

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA



UNIVERSIDAD DE CHILE

TESIS PROFESIONAL

Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención Otorrinolaringología

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS MICROESTADOS EN EL SUEÑO REM MEDIANTE ANÁLISIS DE SEÑALES EN
POLISOMNOGRAFÍA”**

Alumnos: Alexander Nicolás Roca Wong - Franco Soto Barrera

Tutores: Adrián Ocampo - Alejandro Bassi

Laboratorio de Sueño y Cronobiología

22 de diciembre de 2023

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA



UNIVERSIDAD DE CHILE

TESIS PROFESIONAL

Para optar al título profesional de Tecnólogo Médico con mención Otorrinolaringología

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS MICROESTADOS EN EL SUEÑO REM MEDIANTE ANÁLISIS DE SEÑALES EN
POLISOMNOGRAFÍA”**

Alumnos: Alexander Nicolás Roca Wong - Franco Ignacio Soto Barrera

Tutores: Adrián Pedro Ocampo Garcés - Alejandro Bassi

Firma manuscrita en azul de Alexander Nicolás Roca Wong.

Firma manuscrita en azul de Adrián Pedro Ocampo Garcés.

Laboratorio de Sueño y Cronobiología

22 de diciembre de 2023

Santiago, 18 de enero de 2024

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

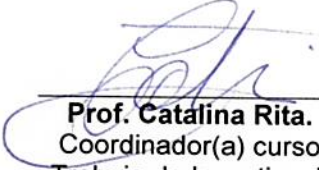
El Sr. **Alexander Nicolás Roca Wong**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Otorrinolaringología, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el decimo semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: "**CARACTERIZACIÓN DE LOS MICROESTADOS EN EL SUEÑO REM MEDIANTE ANÁLISIS DE SEÑALES EN POLISOMNOGRAFÍA**", dirigida por el Prof. **Adrián Ocampo** y el Prof. **Alejandro Bassi**, ambos académicos del Laboratorio de Laboratorio de Sueño y Cronobiología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: **Prof. Víctor Castañeda** y la **Prof. Katherine Anabalón**, ambos académicos del Departamento de Tecnología Médica Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 Prof. Víctor Castañeda	6.96	25%
Corrector 2 Prof. Katherine Anabalón, Tutor(es) Guía:	6.47	25%
Evaluación intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	6.54	25%
Nota final tesis profesional	6.74	

En consecuencia el estudiante **Alexander Nicolás Roca Wong** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



Prof. Catalina Rita.
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación



Prof. Hernán Torres.
PEC curso
Trabajo de Investigación

Santiago, 18 de enero de 2024

ACTA CURSO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN


El Sr. **Franco Ignacio Soto Barrera**, estudiante de Tecnología Médica con Mención en Otorrinolaringología, cumpliendo con los requisitos establecidos en el plan de estudio, realizó durante el decimo semestre de la carrera, la Tesis Profesional titulada: **"CARACTERIZACIÓN DE LOS MICROESTADOS EN EL SUEÑO REM MEDIANTE ANÁLISIS DE SEÑALES EN POLISOMNOGRAFÍA"**, dirigida por el **Prof. Adrián Ocampo** y el **Prof. Alejandro Bassi**, ambos académicos del Laboratorio de Laboratorio de Sueño y Cronobiología, Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La Escuela de Tecnología Médica designó para su corrección una Comisión integrada por: **Prof. Victor Castañeda** y la **Prof. Katherine Anabalón**, ambos académicos del Departamento de Tecnología Médica Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La calificación obtenida se detalla a continuación:

Corrector 1 Prof. Victor Castañeda	6.96	25%
Corrector 2 Prof. Katherine Anabalón, Tutor(es) Guía:	6.47	25%
Evaluación intermedia	7.00	25%
Nota final tutor	6.69	25%
Nota final tesis profesional	6.78	

En consecuencia el estudiante **Franco Ignacio Soto Barrera** aprueba satisfactoriamente la asignatura.



