurrencia.

Derecha. Se grafica el Espacio de Fase CVE vs. Amplitud, donde el eje X presenta los valores de CVE, y el eje Y presenta la amplitud (tono) de la señal muscular mentón durante la noche completa de registro. Cada punto graficado corresponde a una época del registro polisomnográfico. El código de colores identifica cada estado del CSV (verde= W, vigilia; rojo = R, sueño REM; azul= N3 y celeste=N2, estadios 3 y 2 del sueño NREM).

Se observa en el eje X, la pulsatilidad de la señal para cada estado, y en el eje Y que el mayor tono es obtenido durante los episodios de vigilia, el cual baja considerablemente a medida que se profundiza el sueño, hasta llegar a REM en que alcanza la atonía. El tono en NREM es muy similar al descrito en REM.

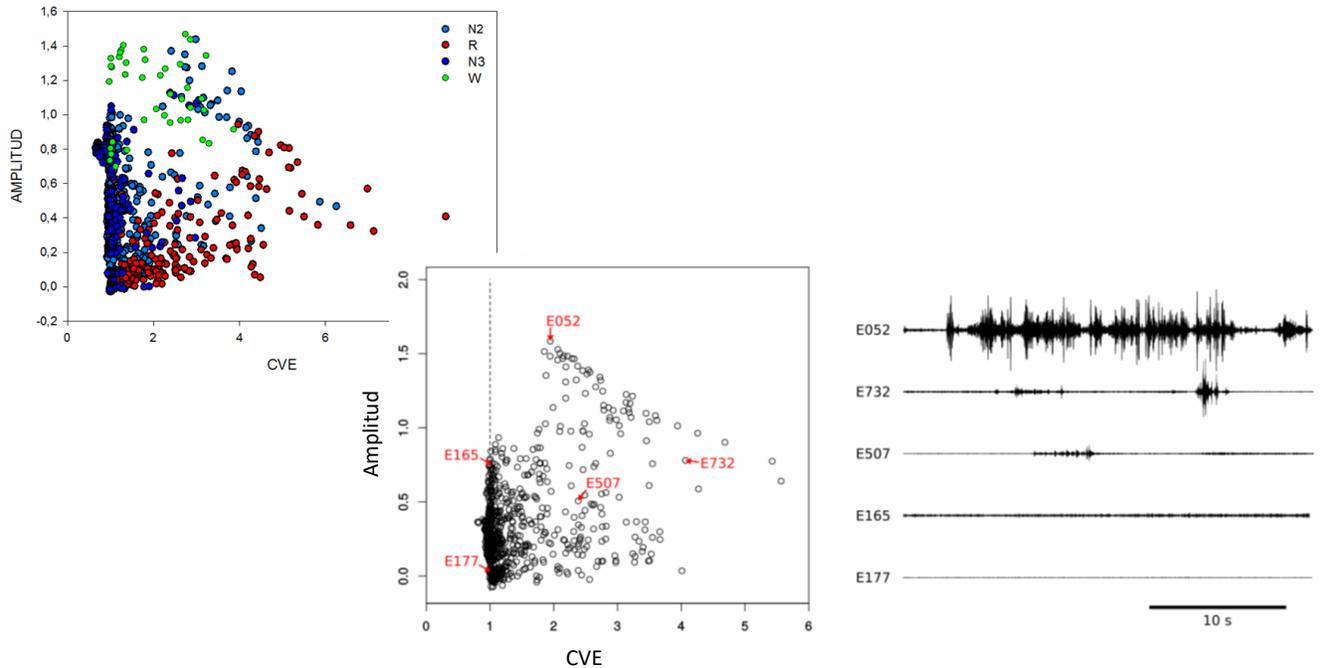


Figura 13. Espacio de fase CVE. vs. Amplitud

A la izquierda se grafica el Espacio de Fase CVE vs. Amplitud, donde el eje X presenta los valores de CVE, y el eje Y presenta la amplitud (tono) de la señal muscular mentón durante la noche completa de registro. Cada punto graficado corresponde a una época del registro polisomnográfico. El código de colores identifica cada estado del CSV (verde= W, vigilia; rojo = R, sueño REM; azul= N3 y celeste=N2, estadios 3 y 2 del sueño NREM).

En el gráfico central, se observa la misma noche de registro, señalando en color rojo algunas épocas escogidas para graficar y explicar sus diferencias.

En los gráficos lineales de la derecha, se grafica el tono y la pulsatilidad que exhibe la señal muscular para cada época señalada:

- la época E052 muestra alto tono y gran pulsatilidad.
- la época E732, muestra un tono menor, con un evento pulsátil marcado.
- la época E177, representa atonía muscular, sin eventos pulsátiles.

¿Cómo definir la atonía?

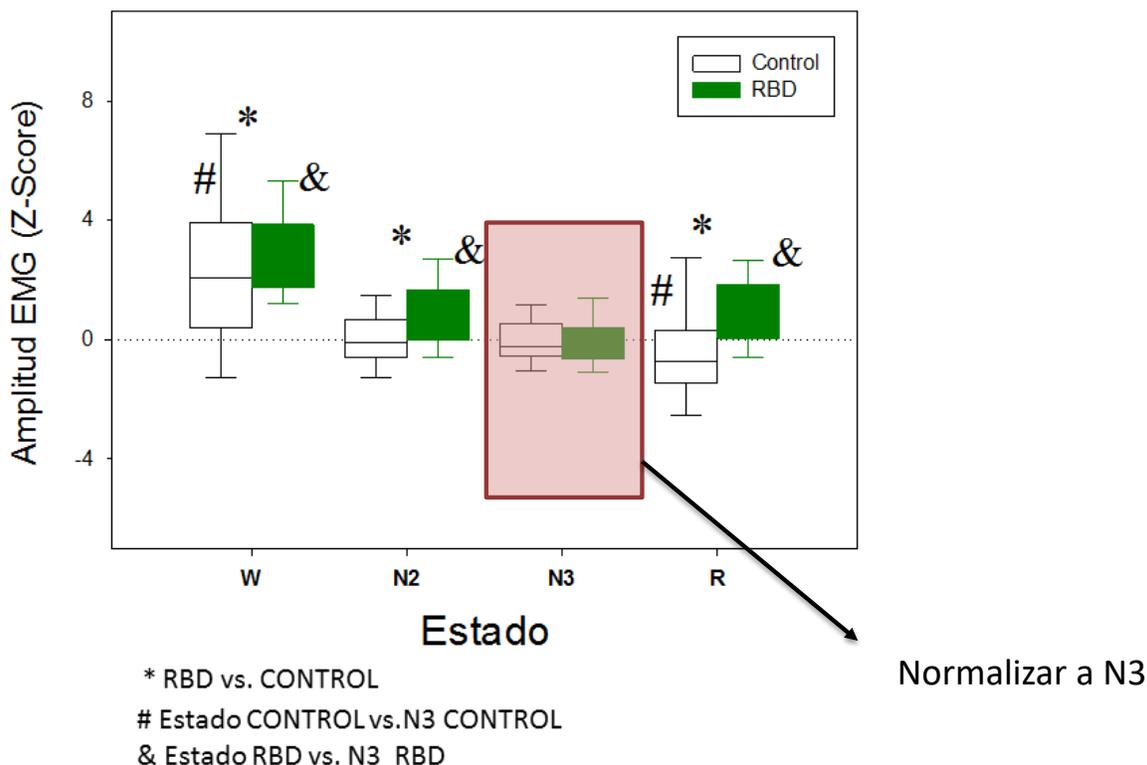


Figura 14. Definición de un punto de corte operacional para la atonía. La figura muestra las comparaciones de los valores de amplitud (tono muscular) obtenidos para cada estado (vigilia –W, sueño Non.REM - N2 y N3, Sueño REM –R) para pacientes control y RBD. En ambas condiciones se encuentran diferencias significativas en el tono en vigilia, sueño NREM 2 y sueño REM. Sin embargo, la comparación del tono N3 no mostró diferencias.

Necesitábamos definir un punto de corte para el eje que grafica la amplitud de la señal electromiográfica, es decir, diferenciar un “alto tono muscular” de un “bajo tono muscular”. Como ya se ha discutido el Sueño REM presenta como característica la atonía muscular y el sueño NREM presenta un tono bajo, sin alcanzar la atonía. Se compararon los promedios de las amplitudes del tono muscular para cada estado en las condiciones control y RBD. Se encontraron diferencias significativas en vigilia, Sueño NREM N1, N2 y REM, pero el tono muscular en N3 resultó muy similar (sin diferencia significativa) en las condiciones control y RBD, lo cual estaría dado porque la patología afecta el sueño REM, pero no el sueño NREM.

Se decidió entonces normalizar a N3 (z-score) los valores de la amplitud de REM, refiriéndolas a la media del tono calculado para las épocas en N3, obteniendo así un punto de corte para cada sujeto, que define para el sueño REM, las épocas en que la señal presenta un tono alto vs. tono bajo.

II. Homeostasis del sueño REM

Los sujetos analizados en este objetivo de investigación son los pacientes a los que se le realizó registro domiciliario.

a. Monitoreo extramural: seguimiento

Bitácora de sueño. Se solicitó al paciente completar una bitácora de sueño durante la semana de registro, comenzando dos noches previas a la Noche 1 (adaptación). Este registro incluyó hora de irse a la cama, hora de inicio del sueño, hora de despertar (ver Anexo 5). Los pacientes fueron instruidos de modo de tener un período de reposo de 8 horas (23:00- 07:00) y no tomar siesta durante la tarde.

b. Privación de sueño

Se realizó privación selectiva de sueño REM a los pacientes sanos, cuyo registro se efectuó en forma domiciliaria con el equipo Alice PDx.

Lugar físico: domicilio de cada paciente. Se interrumpió el sueño del paciente ante cualquier manifestación polisomnográfica de sueño REM, manteniéndolo despierto durante 3 minutos. Al completar 5 horas de privación se permitió al paciente dormir libremente hasta completar espontáneamente su noche de registro (Bersmaa *et al*, 1998). Se compararon las noches control y experimental de cada paciente.

Protocolo experimental

El grupo de pacientes controles sanos fue registrado con el siguiente protocolo:

Noche de adaptación: noche donde se colocan los implementos de registros al paciente, pero no se realiza grabación. Tiene la finalidad de acostumbrar el paciente a dormir con los electrodos dispuestos en su cuerpo, sin retrasar el inicio del sueño habitual.

Noche1 (control): noche basal de 8 horas de registro (23:00 pm– 7:00 am aprox).

Noche2 (experimental): noche experimental que comienza a las 23:00 horas y termina cuando el paciente se despierta en forma espontánea. Durante la primera mitad de la noche (5 horas) se realizó privación selectiva de Sueño REM, a partir del momento en que el paciente se duerme.

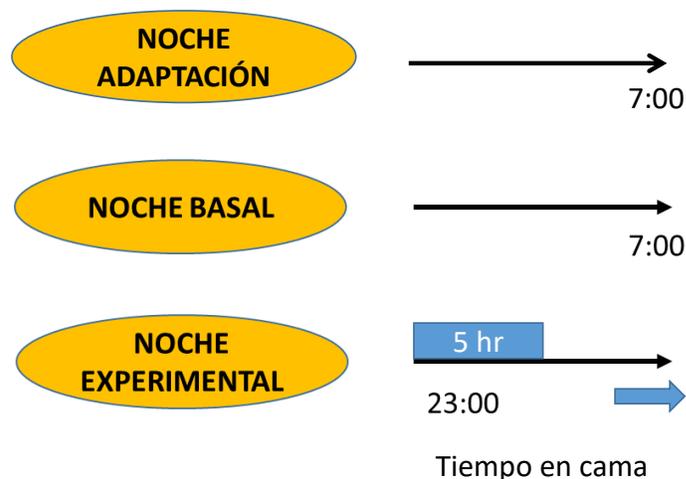


Figura 15. Protocolo experimental. Esquema que resume el protocolo experimental.

Noche 1: Adaptación. El paciente en su domicilio realiza una simulación de una noche de registro. Se le colocaron los electrodos y se le instó a dormir. No se realizó registro polisomnográfico. Tuvo el fin de adaptar al paciente a lograr un sueño similar al habitual estando con el equipo montado, para que los días posteriores se logren registros confiables. La noche de adaptación comenzó a las 23:00 horas y duró hasta el despertar espontáneo.

Noche 2: Línea de base. Registro polisomnográfico de noche basal, sin intervenciones. Corresponde a la *noche control* para cada paciente sano. El registro comenzó a las 23:00 horas y duró hasta el despertar espontáneo.

Noche 3: Noche experimental. Registro iniciado a las 23:00. Desde el momento en que el paciente comenzó a dormir, se da inicio a la privación selectiva de sueño REM de 5 horas de duración, el paciente duerme hasta el despertar espontáneo.

Análisis estadístico.

Las variables de interés, en el caso del experimento de privación selectiva de sueño REM, fueron el curso temporal de cada uno de los estados (vigilia, sueño No-REM y sueño REM), además de los subestados del sueño NREM, definidos según la (AASM):N1, N2 y N3). Cada variable fue evaluada mediante ANOVA de medidas repetidas (rANOVA) de dos vías, para los factores “mitad de la noche” (la primera mitad corresponde al intervalo de 5 horas de privación y la segunda al intervalo de rebote de sueño) y “protocolo” (línea de base vs. Privación selectiva). Como estimación de la progresión de la presión al sueño REM se evaluó el curso temporal de las intervenciones de privación de sueño REM (intervenciones/hora), mediante rANOVA de una vía para el factor “hora de privación selectiva”. La respuesta homeostática del sueño REM fue evaluada mediante la estimación de la deuda acumulada de sueño, que se define como la diferencia aritmética entre el sueño REM acumulado durante la Privación Selectiva *menos* el sueño REM acumulado en la noche de sueño imperturbado, estimado desde la hora de inicio del registro. Los rANOVA fueron ajustados con corrección de Huynh-Feldt y las comparaciones post-hoc se realizaron mediante test de Student-pareado.