Prof. Catalina Rita.
Coordinador(a) curso
Trabajo de Investigación

Prof. Hernán Torres.
PEC curso
Trabajo de Investigación

DEDICATORIA

Dedicado a nuestras familias por todo el apoyo durante la carrera.

*A nuestras parejas por ser fundamentales en este último proceso
para cerrar este ciclo y comenzar uno nuevo junto a ellas.*

Con todo el amor y respeto que se merecen.

Franco Soto Barrera y Alexander Roca Wong

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a nuestros tutores, Adrián Ocampo y Alejandro Bassi, por permitirnos realizar este proyecto junto a ellos, por la confianza y por la enseñanza en áreas que eran desconocidas y complejas para nosotros.

Agradecemos a nuestros profesores de la escuela de Tecnología Médica por la formación otorgada durante esta gran etapa.

Agradecimientos especiales a la profesora Katherine Anabalón y Teresa Córdova, por sus conocimientos y apoyo en este último proceso.

Agradecemos a nuestra amiga Bárbara Hidalgo por ser una persona que nos apoyó y guió para poder superar esta etapa final.

Agradecemos a nuestras parejas, Rocío Sanhueza y Nicolle Cisternas, por ser las más comprensivas, amorosas y brindarnos todo su apoyo sabiendo lo duro que es este proceso. Por más procesos juntos.

Agradecemos a nuestras familias por siempre apoyarnos durante todo este proceso y las palabras de aliento cuando más lo necesitábamos.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos	4
índice de contenidos	5
Resumen	6
Introducción	7
I. Ciclo sueño - vigilia	7
II. Polisomnografía	9
III. Sueño REM: ¿Tiene subestados?	9
Hipótesis	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Materiales y métodos	15
I. Base de datos	15
II. Procesamiento de la señal y análisis de datos	17
III. Etapificación: selección de periodos REM	22
Resultados	26
Discusión	32
Conclusiones	35
Bibliografía	36

RESUMEN

Introducción: El sueño REM (Rapid Eye Movement) es un estado caracterizado por movimientos oculares rápidos, atonía muscular y un electroencefalograma similar a la vigilia. En los últimos años, las investigaciones han demostrado un gran interés en investigar la microestructura del sueño REM con el objetivo de identificar y caracterizar subestados dentro de este. La dinámica de los microestados, la cual aún no está definida, pero numerosas investigaciones coinciden en encontrar relaciones entre los cambios que ocurren dentro del sueño REM junto con otros cambios fisiológicos que pueden ser medidos mediante señales polisomnográficas, esto podría abrir nuevas estrategias diagnósticas basadas en biomarcadores neurofisiológicos de patologías relacionadas a este tipo de sueño como el REM sleep behavior disorder. Existen además patologías neurodegenerativas que se pueden ver específicamente en el comportamiento del sueño REM, haciendo que describir con más detalle esta etapa del ciclo sueño-vigilia tome mayor importancia, ya que los posibles hallazgos en este tema podrían actuar como predictor de enfermedades futuras. Es por esto que en este trabajo se buscará identificar y caracterizar específicamente microestados en el sueño REM. **Objetivo:** Identificar y caracterizar los microestados en el sueño REM mediante análisis de señales en polisomnografía en personas con arquitectura del sueño conservada. **Metodología:** Se realizó un análisis de 10 polisomnografías de pacientes sanos, estudiando las señales EEG, EOG y EMG, las cuales se procesaron con un programa en lenguaje de programación Python 3.11.5, utilizando Jupyter Notebook para la visualización de datos y respectivos análisis. **Resultados:** Se caracterizaron microestados de actividad baja (tónicos) y alta (fásicos) en el electroencefalograma (EEG) y el electrooculograma (EOG) que se correlacionan negativamente en la mayoría de casos, lo cual se respalda con la literatura actual. **Conclusión:** Se evidenció que el poder espectral de la actividad EEG y el potencial del movimiento ocular se correlacionan inversamente.

Palabras claves: Polisomnografía, sueño REM, microestados, tónico, fásico.

INTRODUCCIÓN

I. Ciclo sueño-vigilia

El ciclo sueño-vigilia es un fenómeno clave para regular a los seres humanos entre periodos de descanso y actividad (1). La necesidad de dormir es fundamental, no solo como una forma de relajación, sino también para controlar aspectos tan esenciales como la regulación de la actividad cortical, la regulación metabólica y endocrina. Asimismo, es vital para la consolidación de la memoria, la maduración del cerebro, la plasticidad neuronal, entre otros (2, 3, 4).

En los mamíferos, los ritmos circadianos son patrones biológicos de una duración aproximada de 24 horas, que son guiados por claves externas como por ejemplo, la luz, la oscuridad, los horarios de comida, la temperatura, los patrones de actividad, entre otros (5, 6). El ciclo sueño-vigilia está regulado por el ritmo circadiano, principalmente a través de estímulos lumínicos que son detectados por las neuronas fotosensibles que se encuentran en la retina (5, 6). Estas neuronas van a dar la información necesaria para modular la respuesta en el núcleo supraquiasmático (NSQ) ubicado a nivel central (5, 6). De esta manera, el NSQ puede coordinar también otros relojes circadianos para mantener un equilibrio entre el medio ambiente y la regulación interna de los mamíferos (5, 6).

La American Academy of Sleep Medicine (AASM) clasificó en 2012 el ciclo sueño-vigilia en 3 estados principales: vigilia, sueño no-REM y sueño REM (7). Además, la etapa de no-REM se subdivide en 3 subestados correspondientes a: N1, N2 y N3, mientras que el sueño REM se define como un solo estado (4, 7). Cada uno de estos, posee características distinguibles, lo que permite identificarlos en base a 3 variables principales: patrones en la actividad electroencefalográfica (EEG), actividad electromiográfica (EMG) y la actividad electrooculográfica (EOG) (tabla 1).

		No-REM			
	Vigilia	N1	N2	N3	REM
EEG	Ritmo alfa entre los 8-13 Hz.	Baja amplitud, frecuencias mixtas predominantes entre 4-7 Hz.	Presencia de husos de sueño con frecuencia entre 11-16 Hz, más común de 12-14 Hz. Presencia de K complex.	Ondas de frecuencia entre los 0,5-2 Hz.	Baja amplitud, frecuencias mixtas y desincronizada.
EMG	De amplitud alta.	Más bajo que en vigilia.	Más bajo que en vigilia.	Más bajo que en vigilia y N2.	Atonía muscular, con intrusiones de actividad fásica
EOG	Demuestra parpadeos rápidos de frecuencia entre 0.5-2 Hz.	Muestra movimientos oculares lentos.	Usualmente sin movimientos oculares, pero pueden haber movimientos oculares lentos.	Usualmente sin movimientos oculares.	Presencia de movimientos oculares rápidos conjugados e irregulares.

Tabla 1. Resumen de los cambios electrofisiológicos que se pueden ver a nivel de EEG, EMG y EOG en los diferentes estados y subestados del ciclo sueño-vigilia. Gracias a estos criterios es que se pueden observar patrones de sueño anormales y cualquier alteración en las características de estas etapas podría representar una patología. (Adaptación de Berry R. et al 2012) (7).

II. Polisomnografía

El examen Gold-Standard para poder registrar y caracterizar el sueño, es la polisomnografía (PSG), que es el registro simultáneo de señales neurofisiológicas múltiples (8, 9). Las variables clínicas más utilizadas son: la actividad eléctrica del cerebro mediante EEG, la actividad ocular mediante electrooculograma (EOG), actividad muscular de mentón y/o pierna (EMG), el flujo aéreo nasal/oral, la actividad cardíaca mediante electrocardiograma (ECG), el nivel de saturación arterial de O₂ (SaO₂), frecuencia cardíaca, bandas de esfuerzo respiratorio abdominal y torácica, y pudiendo también utilizarse en la mayoría de casos un registro en video y por último, el pH y presión intraesofágica en caso de sospechas de reflujo gastroesofágico (8, 9).