Para el análisis de la envolvente de las señales electromiográficas de los músculos mentoniano y Flexor Digital Superficial (bilateral), se extraen sus parámetros primarios (Amplitud de la Envolvente y CVE) con una resolución temporal de 30 segundos, en correspondencia a la ventana temporal de etapificación de las épocas. Basados en los atributos de la Amplitud y CVE es posible obtener regiones (cuadrantes) de interés en el retrato de fase 2-D del EMG de los músculos, donde las épocas pueden ser mapeadas de acuerdo a su actividad tónica y fásica. De los retratos de fase de la envolvente del EMG pueden ser extraídos los índices de actividad motora durante el sueño REM: índice Q3/Q1 para mentón, e índice de coherencia bilateral ($Q3/[Q1+Q2+Q4]$) de los músculos FDS (ver Resultados). Los índices de los controles y pacientes RBD fueron comparados mediante test de Kruskal-Wallis. Mediante la curva ROC es posible obtener la precisión (*accuracy*) diagnóstica de los índices. Se exploró el rendimiento de un Índice Global de actividad muscular que incluyó actividad mentoniana y de músculos FDS.

7. RESULTADOS

I. De la Homeostasis del sueño REM.

i. Análisis de los registros.

En la primera parte de la tesis, se trabajó con registros polisomnográficos domiciliarios. Se logró un $n=14$, pero algunos registros fueron eliminados dada la mala calidad de la señal, constituyéndose finalmente un $n=8$.

El primer análisis realizado fue la obtención del hipnograma por medio del diagnóstico de estado visual para épocas de 30 segundos. A partir de éste se generó el espectrograma de cada paciente para la señal electroencefalográfica. La figura 16 muestra un ejemplo de uno de ellos.

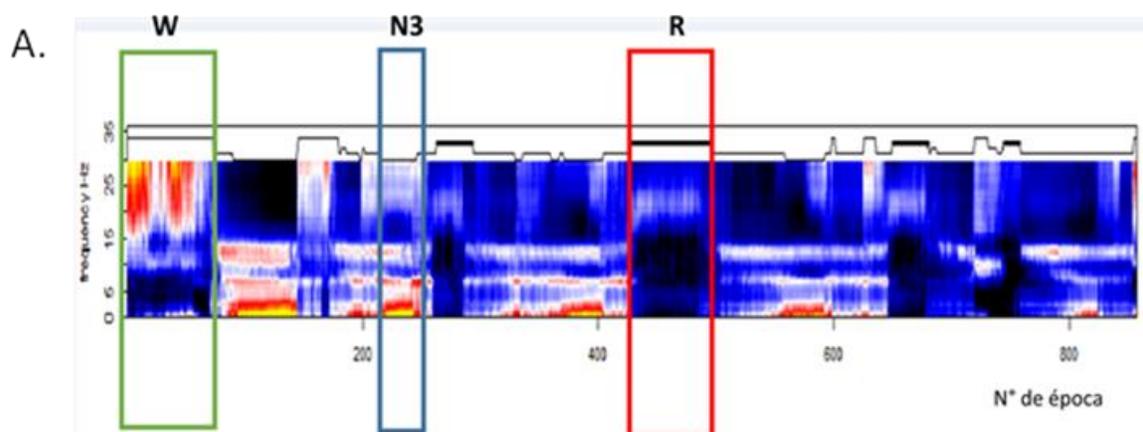


Figura 16. Hipnograma y Espectrograma de la señal cortical (EEG).

La figura muestra el hipnograma y el espectrograma del registro polisomnográfico obtenido del canal EEG F4-C4 de un paciente sano (A).

EL diagnóstico de estado obtenido de forma manual se visualiza en el hipnograma, el cual coincide con el espectrograma de frecuencias para el estado asignado. La vigilia (W, verde) muestra frecuencias entre 16-30 HZ, banda beta. El sueño NREM (N3, azul) muestra frecuencias entre 0.5-4 HZ, banda delta. El Sueño REM se caracteriza por no presentar actividad en el espectro de *delta*, ni *beta*, ni *alpha* (R, rojo).

ii. Protocolo experimental: noche basal y noche de privación selectiva de sueño REM.

Cada paciente control (sano) fue sometido al protocolo anteriormente señalado: una noche de adaptación sin registro, la segunda noche de registro basal y la tercera noche experimental con privación selectiva de sueño REM de las 5 horas iniciales del dormir.

La figura 17 muestra la noche de registro basal y la noche de privación selectiva de sueño REM.

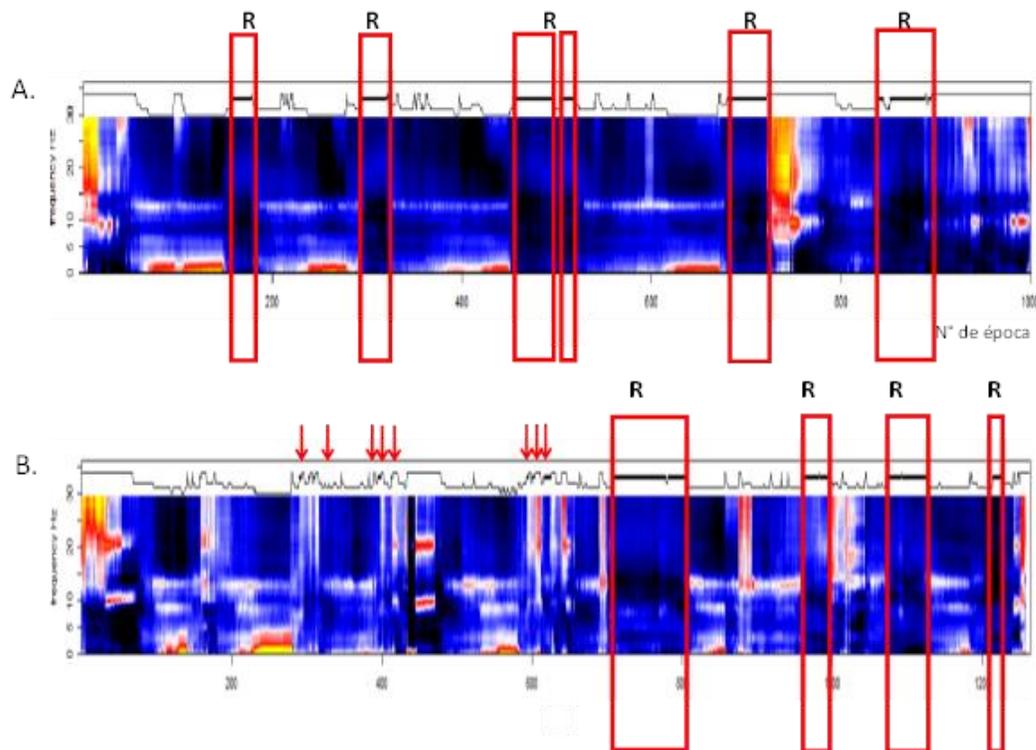


Figura 17. Paciente control: Baseline + Noche experimental.

La figura muestra el hipnograma y espectrograma de un paciente que cumple el protocolo completo:

- Condición Basal: Noche imperturbada. El espectrograma muestra un registro de 9 horas de duración. Los recuadros rojos indican los episodios de sueño REM.
- Condición Experimental: Privación selectiva de sueño REM durante las 5 primeras horas de sueño. El espectrograma muestra un registro de 11 horas de duración. Las flechas rojas marcan las intervenciones realizadas (privación de sueño) durante la primera mitad de la noche, cada vez que el paciente transitaba a sueño REM. Los recuadros rojos indican los episodios de sueño REM durante la segunda mitad de la noche.

ii. Homeostasis del sueño REM.

Se realizó el análisis del Ciclo sueño Vigilia para las condiciones basal y experimental, comparando el tiempo de residencia en cada estado. La condición experimental implicaba la privación selectiva de sueño REM las 5 primeras horas de la noche y la eventual respuesta homeostática en la segunda mitad.

En la figura 18 se compara el curso temporal de los estados en las noches basal y experimental. Se observa una interacción entre los factores “mitad de la noche” y “protocolo” (rANOVA $F(1,7) = 20.84$; $p = 0.0026$). La comparación pareada muestra una disminución significativa de la vigilia en la segunda mitad de la noche experimental, indicando que los sujetos prolongaron su tiempo de sueño.

Por su parte, el sueño NREM exhibe un aumento significativo para el factor “protocolo” ($F(1,7) = 7.79$; $p = 0.0269$) sin interacción entre “mitad de la noche” y “protocolo”. Se observa un incremento de la etapa N1 a expensas del sueño REM y de la etapa N3 durante la primera mitad de la noche de privación (rANOVA para factores “mitad de la noche” y “protocolo” $F(1,7) = 31.09$; $p = 0.0008$). Mientras la etapa N3 está globalmente disminuida durante la noche de privación (rANOVA, factor “protocolo” $F(1,7) = 11.93$; $p = 0.0106$), la etapa N2 del NREM está aumentada en ($F(1,7) = 9.02$; $p = 0.0198$, rANOVA factor “protocolo”) y con un incremento significativo en la segunda mitad de la noche de privación.

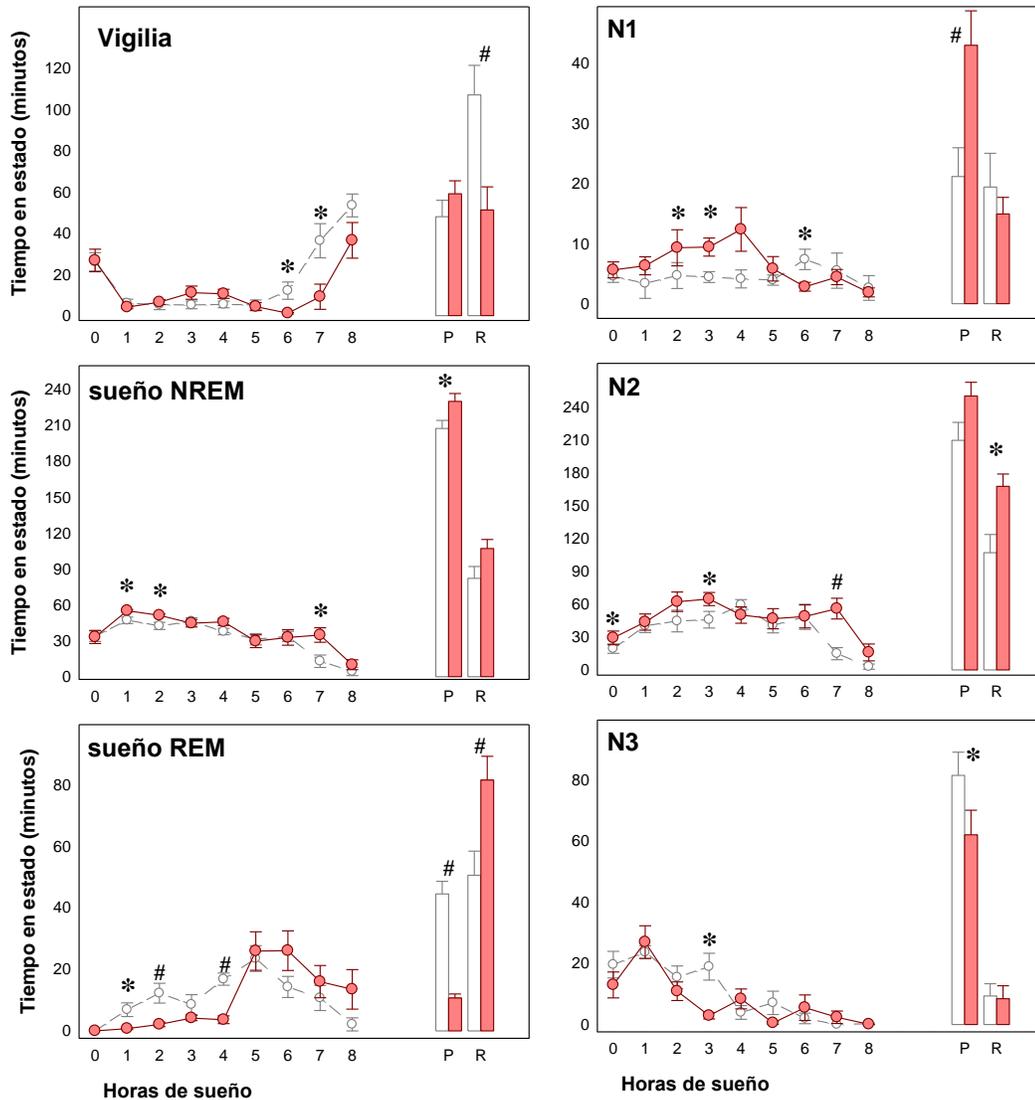


Figura 18: análisis de los estados del Ciclo Sueño Vigilia.

La figura muestra la condensación de los 8 sujetos analizados. A la izquierda se grafica el tiempo de permanencia en cada estado del Ciclo Sueño Vigilia en las condiciones basal (blanco) y experimental (privación selectiva de sueño REM, rojo) para cada hora de registro. Los gráficos de la derecha son un desglose de las 3 etapas del sueño NREM (N1, N2, N3). Cada gráfico contiene una comparación del tiempo (en minutos) acumulado en el estado en las condiciones basal y experimental durante las horas de privación selectiva de REM (P) y durante las horas de *recuperación* (R). Estadística.: Anova dos vías medidas repetidas, corrección Huyn-Feldt. Paired t-test: *= p<0.05; #=p<0.01

iii. Pago de la deuda de sueño REM.

El sueño REM se encuentra significativamente disminuido durante las horas de privación (Figura 18, rANOVA para factores “mitad de la noche” y “protocolo” $F(1,7) = 135.05$; $p = 0.000$) con una deuda de sueño que supera en promedio la media hora al final de las 5 horas de privación (Figura 19). En las horas posteriores a la privación selectiva se observa un rebote compensatorio de sueño REM (rANOVA para factores “mitad de la noche” y “protocolo”, $F(1,7) = 135.05$; $p = 0.000$) que se acompaña de la disipación de la deuda de sueño REM al cabo de 4 horas de rebote de sueño (Figura 19).