La PSG representa gráficamente las variaciones de las señales registradas en épocas de 30 segundos, lo que permite asignar cada época a una etapa del sueño (10). Los registros polisomnográficos duran aproximadamente 8 horas, en un adulto sano la proporción esperada de sueño REM es entre un 20-25% del total de las horas de sueño, pero que la persona tenga un valor menor al 20% no es indicativo por sí solo de menor calidad de sueño. Por otro lado, se debe considerar que esto varía en el tiempo, la etapa de sueño REM tiene mayores proporciones en la infancia y adolescencia disminuyendo con la edad (10).

III. Sueño REM: ¿Tiene microestados?

La primera vez que se describieron los movimientos oculares rápidos (MOR) durante el sueño fue en el año 1953 por Eugene Aserinsky y Nathaniel Kleitman (11). En aquel estudio, lograron detectar la presencia de MOR mediante el uso de EOG y la confirmación visual del paciente en evaluación. De esta manera, los investigadores despertaban al paciente e interrogaban para verificar si estaba soñando o no. Entre los resultados obtuvieron que 20 de 27 pacientes relataban haber estado soñando y describiendo usualmente imágenes visuales, mientras que los 7 pacientes restantes

describieron que no se acordaban o que tenían la sensación de estar soñando. También interrogaron durante periodos de inactividad ocular, basándose en que el patrón de EEG en el registro fuera similar al que había durante el REM, obteniendo que, de 23 pacientes, 19 no podían recordar si estaban soñando y los otros 7 en las demás categorías (11). Aquí podemos identificar una de las características clave asociadas al sueño REM: es la etapa en la que tienen lugar los sueños (9, 10). De manera indirecta, al buscar un patrón de EEG similar, y que también se asocia con un período de movimientos oculares activos e inactivos, los investigadores definieron en base a la actividad ocular dos estados diferentes con una actividad EEG en común.

En 1967, Michel Jouvet, mediante experimentos en gatos, analizó diferentes variables fisiológicas como el EEG, EOG, EMG, electrocardiograma (ECG), actividad respiratoria, entre otras (12). Él identificó el sueño REM como un sueño paradójico o sueño profundo y lo clasificó en 2 subestados: fásico y tónico. De esta forma, definió como tónicas las variables que están asociados a fenómenos continuos y como fásico los cambios en las variables que están asociados a fenómenos periódicos. Las características principales asociadas a la actividad tónica, fueron ondas eléctricas rápidas a nivel de corteza y estructuras subcorticales, ondas theta regulares al nivel de hipocampo y la ausencia de actividad eléctrica en los músculos del cuello. Por otro lado, las características principales asociadas a la actividad fásica son espigas de alto voltaje, ya sean aisladas o agrupadas en descarga, que aparecieron a nivel del puente y la parte posterior de la corteza, que estaban asociados al sistema visual. Lo destacable, es que estas espigas aparecían 1 minuto antes de los fenómenos tónicos, para luego mostrar el fenómeno fásico periférico: movimientos oculares rápidos, movimientos de garra en las patas, entre otras. Además, las espigas de alto voltaje se producían a un ritmo constante de 60 a 70 Hz por minuto (12).

Estudios posteriores sobre el sueño REM en humanos se centraron en identificar características distintivas, sugiriendo que, dentro del sueño REM, existen dos subestados con características y manifestaciones identificables en el registro polisomnográfico llamados microestados para sus distintas señales (EEG, EMG, EOG, entre otras) (13). El microestado tónico será correspondiente a la actividad basal, y fásico, correspondiente a la actividad espontánea e intermitente dentro del sueño REM para las señales (13).