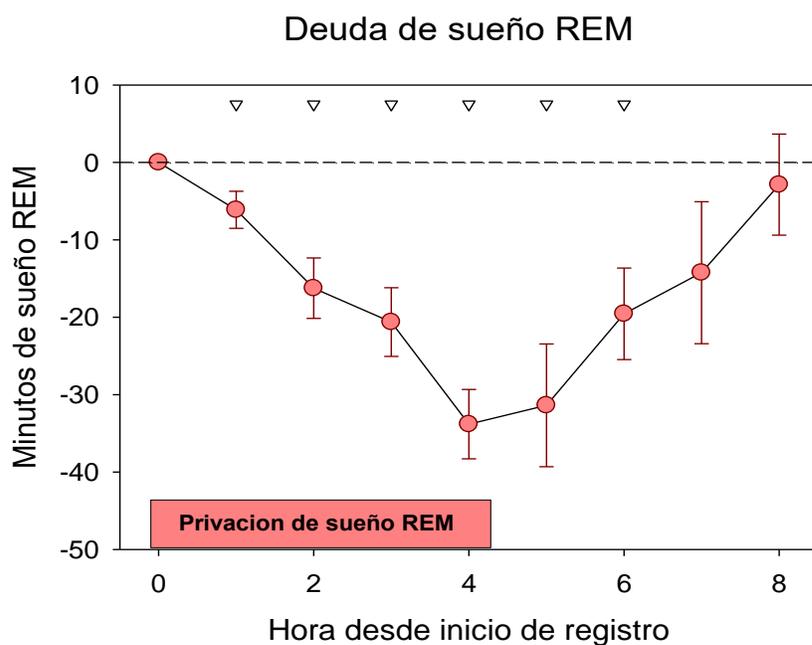


Figura 19. Pago de la deuda de sueño REM.

El pago de la deuda consiste en cuantificar si la cantidad (en minutos) perdida de sueño REM durante las horas de privación, logra recuperarse en las horas de sueño espontáneo. El gráfico muestra un pago casi total, completado durante las horas de registro.

iv. Número de intervenciones en la etapa de privación

Durante la noche experimental existe un incremento monótonico de las intervenciones necesarias para sostener la privación selectiva de sueño REM (Figura 20, rANOVA factor “hora de privación”, $F(4,28) = 87.75$; $p = 0.0000$) que sugiere un incremento de la presión hacia ese estado).

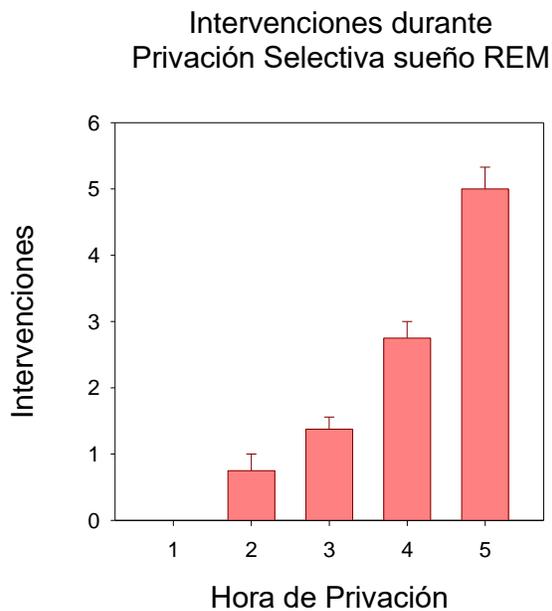


Figura 20. Número de intervenciones durante la privación selectiva de sueño REM.

El gráfico muestra el número de intervenciones realizadas para los pacientes controles ($n=8$) en bloques de dos horas (de un total de 5 horas de privación).

Se observa el aumento de las intervenciones a medida que avanzan las horas de privación, lo cual se entiende como una medida indirecta de la presión homeostática de REM por entrar al estado. Anova de una vía $F_{(4,28)} = 87.75$; $p = 0.0000$

II. Del método utilizado.

i. Análisis de la señal muscular.

El coeficiente de variación de la envolvente es un método descriptivo de la dispersión de los valores que presenta una señal. En este trabajo se analizó la señal muscular de 3 músculos elegidos según los criterios SINBAR.

Para cada señal muscular analizada se obtienen las variaciones de la envolvente de la señal, y se relacionan a la amplitud alcanzada por esta.

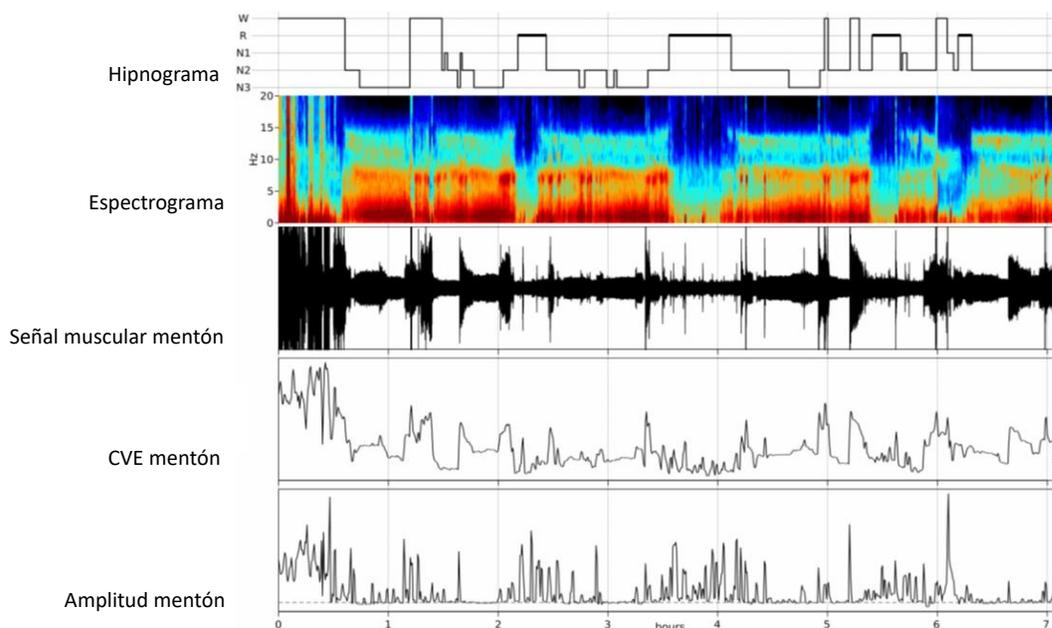


Figura 21. Análisis de la señal EEG y EMG. El primer gráfico visualiza el hipnograma con el respectivo espectrograma de un paciente control. Los gráficos siguientes muestran el análisis de la señal obtenida del canal muscular “mentón”: el primer gráfico muestra la señal cruda, el gráfico siguiente describe las variaciones en el tiempo (representación lineal) del coeficiente de variación de la envolvente de la señal muscular (CVE), donde cada pico corresponde a un pulso; el gráfico inferior describe las variaciones de la amplitud de la señal, lo cual se correlaciona con el tono muscular. Así, los períodos que muestran mayor tono, corresponden a los de la vigilia y los de menor tono, corresponden a sueño REM.

ii. Representación esquemática del espacio de fase CVE vs. Amplitud para la señal muscular

La localización de cada época en el gráfico identifica el valor de CVE y Amplitud para este episodio. Así, la figura identifica episodios de REM en que la señal tiene un comportamiento pulsátil (a la derecha, $CVE > 1$, movimiento fásico) o ruidoso (a la izquierda, $CVE \approx 1$, movimiento tónico), y la amplitud puede ser baja (bajo tono muscular, $AMP \approx 0$) o alta (tono muscular alto, $AMP > 0$).

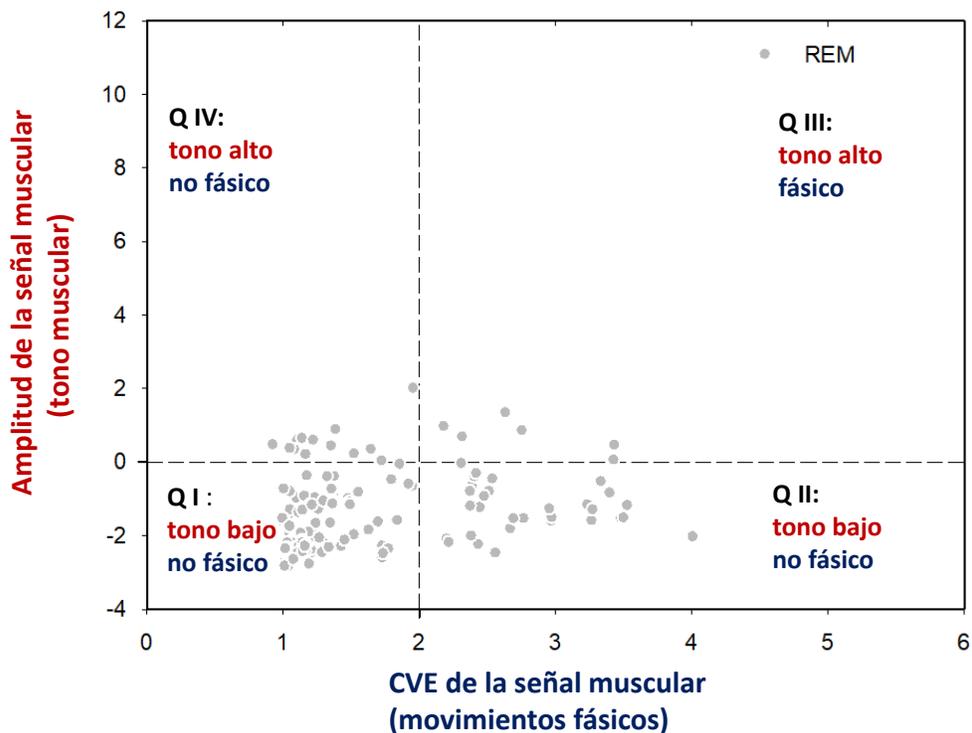


Figura 22. Espacio de Fase CVE vs. Amplitud de la señal mentón. - Cuadrantes. Para el CVE, los valores $=1$ son similares a un ruido, distinguiéndose de una señal rítmica (valores <1) o de una señal pulsátil (valores >1). Se considera 1DS desde el valor 1 (línea $CVE = 2$) para definir los movimientos que tienen un comportamiento pulsátil.

Para la amplitud, el valor 0 (línea punteada) representa el promedio del tono obtenido en mentón para las épocas de sueño NREM N3. Con este trazado se obtienen los siguientes cuadrantes, donde:

Q I, atonía y CVE no pulsátil

Q II, tono bajo y CVE pulsátil

Q III, tono alto y CVE pulsátil

Q IV, tono alto y CVE no pulsátil

iii. Espacio de fase CVE vs. Amplitud para la señal muscular mentón en pacientes controles.

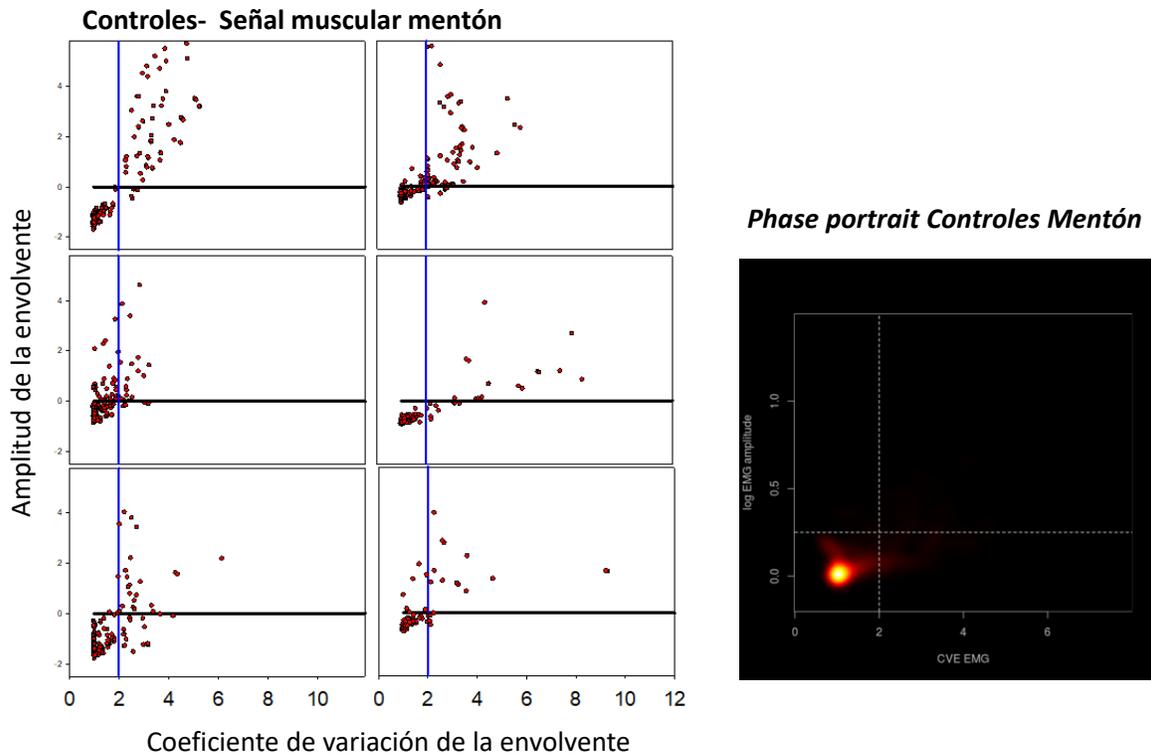


Figura 23. Análisis de la señal muscular de mentón para pacientes controles (sanos).

En el gráfico de la izquierda se representan 6 casos de pacientes controles, donde cada punto representa una época de 30 segundos de registro de una noche completa (8 horas). La amplitud del EMG es estimada mediante poder espectral total y se presenta en función del CVE. $CVE=1$ corresponde a una señal aleatoria perfecta (ruido). Cuando $CVE>1$, la actividad EMG adquiere características pulsátiles.

El gráfico de la derecha representa la condensación de todos los casos controles para la señal muscular de mentón.

iv. Espacio de fase CVE vs. Amplitud para la señal muscular de *Flexor digitorum superficialis* en pacientes controles.

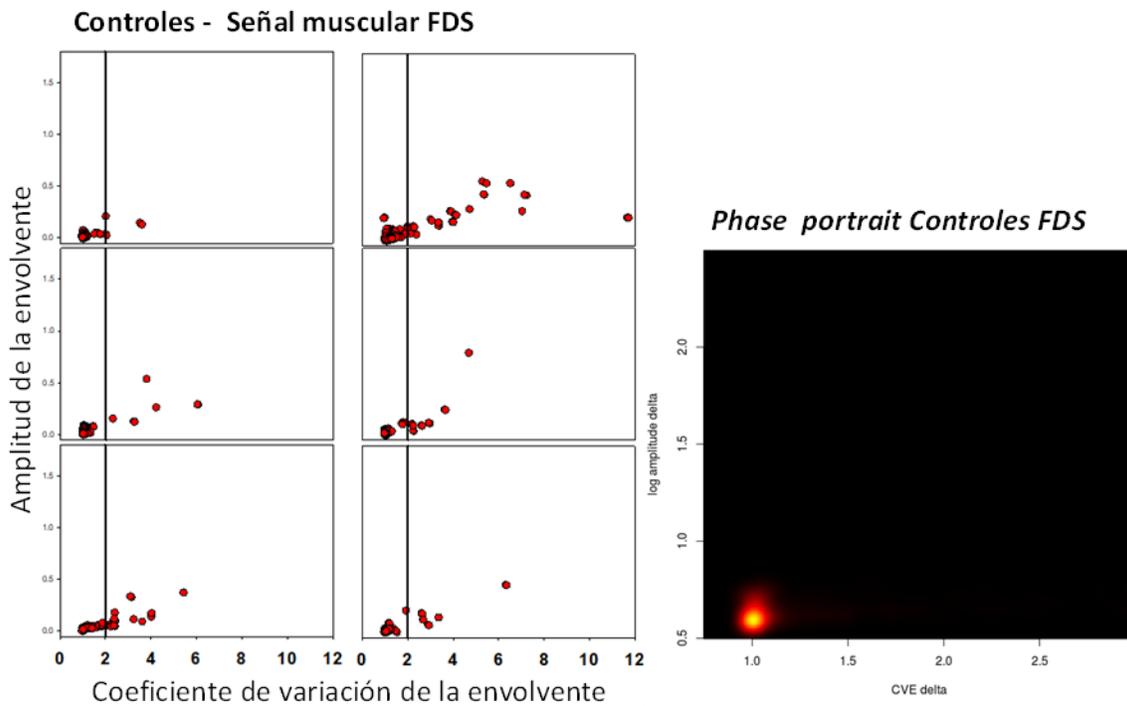


Figura 24. Análisis de la señal muscular de *Flexor digitorum superficialis* (FDS) de pacientes controles (sanos).

En el gráfico de la izquierda se representan 6 casos de pacientes controles, donde cada punto representa una época de 30 segundos de registro de una noche completa (8 horas). La amplitud del EMG es estimada mediante poder espectral total y se presenta en función del CVE. CVE=1 corresponde a una señal aleatoria perfecta (ruido). CVE>1, la actividad EMG adquiere características pulsátiles.

El gráfico de la derecha representa la condensación de todos los casos controles para la señal muscular de FDS.

v. Comparación entre músculo *Flexor digitorum superficiales* derecho e izquierdo.

Cada paciente fue registrado en 3 músculos: mentón, FDS izquierdo y FDS derecho. Dado que para estos músculos no hay una importante elevación del tono, se decidió considerar las variaciones de la envolvente y comparar ese parámetro de ambos brazos.

Así, se realizó el gráfico CVE FDS derecho vs. CVE FDS izquierdo, donde como punto de corte para diferenciar actividad fásica / no-fásica se consideró el doble de la desviación estándar típica del ruido gaussiano.

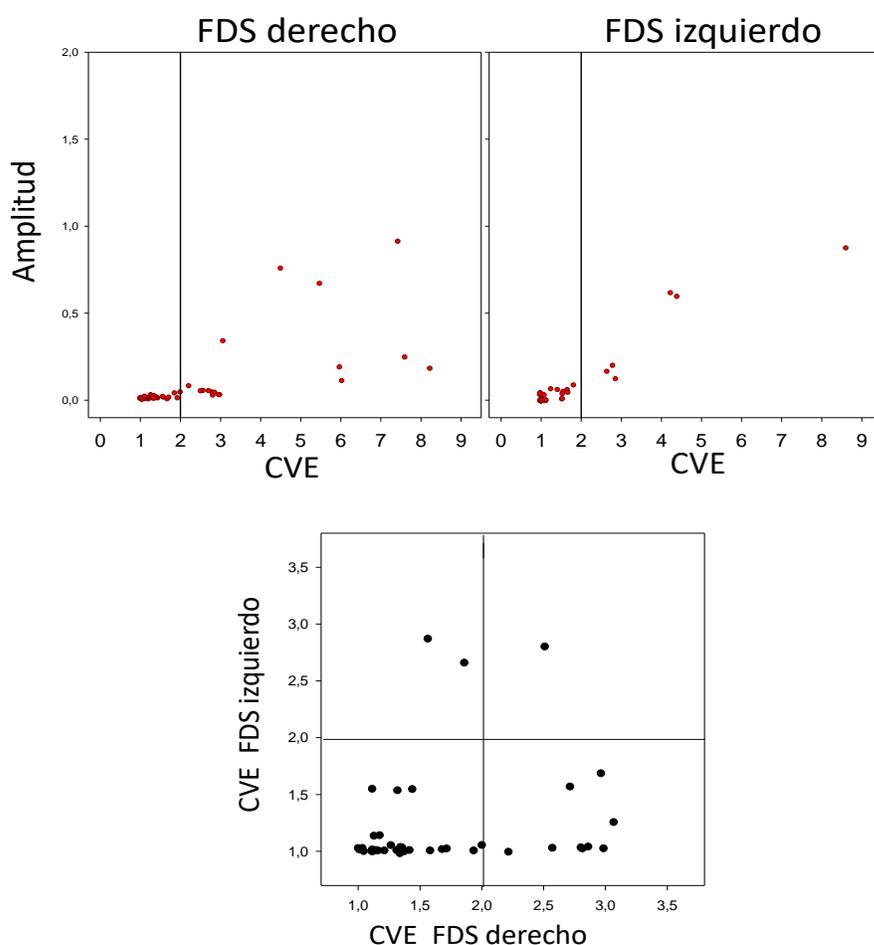


Figura 25. Comparación de la actividad muscular de ambos FDS de un mismo paciente.

La generación de un gráfico que compare la variación de la envolvente de ambos FDS, permite visualizar la aparición de 4 nuevos cuadrantes, con una probable interpretación clínica.

vi. Esquematización del gráfico que compara CVE de ambos FDS.

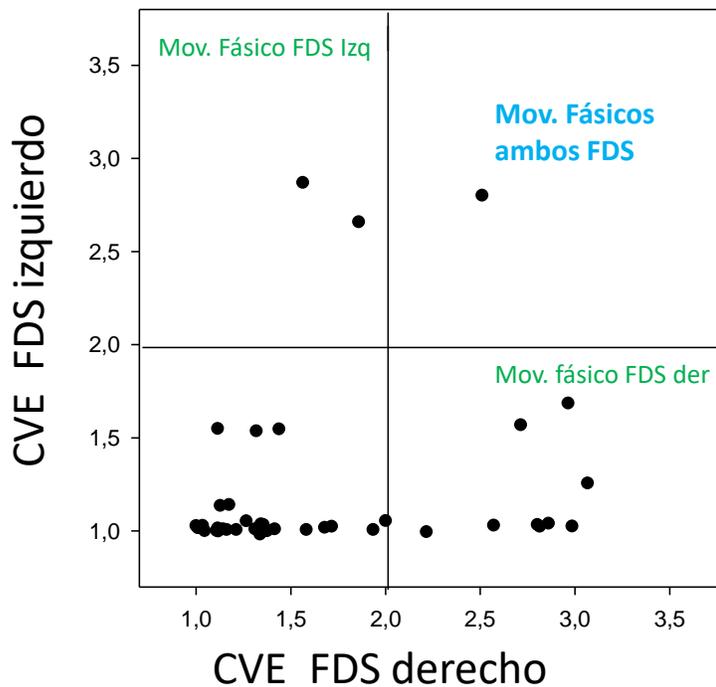


Figura 26: Gráfico CVE FDS derecho vs. CVE FDS izquierdo

Se generan cuadrantes que grafican la ocurrencia de actividad fásica/no fásica para estos músculos durante el período REM de la noche de registro.

El eje x muestra el CVE de FDS derecho, es decir, el cuadrante inferior derecho muestra la actividad fásica de ese músculo.

El eje y muestra el CVE de FDS izquierdo, es decir, el cuadrante superior izquierdo, muestra la actividad fásica de ese músculo.

En tanto que el cuadrante inferior izquierdo habla de atonía (actividad no-fásica) en ambas extremidades, el cuadrante superior derecho habla de la coherencia de movimiento para ambos músculos. Es decir, es las épocas situadas en el cuadrante superior derecho, hubo actividad fásica de ambos músculos.

III. Análisis de la señal muscular de pacientes con Trastorno Conductual del Sueño REM: mentón y ambos flexores digitales superficiales.

En esta segunda parte de la tesis, se trabajó con registros de pacientes obtenidos del laboratorio de sueño de la Medizinische Universität de Innsbruck, Austria. Se obtuvieron 22 registros de pacientes RBD y 20 registros de pacientes controles, los cuales correspondían a pacientes con patología de síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño.

i. Señal muscular mentón- pacientes controles.

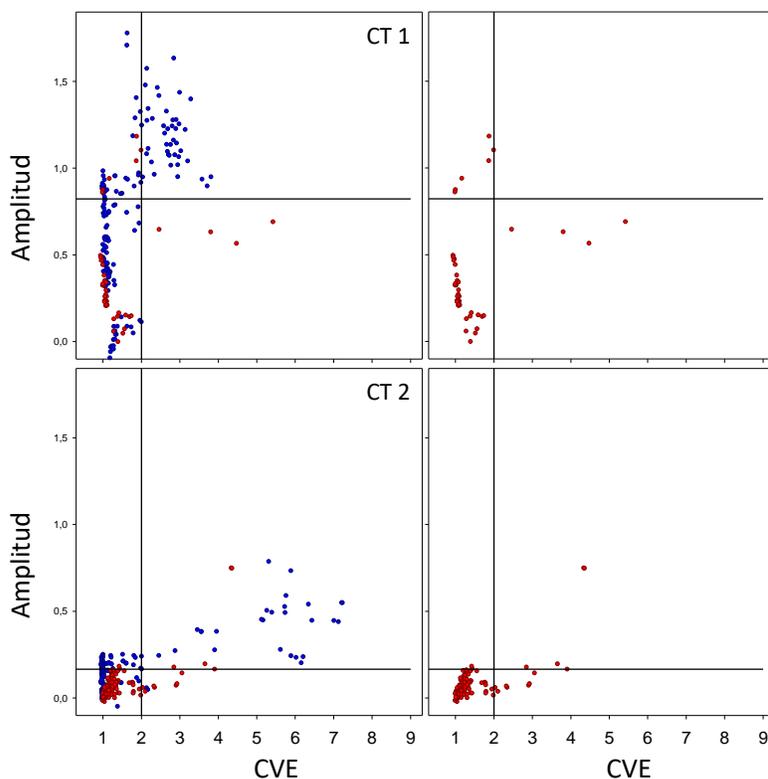


Figura 27. Controles – señal muscular mentón. Los gráficos de la izquierda representan dos pacientes controles, con el análisis de la señal muscular mentón. Cada punto representa una época de 30 segundos graficada en el espacio de fase CVE vs. Amplitud. Se graficaron el estado REM (rojo) y N3 (azul). La definición de los cuadrantes para la señal muscular de mentón, contempla en la amplitud la media de las amplitudes del estado N3. Los gráficos de la derecha muestran el mismo esquema, pero sólo considerando el estadio REM.

ii. Señal muscular de mentón para pacientes RBD.

El retrato de fase del sueño REM de pacientes RBD (Figura 28, derecha) muestra un importante desplazamiento de las épocas hacia el cuadrante Q3, de actividad fásica y tono aumentado en el mentón.

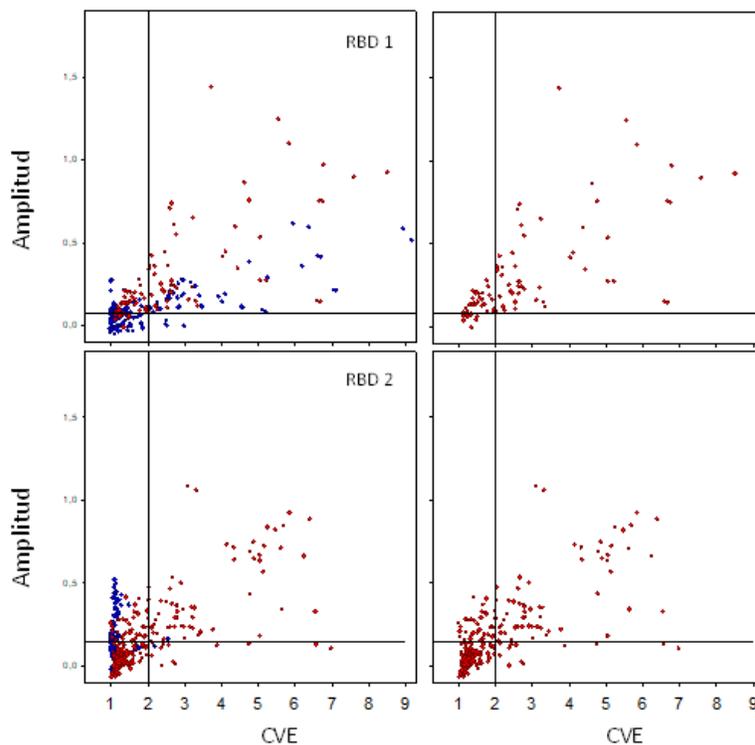


Figura 28. RBD- señal muscular mentón. Los gráficos de la izquierda representan dos pacientes RBD, con el análisis de la señal muscular mentón. Cada punto representa una época de 30 segundos graficada en el espacio de fase CVE vs. Amplitud. Se graficaron el estado REM (rojo) y N3 (azul). La definición de los cuadrantes para la señal muscular de mentón, contempla en la amplitud la media de las amplitudes del estado N3. Los gráficos de la derecha muestran el mismo esquema, pero sólo considerante el estadio REM.

iii. Señal muscular de FDS para pacientes controles.

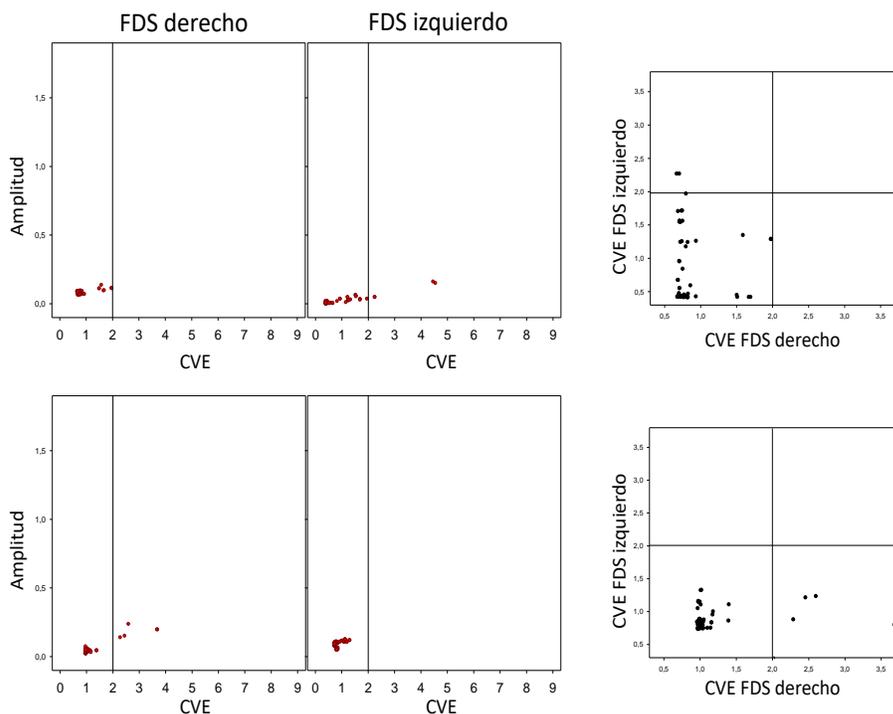


Figura 29. Controles- señal muscular FDS. Se graficaron 2 pacientes controles, graficando para cada uno el espacio de fase CVE vs. Amplitud para la señal de cada brazo (derecho e izquierdo). Dado que el componente amplitud no es relevante en el caso de este músculo (no hay aumento del tono, sino aumento de los movimientos fásicos), se considera un nuevo espacio de fase: CVE FDS derecho vs. CVE FDS izquierdo, donde se comparan las envolventes de la señal de cada brazo, generando un cuadrante donde se grafica la ocurrencia de actividad fásica en el brazo izquierdo, y otro cuadrante donde se grafica la actividad fásica del brazo derecho.

iv. Señal muscular de FDS para pacientes RBD:

Lo más llamativo del comportamiento del electromiograma de los músculos FDS durante sueño REM es la alta coherencia bilateral, que como se muestra en la figura 30, pueblan el cuadrante Q3 (CVE>2 en ambas extremidades).

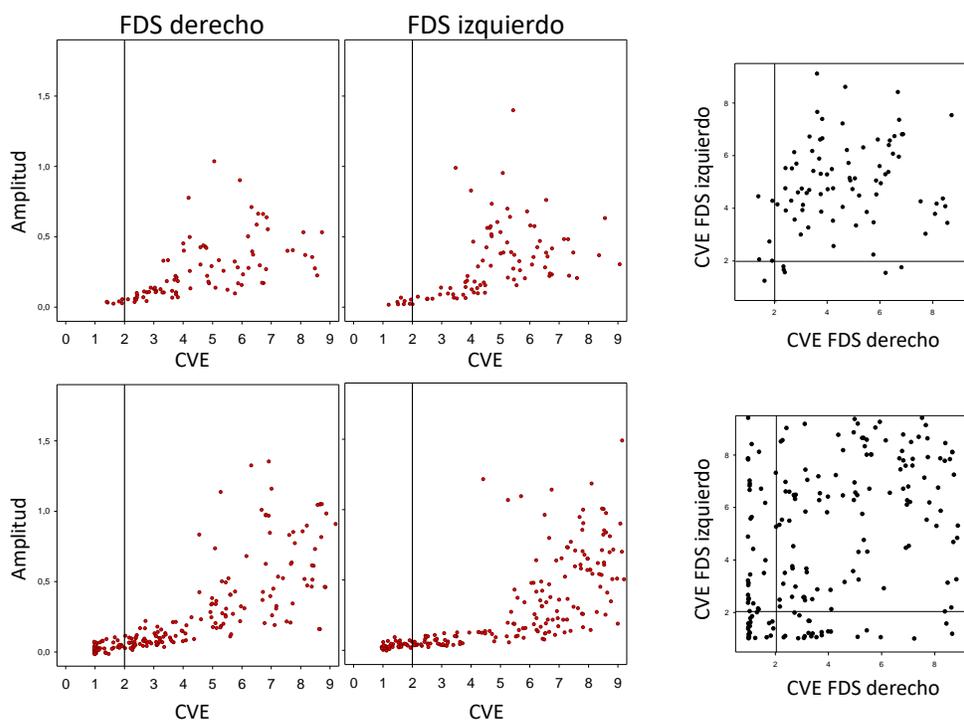


Figura 30. RBD- señal muscular FDS. Se graficaron 2 pacientes RBD, graficando para cada uno el espacio de fase CVE vs. Amplitud para la señal de cada brazo (derecho e izquierdo). Dado que el componente amplitud no es relevante en el caso de este músculo (no hay aumento del tono), se considera un nuevo espacio de fase: CVE FDS derecho vs. CVE FDS izquierdo, donde se comparan las envolventes de la señal de cada brazo, generando un cuadrante (inferior derecho) donde se grafica la ocurrencia de actividad fásica en el brazo derecho, y otro cuadrante (superior izquierdo) donde se grafica la actividad fásica del brazo izquierdo. En el caso de los pacientes RBD se genera interesantemente el cuarto cuadrante de interés (superior derecho), donde se grafica la ocurrencia de *coherencia de movimiento*. Los puntos graficados en se cuadrantes indican que para esa época, ambos FDS registraron movimiento.

v. Construcción del Índice Global RBD basado en el análisis de la envolvente.

Los retratos de fase obtenidos mediante el análisis de la envolvente de los músculos mentoniano, y FDS derecho e izquierdo definen regiones altamente sospechosas de actividad tónica y fásica.

En el caso del músculo mentoniano hemos definido como actividad tónica alta aquella que supera la mediana de la amplitud de la envolvente observada durante el sueño N3, y como actividad fásica aquellas épocas cuyo valor de CVE supera al doble del valor típico de ruido gaussiano ($2*0.523$, de acuerdo a la distribución de Rayleigh).

Para el sueño REM se generan los cuadrantes Q1 a Q4, siendo Q1 el cuadrante que representa las épocas atónicas y sin actividad fásica y Q3 el que contiene las épocas que son a la vez tónicas y fásicas. La razón Q3/Q1 nos da una aproximación de la actividad del músculo mentoniano que en el sujeto control tiende a ser < 1 y en pacientes RBD tiende a ser > 1 . En la figura 1 se compara el índice Q3/Q1 de mentón en 22 pacientes RBD y 20 controles (Kruskal-Wallis test $p < 0.05$). Al construir la curva de precisión diagnóstica (curva ROC) basada sólo en el índice de mentón se demuestra un área de superposición entre ambas poblaciones para este parámetro. Aplicando un umbral de 1, se obtiene una precisión diagnóstica de 0.79 de acuerdo a la expresión:

$$\text{Precisión} = (\square\square\text{Verdaderos Positivos} + \square\square\text{Verdaderos Negativos}) / \text{Población Total}$$

Durante la etapa de sueño REM, los músculos FDS de las extremidades superiores en los sujetos controles se mantienen en atonía o exhiben muy bajo tono muscular, siendo el indicador más conspicuo de actividad muscular los movimientos fásicos. Consecuente con lo anterior, hemos empleado sólo el valor $\text{CVE} > 2 * 0.523$ como discriminador suficiente de actividad muscular en el sueño REM. Un elemento adicional que emerge de manera empírica es que en pacientes RBD se observa una gran coherencia temporal de la actividad fásica en ambos brazos (ver figura 16). Es por ello que en lugar de emplear un índice independiente para cada extremidad construimos una matriz gráfica basada sólo en el CVE que correlaciona la razón fásico/no-fásico de brazo izquierdo vs. Brazo derecho. Se genera un nuevo espacio

que contiene un cuadrante (QIII) con las épocas en las que coinciden la actividad fásica en ambos brazos. Finalmente para cada sujeto obtenemos un índice de coherencia bilateral que consiste en la razón entre: Épocas con coherencia fásica bilateral/ Épocas sin coherencia fásica bilateral. La curva ROC sugiere que éste parámetro permite discriminar con alta sensibilidad y especificidad pacientes RBD de controles, con precisión diagnóstica perfecta (=1).

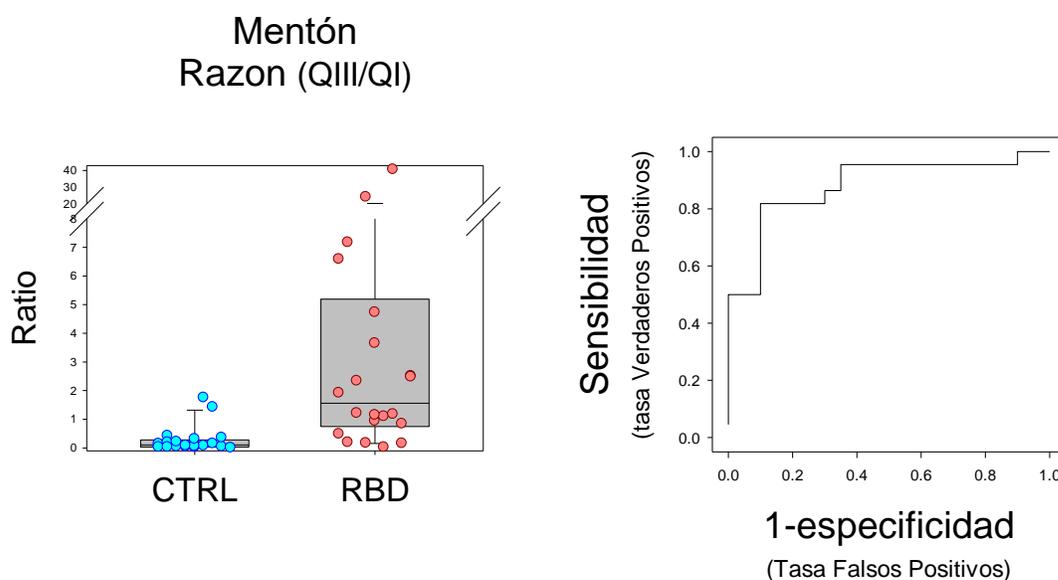


Figura 31. Razón Q3/Q1 en músculo mentoniano (izquierda) y curva ROC para precisión diagnóstica de pacientes RBD.

El box-plot muestra la distribución de los índices Q3/Q1 de 20 controles y 22 pacientes RBD. Existe una amplia zona de superposición de controles y pacientes RBD que se refleja en la curva ROC. Aplicando un umbral diagnóstico de 1, se obtiene una precisión diagnóstica (*accuracy*) de 0.79.

El índice de actividad muscular que nos permite discriminar actividad aumentada en el RBD necesariamente debe incorporar tanto la actividad de mentón (tónica + fásica) y la actividad de ambos brazos (fásica). Para ello hemos definido un Índice Global RBD basado en el análisis de la envolvente del electromiograma de mentón y brazos, que ofrece la posibilidad de discriminar entre controles y pacientes RBD. La incorporación de mentón y brazos en el índice se aproxima conceptualmente al índice RBD definido polisomnográficamente y empleado en la clínica, que incorpora la actividad tónica y fásica del mentón y la actividad fásica de extremidades. El índice se construye sumando el valor de la razón Q3/Q1 al índice de coherencia bilateral el cual es multiplicado x 2:

Índice Global RBD= (Razón Q3/Q1) + (Coherencia Brazos x 2)

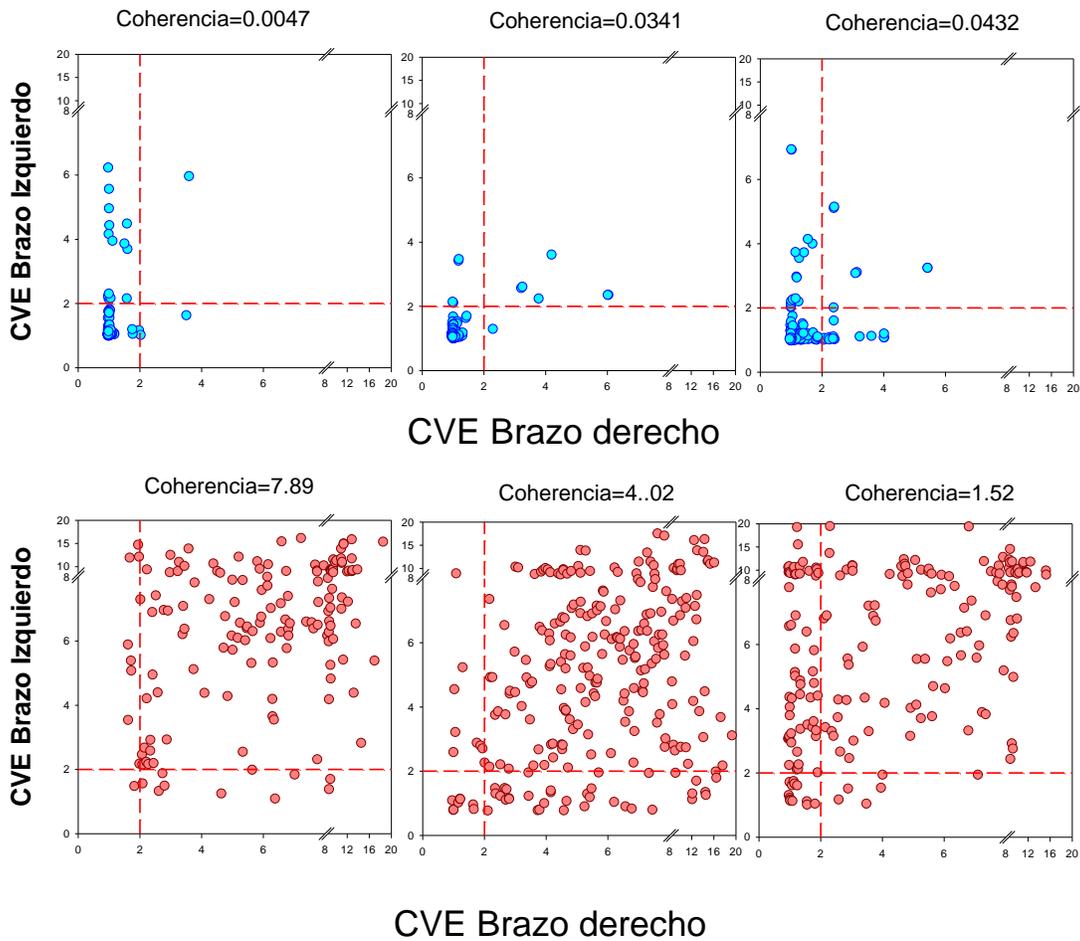


Figura 32. Coherencia bilateral de actividad física en extremidades superiores. En la línea superior (símbolos azules) se presentan 3 casos representativos de sujetos controles, y abajo (símbolos rojos) se presentan casos de pacientes RBD. Cada punto representa el valor de CVE en brazo izquierdo y derecho en cada época de sueño REM. La coherencia bilateral es la razón entre el número de épocas en el cuadrante superior derecho (CVE>2 simultáneo en ambos brazos) y el número de épocas fuera de ese cuadrante. Los índices de los controles son sistemáticamente menores a 1 en tanto los de los pacientes son típicamente mayores a 1, indicando que existe una alta actividad física y que ésta es coherente en ambos brazos.

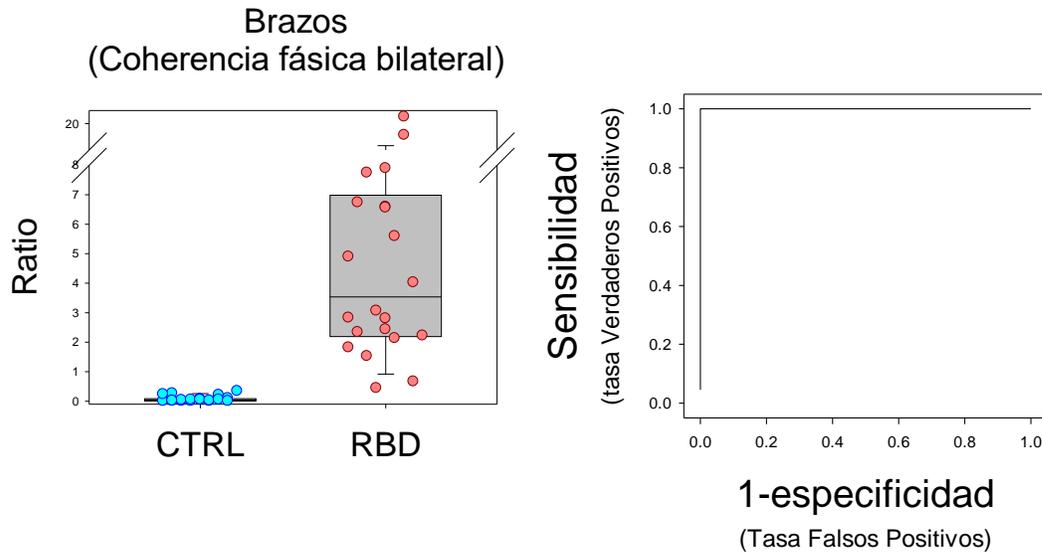


Figura 33. Coherencia bilateral y curva ROC para precisión diagnóstica de pacientes RBD. El box-plot muestra la distribución del índice de coherencia bilateral de brazos de 20 controles y 22 pacientes RBD. Las poblaciones se segregan claramente de acuerdo al índice de coherencia. La total ausencia de superposición entre ambas poblaciones permite obtener una curva ROC perfecta con precisión =1.

En la curva ROC (Figura 33) se observa un alto rendimiento del índice global que permite segregar ambas poblaciones empleando un umbral cercano a 2. Sólo un paciente RBD presenta valores inferiores al umbral 2 (1.47) que se aproxima al valor máximo observado en dos casos control (1.78 y 1.83). Aplicando el umbral =2, se obtiene una precisión diagnóstica de 0.98

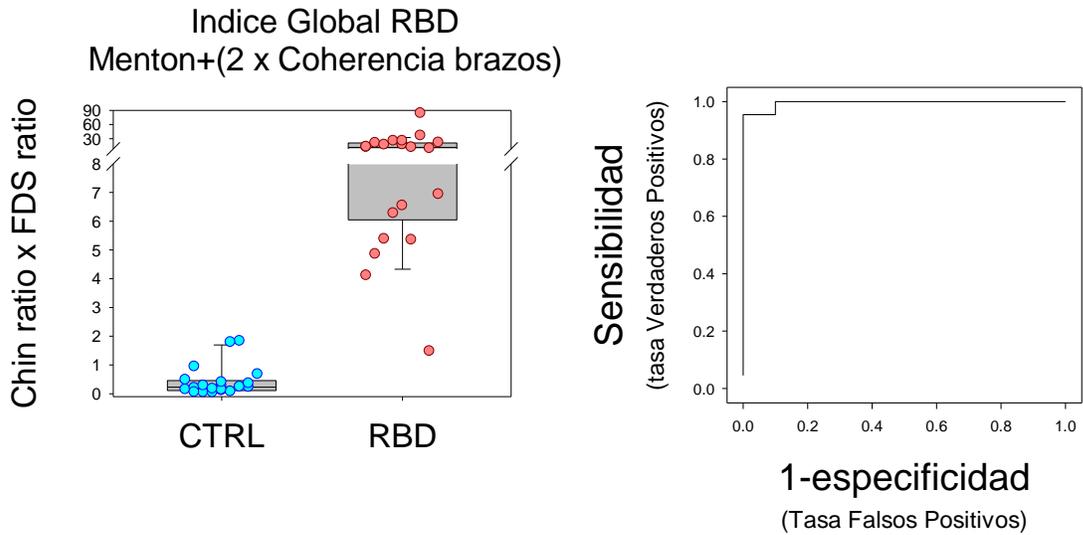


Figura 34. Índice Global RBD basado en la envolvente del EMG: Coherencia bilateral y curva ROC para precisión diagnóstica de pacientes RBD. El box-plot muestra la distribución del índice de coherencia bilateral de brazos de 20 controles y 22 pacientes RBD. Las poblaciones se segregan claramente en de acuerdo al índice de coherencia. Tal como en el caso de la coherencia bilateral se observa escasa superposición entre ambas poblaciones, lo cual se refleja en una curva ROC de alta sensibilidad y especificidad. Aplicando un umbral diagnóstico= 2, la precisión es 0.98.

8. DISCUSION

I. De la homeostasis del sueño REM

La hipótesis inicial, proponía que los estados de alta propensión al sueño REM producirán un aumento en la expresión de los fenómenos motores del REM sin atonía, basándose en algunas patologías y condiciones en que esto se cumple (narcolepsia, tratamientos con inhibidores de la recaptación de la serotonina, etc). Para probarla, era necesario generar estados de alta propensión al sueño REM, lo cual era posible mediante una privación selectiva de sueño REM.

El protocolo contempló realizar privación selectiva de sueño REM de 5 horas de duración durante las primeras horas del reposo, período en el cual el sueño NREM se expresa preferentemente – debido a su alta carga homeostática (Beersma et al, 1989)-, esperando lograr el rebote de sueño REM al término de la privación, sin que se vea enmascarado por la alta presión al sueño NREM. La hora elegida para el período de recuperación es la segunda mitad de la noche, es decir, el período de mayor propensión circadiana al sueño REM en humanos (Djik et al, 1995; Fraigne et al, 2011).

La muestra elegida contempló inicialmente a pacientes controles sanos y pacientes RBD, siendo estos últimos muy difíciles de reclutar. Por lo tanto, la sección de la tesis donde se explora la homeostasis del sueño REM fue realizada con pacientes controles sanos por medio de registros polisomnográficos domiciliarios.

Como ya se discutió, los mecanismos homeostáticos del sueño REM producen la compensación (rebote) del estado ante las pérdidas. Además, se ha documentado el aumento de los fenómenos motores del REM tónicos y fásicos durante los períodos de rebote post-privación (Neilly et al., 1992).

En nuestros registros a los cuales fue posible aplicar el protocolo completo (pacientes sanos, n=8) no se encontró evidencia de aumento de actividad fásica o tónica muscular luego de las horas de privación. Si se apreció el pago total de la deuda de sueño REM.

II. Del método del coeficiente de variación de la envolvente.

i. El método CVE.

Desde la descripción del trastorno conductual del sueño REM en 1986 (Schenk et al.), ha habido múltiples intentos por cuantificar un punto de corte que distinga la actividad motora aumentada de un RWA establecido. Esto comenzó desde que Lapierre y Montplaisir (1992) cuantificaron visualmente la actividad REM tónica y fásica en EMG para REM sin atonía. Durante los últimos años diferentes grupos de trabajo han propuesto métodos que cuantifican la cantidad de bins en que se presenta el REM sin atonía y cuánto es el aumento del tono respecto del tono basal. El año 2010, el grupo de Montplaisir, Gagnon y Postuma estudian y sugieren valores como puntos de corte para el diagnóstico de RBD idiopático.

Sin embargo, estas cuantificaciones están basadas en el análisis manual de la noche de registro por un experto entrenado en el método.

Bajo estas condiciones, resulta imperioso desarrollar un método automatizado que defina puntos de corte para cada paciente y que a su vez, lo haga comparable con los demás.

El método del coeficiente de variación de la envolvente cuantifica la dispersión de una señal. Aplicado a señales biológicas, encontró correlato clínico en la señal de flujo respiratorio polisomnográfico, donde pequeñas y rítmicas variaciones de flujo equivalen a la respiración normal, y las variaciones amplias, se traducen como pausas respiratorias (apneas- hipoapneas) (Díaz et al., 2017).

En esta tesis se utilizó el coeficiente de variación de la envolvente para analizar la señal muscular obtenida de un registro polisomnográfico. Los valores obtenidos para cada época fueron visualizados en un gráfico de dos dimensiones: coeficiente de variación de la envolvente vs. amplitud de la señal muscular de una noche completa de registro.

ii. De la elección de los músculos a registrar.

La polisomnografía clásica registra los músculos mentón, y tibiales anteriores izquierdo y derecho. Se han realizado montajes expandidos para mejorar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico en algunas patologías. El grupo SINBAR (Sleep Innsbruck-Barcelona) desarrolló un nuevo método diagnóstico para trastorno conductual del sueño REM, integrando nuevos pares de músculos en extremidades superiores para el diagnóstico de la actividad fásica, y manteniendo la actividad muscular de mentón, para la cuantificación de elementos tónicos (Frauscher et al. 2011,2013, 2014).

El grupo SINBAR, antes de generar el protocolo actual, publica el año 2008 un trabajo en el cual realizan varias combinatorias de registro muscular, intentando dilucidar con cuál de ellas se obtenía la mayor tasa de actividad muscular fásica en RBD. El resultado fue que la mejor combinatoria es la conformada por los músculos: mentón + flexor digitorum superficialis (antebrazo) + extensor digitorum brevis (pie), registrando un 82,06% de la totalidad de la actividad muscular fásica (Frauscher, Iranzo. 2008). El mismo grupo publica 2 años más tarde un estudio eligiendo la combinatoria mentón + FDS de ambos antebrazos, logrando registrar un 86% de la actividad muscular.

Además, está documentado que la actividad muscular unilateral durante el sueño es más frecuente en el lado no-dominante del paciente (Gardner R Jr., Grossman WI. 1975).

En esta tesis se eligieron precisamente los músculos recomendados por el grupo SINBAR: mentón y ambos flexores digitales superficiales. En nuestros resultados, coincidentes con publicaciones anteriores, el mentón da cuenta del aumento del tono, y los brazos, dan cuenta del aumento de la actividad muscular fásica.

iii. De los resultados.

Se analizaron de manera diferente la señal muscular de mentón y la de los músculos de brazos, porque la primera da cuenta del aumento del tono, y la segunda, de la actividad fásica.

Para la señal muscular de mentón, con la intención de definir un punto de corte que distinguiera un aumento de tono significativo durante el sueño REM, se decidió utilizar como

referencia la media del tono muscular durante el sueño NREM. En análisis previos, se observó que no hay diferencia significativa en el tono muscular presentado durante el sueño NREM de pacientes RBD y controles. Así, el punto de corte señalado no es arbitrario, sino que fue definido para cada paciente.

Para la señal muscular de brazos, el punto de corte de actividad fásica vs. no fásica fue definido como el valor “2”, que se refiere a dos veces el valor de CVE, que para fines operaciones se consideró ≈ 1 .

Estos dos valores, permitieron realizar la diferenciación por cuadrantes, obteniéndose cuatro sectores con características definidas, lo cual permitió, según los valores obtenidos para cada época, ubicarla en uno de estos cuadrantes.

De esta forma, se pudo diferenciar el *tono normal vs. el aumento de tono* y la *actividad fásica vs. actividad no-fásica*.

Adicionalmente, el análisis de la actividad muscular combinada de ambos brazos, muestra una sensibilidad del 98% en la coherencia de movimiento, lo cual se traduce clínicamente en que los pacientes con trastorno conductual del sueño REM presentan actividad fásica en ambos brazos al mismo tiempo, a diferencia de los pacientes control, que al presentar un movimiento fásico, éste ocurre en un solo brazo.

iv. De la relevancia y proyecciones.

En Chile, actualmente no existe investigación asociada al Trastorno Conductual del Sueño REM, por lo que resulta interesante, en una población que envejece, aportar a los métodos de diagnóstico de esta patología.

Este estudio combina la sintomatología clínica del RBD y el nuevo método de análisis propuesto por el análisis de la envolvente de la señal muscular. Se logró la distinción de los grupos (RBD y controles) con gran precisión, además de agregar el componente de la coherencia de brazos como un marcador sensible de la patología.

El diagnóstico de RBD es relevante como precursor de enfermedades neurodegenerativas del tipo alfa sinucleinopatías, por lo tanto, proporcionar las herramientas que faciliten su diagnóstico temprano resulta útil en la práctica clínica de las patologías de sueño.

9. CONCLUSIONES.

a. Sobre la homeostasis del sueño REM

El sueño REM se comporta preferentemente de manera circadiana, es decir, frente a las pérdidas, el momento de recuperación se producirá según su curva de propensión circadiana conocida (segunda mitad de la noche).

Esta tesis documenta en humanos que, ante las pérdidas de sueño REM (provocadas por privación selectiva de sueño REM), los intentos por entrar al estado aumentan, a medida que aumenta la deuda y que se acerca el período de la noche de presentación circadiana del sueño REM.

Por otra parte, las deudas de sueño producidas en la primera mitad de la noche (en minutos), son completamente recuperadas en la segunda mitad de la noche, sin persistir deuda de sueño REM al momento del despertar espontáneo.

2.Sobre el método del coeficiente de variación de la envolvente.

El coeficiente de variación de la envolvente es un método de análisis de dispersión que permite distinguir los eventos fásicos respecto de la atonía en la señal muscular, lo que resulta en la diferenciación de pacientes sanos y pacientes con trastorno conductual del sueño REM.

La señal muscular de mentón expresa principalmente el aumento del tono muscular. La señal muscular del músculo flexor digital superficial expresa principalmente los movimientos fásicos realizados por los brazos durante el período de sueño.

Existe una coherencia del 98% en los movimientos fásicos de brazos para los pacientes con trastorno conductual del sueño REM, lo cual los distingue significativamente de los pacientes que no presentan la patología.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Adamantidis & de Lecea. Physiological arousal: a role for hypothalamic system. Review. Cell.Mol.Life Sci 65 (2008) 1475-1488
2. Alain Destexhe¹, Diego Contreras. Neuronal Computations with Stochastic Network States. Science (2006): Vol. 314 no. 5796 pp. 85-90
3. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders; Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual*. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 2005.
5. Amici R, Cerri M, Ocampo-Garcés A, Baracchi F, Dentico D, Jones CA, Luppi M, Perez E, Parmeggiani PL, Zamboni G. Cold exposure and sleep in the rat: REM sleep homeostasis and body size. Sleep. 2008 May; 31 (5):708-15.
6. Beersma, D. G. M., D. J. Dijk, C. G. H. Blok, and I. Everhardus. REM sleep deprivation during 5 hours leads to an immediate REM sleep rebound and to suppression of non-REM sleep intensity. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 76: 114– 122, 1990.
7. Berger, R. J., and I. Oswald. Effects of sleep deprivation on behavior, subsequent sleep and dreaming. J. Ment. Sci. 108: 457–465, 1962.
8. Bes F, Jobert M, Schulz H. Modeling Napping, Post-Lunch Dip, and Other Variations in Human Sleep Propensity. Sleep. 2009; 32 (3):392-398.
9. Boissard R, Gernasoni D, Schmidt MH, Barbagi B, Fort P, Luppi P-H. The rat ponto-medullary network responsible for paradoxical sleep onset and maintenance: a combined microinjection and functional neuroanatomical study. Eur J Neurosci 2002, 16:1959-73.
10. Bonakis A, Economou N, Papageorgiou S, Vaviakis E, Nanas S, Paparrigopoulos T. Agomelatine may improve REM sleep behavior disorder symptoms. J Clin Psychopharmacol 2012; 32:732-5.
11. Bradley F, Boevea, Jennifer R. Molanoa, Tanis J. Fermane, Glenn E. Smithb, Siong-Chi Line, f, Kevin Bienieka, Wael Haidara, Maja Tippmann-Peikerta, David S. Knopmana, Neill R. Graff-Radfordd, John A. Lucase, Ronald C. Petersena, Michael H. Silbera. Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort. Sleep Medicine. Volume 12, Issue 5, May 2011, Pages 445–453 Frauscher B et al.
12. Brunner, D. P., D. J. Dijk, and A. A. Borbely. Repeated sleep deprivation progressively changes the EEG during sleep and wakefulness. Sleep 16: 100–113, 1993.
13. Brunner, D. P., D. J. Dijk, I. Tobler, and A.A. Borbely. Effects of partial sleep deprivation on sleep stages and EEG power spectra: evidence for non-REM and REM sleep homeostasis. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 75: 492–499, 1990.
14. Carskadon & Dement, PRINCIPLES AND PRACTICE OF SLEEP MEDICINE. Cap 2- 5ta Edition 2011.
15. Cartwright, R. D., L. J. Monroe, and C. Palmer. Individual differences in response to REM deprivation. Arch. Gen. Psychiatry- try 16: 297–303, 1967
16. Cerri M¹, Ocampo-Garcés A, Amici R, Baracchi F, Capitani P, Jones CA, Luppi M, Perez E, Parmeggiani PL, Zamboni G Cold exposure and sleep in the rat: effects on sleep Architecture and the electroencephalogram. Sleep. 2005 Jun;28(6):694-705

17. Compta Y, Santamaria J, Ratti L, Tolosa E, Iranzo A, Muñoz R, Valldeoriola F, Casamitjana R, Ríos J and Martí M. CSF hypocretin and sleepiness in Parkinson dementia Brain 2009; 132; 3308–331
- 18.
19. Consens FB, Chervin RD, Koeppe RA, Little R, Liu S, Junck L, Angell K, Heumann M, Gilman S (2005). Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. Sleep 28:993–997
20. Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristic in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. Sleep 2007; 30(7):844-849.
21. Díaz JA; Arancibia JM; Bassi A; Vivaldi EA. Envelope analysis of the airflow signal to improve polysomnographic assessment of sleep disordered breathing. SLEEP 2014; 37(1):199-208.
22. Díaz JA; Razeto-Barry P; Letelier JC; Caprio J; Bacigalupo J. Amplitude Modulation Patterns of Local Field Potentials Reveal Asynchronous Neuronal Populations J. Neurosci., August 22, 2007 • 27(34):9238 –9245
23. Dijk DJ, Czeisler CA. Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. Neurosci Lett. 1994;166:63–8.
24. Endo T, Schwierin B, Borbély AA, Tobler I. Selective and total sleep deprivation: effect on the sleep EEG in the rat. Psychiatry Res. 1997 Feb 7;66(2-3):97-110.
25. Endo, Takuro, Corinne Roth, Hans-Peter Landolt, Esther Werth, Daniel Aeschbach, Peter Achermann, and Alexander A. Borbély. Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. Am. J. Physiol. 274 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 43): R1186–R1194, 1998
26. Ferri R, Fulda S, Consetino F. A preliminary quantitative analysis of REM sleep chin EMG in Parkinson's disease with or without REM sleep behavior disorder Sleep Medicine 2012 , Volume 13 , Issue 6 , 707 – 713
27. Formulario de Consentimiento Informado para Polisomnografía. Clínica Bio-Bio, 2014.
28. Formulario de Consentimiento Informado propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Comité de Evaluación Ética de la Investigación (CEI) . Universidad de Chile 2014.
29. Fraigne JJ; Orem JM. Phasic motor activity of respiratory and non-respiratory muscles in REM sleep. SLEEP 2011;34(4):425-434.
30. Frauscher B, Ehrmann L, Högl B. Defining muscle activities for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder: from a qualitative to a quantitative diagnostic level. Sleep Med. 2013 Aug;14(8):729-33
31. Frauscher B, Ehrmann L, Högl B. Defining muscle activities for assessment of rapid eye movement sleep behavior disorder: from a qualitative to a quantitative diagnostic level. Sleep Med 013;14:729-33.
32. Frauscher B, Gabelia D, Biermayr M, Stefani A, Hackner H, Mitterling T, Poewe W, Högl B. Validation of an Integrated Software for the Detection of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. SLEEP 2014;37(10):1663-1671.
33. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. Sleep 2012;35:835-47.
34. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, Gschliesser V, Guaita M, Raffelseder V, Ehrmann L, Sola N, Salamero M, Tolosa E, Poewe W, Santamaria J, Högl B; SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. Sleep. 2012 Jun 1;35(6):835-47.
35. Gagnon JF, Postuma RB, Montplaisir J. Update on the pharmacology of REM sleep behavior disorder. Neurology. 2006; 67: 742–7.

36. Galbiati A., Verga L., Giora E., Zuconi M., Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Medicine Reviews*. Volume 43, February 2019, Pages 37-46
37. Hassani O, Lee M, Jones B. Melanin-concentrating hormone neurons discharge in a reciprocal manner to orexins neurons across the sleep-wake cycle. *PNAS* vol.106 (7) 2418-2422.
38. Hobson JA. Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*. 2005 Oct 27; 437 (7063):1254-6.
39. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005 Jul 26; 65(2):247-52.
40. Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative disease. *Sleep Medicine Reviews* 13(2009) 385-401.
41. Iranzo A, Serradell M, Molinuevo JL, Santamaria J. Neuropsychological profile of mild cognitive impairments in patients with REM sleep behavior disorder. *J Sleep Res* 2008; 17 (Suppl): 103.
42. Jouvet M, Delorme JF. Locus ceruleus et sommeil paradoxal. *J Soc Biol* 1965; 159:895-99.
43. Kales, A., T. L. Tan, E. J. Kollar, P. Naitoh, T.A. Preston, and E. J. Malmstrom. Sleep patterns following 205 hours of sleep deprivation. *Psychosom. Med.* 32: 189–200, 1970.
44. Khalil A, Wright MA, Walker MC, Eriksson SH. Loss of rapid eye movement sleep atonia in patients with REM sleep behavioral disorder, narcolepsy, and isolated loss of REM atonia. *J Clin Sleep Med*. 2013 Oct 15;9 (10):1039-48.
45. Kimura K, Tachibana N, Aso T, Kimura J, Shibasaki H. Subclinical REM sleep behavior disorder in a patient with corticobasal degeneration. *Sleep*. 1997 Oct; 20(10):891-4.
46. Kunz D, Bes F. Melatonin effects in a patient with severe REM sleep behavior disorder: case report and theoretical considerations. *Neuropsychobiology* 1997; 36: 211-14
47. Lapierre O, Montplaisir J (1992) Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 42:1371–1374.
48. Larrateguy. *Medicina del sueño*. Cap 15. David, Blanco, Pedemonte, Tufik, Velluti. Editorial Mediterráneo. 2008
49. Leak R, Moore R. Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons, *J Comp Neurol* 433 (3) (2001) 312-334.
50. Lee M, Hassani O, Jones B. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. *J. Neurosci.* 25 (1) (2005) 6716-6720.
51. Li Y., Van den Pol AN. Hypocretin/orexin excites hypocretin neurons via local glutamate neuron-A potential mechanism for orchestrating the hypothalamic arousal system. *Neuron* 36 (6) (2002) 1169- 1181.
52. Li, S.X. et al. Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Medicine* (2014) Volume 11, Issue 1, 43 – 4
53. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB: A putative flip-flop switch for control of REM sleep. *Nature* 2006, 441: 589-94.

54. Luppi PH; Peyron C; Fort P. Role of MCH neurons in paradoxical (REM) sleep control. *SLEEP* 2013;36(12):1775-1776.
55. Manh Hoang Vu, christophHurni, Johannes Mathis, Cirinne Roth, Claudio L. Bassetti. Selective REM sleep deprivation in narcolepsy *J. Sleep Res.* 2010.
56. Maquet P, Péters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Frank G. Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 1996; 383: 163-66.
57. Mc Grane IR, Leung JG., Louis EK., Boeve BF. Review Article. Melatonin therapy for REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep Medicine* 16 (2015) : 19-26.
58. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA. Consensus Guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Levy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
59. Montplaisir J, Gagnon J-F, Fantini ML, Postuma RB, Dauvilliers Y, Desautels A, Rompré S, Paquet J (2010) Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 25:2044– 2051
60. Neilly J.B, Kribbs N. B, Maislin G., Pack A.I. Effects of selective sleep deprivation on ventilation during recovery sleep in normal humans. *Journal of Applied Physiology* Published 1 January 1992 Vol. 72 no. 1, 100-109.
61. Nevsimalova S., Prihodova I., Kemlink D., Ling L, Mignot E. REM Behavior Disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy. *Sleep Medicine* 2007; 8: 784-6.
62. Nightingale S, Orgill JC, Ebrahim IO, et al. The association between narcolepsy and REM Behavior disorder (RBD). *Sleep Med* 2005; 6(3):253-8.
63. Ocampo-Garcés A, Hernández F, Palacios AG. REM sleep phase preference in the crepuscular *Octodon degus* assessed by selective REM sleep deprivation. *Sleep.* 2013 Aug 1; 36(8):1247-56.
64. Parrino L, Ferri R, Zucconi M, Fanfulla F. Commentary from the Italian Association of Sleep Medicine on the AASM manual for the scoring of sleep and associated events: for debate and discussion. *Sleep Med.* 2009 Aug; 10(7):799-808.
65. Peever John, Luppi Pierre-Hervé, Montplaisir Jacques. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder trends in *Neurosci* Volume 37, Issue 5, p279–288, May 2014
66. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, Lugaresi E, Cortelli P. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology.* 1997 Apr; 48(4):1094-7.
67. Postuma RB, Gagnon JF., Tuineaig Maria, Josie-Anne Bertrand, Veronique Latreille, Desjardins Catherine, Montplaisir J.. Antidepressants and REM Sleep Behavior Disorder: Isolated Side Effect or Neurodegenerative Signal? *Sleep.* 2013 Nov 1; 36(11): 1579–1585.
68. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Gilliland MA, Bauer K. Effects of method, duration, and sleep stage on rebounds from sleep deprivation in the rat. *Sleep.* 1999 Feb 1; 22(1):11-31.
69. Ribeiro, Tufik. *Medicina del sueño.* Cap 23. David, Blanco, Pedemonte, Tufik, Velluti. Editorial Mediterráneo. 2008.
70. Rizzo, *Medicina del sueño.* Cap 22. David, Blanco, Pedemonte, Tufik, Velluti. Editorial Mediterráneo. 2008
71. Rojtenberg. *Medicina del sueño.* Cap 31. David, Blanco, Pedemonte, Tufik, Velluti. Editorial Mediterráneo. 2008

72. San L., Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 3: 396-402.
73. Santin, Godoy. *Medicina del sueño*. Cap 25. David, Blanco, Pedemonte, Tufik, Velluti. Editorial Mediterráneo. 2008
74. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology*. 1996 Feb; 46(2):388-93. Erratum in: *Neurology* 1996 Jun; 46(6):1787.
75. Schenck CH, Mahowald MW. Motor Dyscontrol in narcolepsy: Rapid-eye-movement (REM) sleep without atonia and REM Sleep Behavior Disorder. *Ann Neurol* 1992; 32(1):3-10.
76. Schenck CH, Mahowald MW. REM Sleep Parasomnias. *Neurologics clinics* 1996; 14(4):697-720.
77. Siegel, *PRINCIPLES AND PRACTICE OF SLEEP MEDICINE*. Cap 8- 5ta Edition 2011.
78. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K, Yokota N, Hamamoto M, Aida S, Ito Y, Yoshimura M, Okawa M. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):709-12
79. Varela F. *El fenómeno de la vida*. Dolmen, Santiago, 2000
80. Voss, U. et al. Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity. *Nature Neurosci.* (2014)
81. Wenzelburger R, Zhang BR, Pohle S, Klebe S, Lorenz D, Herzog J, et al. Force overflow and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125: 871-9.
82. Werth, Esther, Kimberly A. Cote, Eva Gallmann, Alexander A. Borbely, and Peter Achermann. Selective REM sleep deprivation during daytime. I. Time course of interventions and recovery sleep. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 283: R521-R526, 2002. First published March 29, 2002; 10.1152/ajpregu.00462.200
83. Wetter TC, Trenkwalder C., Gershanik O, Hogl b. Polysomnographic measures in Parkinson's disease. A polysomnographic study in 46 patients. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113:249-53.
84. Winkelman JW, James L. Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia. *Sleep*. 2004 Mar 15;27(2):317-21.

ANEXOS.

ANEXO 1.

Consentimiento informado.

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a pacientes adultos reclutados para participar en un estudio clínico sobre el papel de la Homeostasis del Sueño REM en el Trastorno Conductual del Sueño REM.

1. Información

EL Trastorno Conductual del Sueño REM (TCR) corresponde a una trastorno de sueño caracterizado por repetidosepisodios de enacción de los sueños y el registro polisomnográfico de REM sin atonía.

La polisomnografía (PSG) en el estudio del sueño es una técnica de ayuda diagnóstica que sirve para definir los estados del Ciclo Sueño Vigilia y sus anormalidades. Consiste en la medición de la actividad eléctrica cerebral y de la monitorización simultánea de otros parámetros electrofisiológicos vitales (tales como: frecuencia cardíaca, flujo aéreo nasal, movimientos respiratorios torácico y abdominal, saturometría continua de oxígeno y movimientos de extremidades), durante el sueño, por aproximadamente ocho horas, para lo cual se instalan una serie de transductores en cabeza, tronco, abdomen y extremidades.

Los participantes seleccionados son aquellos con sospecha clínica de TCR, validados mediante la aplicación de dos cuestionarios: uno realizado al paciente y el otro a su compañero de cama. Los pacientes que acepten ingresar al estudio, serán incluidos en el protocolo diseñado.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este hospital y nada cambiará.

2. Propósito.

El resultado esperado de este trabajo es dilucidar el rol que juega la Homeostasis del Sueño REM en el desarrollo y presentación del Trastorno Conductual del Sueño REM.

El diseño del estudio consta de 3 noches de registro polisomnográfico en las dependencias del Hospital clínico de la Universidad de Chile, siendo acompañado en todo momento por personal médico. Los registros tienen 8 horas de duración, iniciándose a las 23:00 hrs hasta las 07:00 hrs de la mañana siguiente.

El protocolo de investigación es el siguiente:

Noche 1: Adaptación. En el domicilio se aplicará todo el procedimiento de registro polisomnográfico, con el fin de adaptar al paciente a las condiciones de registro.

Noche 2: Registro normal. En el domicilio del paciente se realizará una noche de registro polisomnográfico normal sin intervenciones. Esta noche de registro será entregada posteriormente al paciente como los resultados de una Polisomnografía convencional.

Noche 3: Registro con intervenciones. En el domicilio del paciente se registrará una noche de sueño bajo registro polisomnográfico. Durante la primera mitad de la noche, se interrumpirá su sueño en repetidas ocasiones. La segunda mitad de la noche el paciente podrá dormir sin interrupciones.

La realización no incluye administración de fármacos, ni algún otro procedimiento invasivo, por lo que está exenta de posibles efectos adversos colaterales posteriores.

Las dudas que puedan surgir pueden ser aclaradas con el personal médico responsable de este proyecto, las veces que Ud. Considere necesarias.

3. Formulario de consentimiento.

Yo, _____, rut _____.

Consiento y autorizo mi colaboración y participación en el trabajo de investigación clínica.

Declaro que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por los realizadores del proyecto de investigación sobre el procedimiento que se me va a realizar, así como de sus riesgos y complicaciones.

Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.

Que se me ha informado el fin de utilizar el procedimiento en un proyecto de investigación, sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.

(Firma paciente)

ANEXO 2.

Ficha reclutamiento proyecto.

1. Datos paciente.

Nombre: _____

Edad: _____

Teléfono: _____

2. Comorbilidades:

PD _____ AMS _____ DCL _____ Narcolepsia _____

Antidepresivo _____ cuál? _____

Otros: _____

3. Fármacos:

Clonazepam _____ Melatonina _____ Quetiapina _____

Levodopa _____ Pramipexole _____

Otros: _____

4. Cuestionarios:

HK- RBD SI NO Puntaje: _____

MSQ SI NO Puntaje: _____

Inicio síntomas (m/a): _____

Duración RBD : _____

5. Inclusión Protocolo

SI NO Grupo n°: _____

ANEXO 3:

MAYO SLEEP QUESTIONNAIRE- INFORMANT

NOMBRE PACIENTE:

EDAD PACIENTE:

Vive usted con el paciente? ___ SI ___ NO (Si la respuesta es NO, terminar cuestionario).

Usted duerme en la misma habitación del paciente? ___ SI ___ NO

Si la respuesta es NO, es a causa de su comportamiento al dormir (ej. ronca demasiado fuerte, actúa sus sueños? ___ SI ___ NO

Por favor marque "SI" si el evento ha ocurrido al menos 3 veces.

1. Ha Ud alguna vez visto al paciente como si "actuara sus sueños" mientras duerme? (golpear o mover los brazos en el aire, vocear o gritar)

___ NO ___ SI

Si la respuesta es "SI":

a. Cuántos meses o años ha estado ocurriendo esto?

___ año(s)

___ meses

b. El paciente se ha dañado a cauda de este comportamiento (contusiones, cortes, fracturas)?

___ NO

___ SI

c. El compañero de cama ha sido dañado por este comportamiento (contusiones, golpes de puño, arranque de pelo)?

___ NO

___ SI

d. El paciente le ha relatado que en sus sueños es perseguido, atacado o que haya tenido que defenderse?

- NO
- SI
- Nunca ha hablado sobre sus sueños

e. Si el paciente despierta y le relata un sueño, le ha dado detalles del sueño y los movimientos que hacía mientras dormía?

- NO
- SI
- Nunca ha hablado sobre sus sueños

2. Las piernas del pacientes se mueven rítmica y repetidamente mientras duerme (NO justo cuando se está quedando dormido)?

- NO
- SI

3. El paciente se ha quejado de sentir en sus piernas molestia, inquietud, que pican, que arden, sensación de insectos (bichos) que le dificulten o interrumpan su capacidad para quedarse o permanecer dormido?

- NO
- SI

Si la respuesta es "SI",

a. El paciente le ha referido que esa sensación disminuye cuando mueve laspiernas o camina?

- NO
- SI

b. Cuando esa sensación parece ser peor?

- antes de la 6 de la tarde
- después de las 6 de la tarde

4. El paciente alguna vez ha caminado por la habitación o la casa mientras duerme?

___ NO

___ SI

5. El paciente alguna vez se ha atragantado o resoplado mientras está despierto?

___ NO

___ SI

6. Le ha parecido que el paciente deja de respirar mientras duerme?

___ NO

___ SI

Si la respuesta es "SI",

a. Esta el paciente siendo tratado regularmente por esto? (ej. CPAP)

___ NO

___ SI

7. Ha tenido el paciente calambres en las noches (ej. intenso dolor en las piernas mientras duerme)?

___ NO

___ SI

8. Puntúe el nivel de alerta del paciente durante los 3 meses recién pasados en una escala desde 0 a 10.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

DUERME

DESPIERTO

ANEXO 4:

TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM - CUESTIONARIO DE HONG KONG									
NOMBRE									
EDAD									
Síntomas	Ocurrencia			Ha ocurrido esto en el último año?					
	No sé/No recuerdo	NO	SI	SI	NO	1 vez/año	1 vez /mes	1-2 veces/sem	>3 veces/sem
1. Usted sueña a menudo?				SI	NO				
2. Usted tiene pesadillas?				SI	NO				
3. Ha tenido sueños de contenido triste?				SI	NO				
4. Ha tenido sueños de contenido violento? (ej. Pelear con alguien)				SI	NO				
5. Ha tenido sueños terroríficos? (ej. Ser perseguido por fantasmas)				SI	NO				
6. Usted habla dormido?				SI	NO				
7. Usted da golpes o grita mientras duerme? (ej. Decir garabatos, pelear)				SI	NO				
8. Usted mueve sus brazos o piernas en respuesta al contenido de sus sueños?				SI	NO				
9. Se ha caído de la cama?				SI	NO				
10. Alguna vez se ha herido mientras duerme? (o a su compañero de cama)				SI	NO				
11. Alguna vez a <i>atacado</i> a su compañero de cama?				SI	NO				
12. Las situaciones descritas en las preguntas 10 y 11 son a causa de el contenido de sus sueños?				SI	NO				
13. Las situaciones descritas, interrumpen su sueño? usted se despierta?				SI	NO				

ANEXO 5: CARTA APROBACIÓN DEL COMITÉ

 FACULTAD DE MEDICINA	UNIVERSIDAD DE CHILE - FACULTAD DE MEDICINA COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES	 UNIVERSIDAD DE CHILE COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS FACULTAD DE MEDICINA
ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO		
22 MAR. 2016		
FECHA: 22 de Marzo de 2016.		
PROYECTO:	"TRASTORNO CONDUCTUAL DEL SUEÑO REM: REM SIN ATONÍA Y CRONOBIOLOGÍA DEL REM."	
INVESTIGADOR RESPONSABLE:	DRA. DANAY ESPINOZA CASTRO.	
INSTITUCIÓN:	PROY. DE TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS. TUTOR ADRIÁN OCAMPO. LABORATORIO DE CRONOBIOLOGÍA Y SUEÑO, PROGRAMA DE FISIOLOGÍA Y BIOFÍSICA, ICBM. FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CHILE.	
<p>Con fecha 22 de marzo de 2016, el proyecto ha sido analizado a la luz de los postulados de la Declaración de Helsinki, de la Guía Internacional de Ética para la Investigación Biomédica que involucra sujetos humanos CIOMS 1992, y de las Guías de Buena Práctica Clínica de ICH 1996.</p> <p>Sobre la base de la información proporcionada en el texto del proyecto el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, estima que el estudio propuesto está bien justificado y que no significa para los sujetos involucrados riesgos físicos, psíquicos o sociales mayores que mínimos.</p> <p>Este comité también analizó y aprobó el correspondiente documento de Consentimiento Informado en su versión original de fecha 27 de enero del 2016.</p> <p>En virtud de las consideraciones anteriores el Comité otorga la aprobación ética para la realización del estudio propuesto, dentro de las especificaciones del protocolo.</p>		
<hr/> <i>Teléfono: 29789536 - Email: comiteceish@med.uchile.cl</i>		



**INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
EN SERES HUMANOS**

8 8 MAR. 2016

NOMBRE	CARGO	RELACIÓN CON LA INSTITUCIÓN
Dr. Manuel Oyarzún	Presidente	Sí
Dr. Hugo Amigo	Miembro	Sí
Dra. Lucía Cifuentes	Miembro	Sí
Dra. Grisel Orellana	Miembro	Sí
Sra. Gina Raineri	Miembro	Sí

Santiago, 22 de marzo de 2016.



Prof. Gina Raineri B.
Secretaria Ejecutiva CEISH

GRB/mfp.
c.c.:

- Proyecto N° 005-2016
- Archivo