Los MOR están descritos como tónico y fásico, siendo tónico cuando no hay movimientos oculares rápidos, y fásico cuando hay presencia de movimientos oculares rápidos (13). En la época de Kleitmann y Jouvet, debido a las limitaciones tecnológicas, al caracterizar la actividad electroencefalográfica de la fase REM versus la actividad en vigilia y ser bastante similares tanto en frecuencia como amplitud de las ondas presentadas se nombró como “sueño paradójico” (11, 12). Con los años esto se ha ido mejorando, los registros ahora son más claros y existen herramientas para poder visualizar y cuantificar las mediciones realizadas, pudiendo analizar el espectro absoluto de las frecuencias que componen el EEG, y lograr agruparse en bandas frecuenciales (Tabla 1). En 2016, Simor et al, analizaron el poder espectral de la señal EEG de alta resolución en el sueño REM, dividiendo en periodos fásicos y tónicos en base a los MOR, y comparándolo entre jóvenes adultos y niños. Se obtuvo que en niños hay mayor presencia de bandas frecuenciales entre 8-11 Hz (onda Alpha-1), 31-48 Hz (onda Gamma) y 52-90 Hz (onda Gamma Alta) para la fase REM fásico a comparación de la tónica. En adultos se obtuvo mayor presencia de 2-4Hz (onda Delta), 4-8Hz (onda Theta) y 31-48 Hz (onda Gamma) para el REM fásico, y para REM tónico se obtuvo mayor presencia de 11-14,5 Hz (onda Alpha2) 14,5-31 Hz (onda beta) y 52-90 Hz (onda gamma alta)(14).

Por otro lado obtener la señal de EMG se puede usar de referencia desde el mentón, piernas, brazos, músculos faciales, entre otras (13, 14). Se puede definir como tónico en base a la atonía muscular,

característica que se define como tal en el sueño REM (13, 15). El aspecto fásico del EMG es la presencia de espasmos musculares presentes durante el sueño REM, pero no es algo que ocurra con frecuencia en pacientes sanos (12 ,15).

Por lo tanto, Simor et al. en 2020, definen al periodo fásico del sueño REM por la presencia del desencadenamiento de los movimientos oculares vinculados a ondas Ponto-Genículo-Occipital (PGO), contracciones de los músculos del oído medio, espasmos mioclónicos de los músculos esqueléticos, ondas de diente de sierra (sawtooth waves) en el EEG e irregularidades en la actividad cardíaca y respiratoria. Y el periodo tónico del sueño REM consiste en los segmentos más largos y aparentemente más inactivos entre los periodos fásicos (15).

A través de la PSG, se ha permitido reconocer alteraciones del sueño No-REM (NREM) en sus distintas sub-etapas, pero lo más complicado ha sido identificar alteraciones dentro del sueño REM, debido a que representa poco tiempo del total de sueño y las personas que padecen alguna patología en el sueño REM recurren al médico cuando la enfermedad ya se encuentra avanzada. Por lo que al no estar definido en sub-etapas o microestados para que posibles patologías sean identificadas, como es el caso del REM Sleep Behavior Disorder (RBD) es un trastorno en donde la atonía que debiera ocurrir durante el sueño REM no se presenta, por lo que el sujeto que padece esta enfermedad comienza a actuar sus sueños ya sea, moviendo las piernas, brazos, incluso dar golpes o caerse de la cama, afectando su calidad de vida y la de sus compañeros de cama. Esta patología ocurre en personas mayores a 55 años, con una prevalencia estimada de 2%, además se ha reconocido como un pródromo de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, demencia de cuerpos de Lewis y atrofia multisistémica (16,23), y sería beneficiada con la definición de microestados.

El problema radica en la necesidad de identificar y caracterizar los microestados específicos presentes durante la fase REM del sueño. Aunque la fase REM se ha estudiado extensamente, la falta de

información detallada sobre los microestados limita la comprensión de la actividad cerebral, muscular, ocular y corporal en general durante esta fase crucial del sueño. Estudiar esta etapa del sueño es relevante ya que aquí ocurren procesos tan importantes como la consolidación de memoria o el procesamiento de habilidades motoras nuevas. El conocer la normalidad de los estados del sueño permitirá realizar diagnósticos patológicos con mayor certeza e iniciar tratamientos lo antes posible, mejorando la calidad de vida de los afectados. Por lo tanto, esto da pie a la investigación profunda del sueño REM y la posibilidad de microestados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

- Dentro del sueño REM existen microestados identificables mediante registro polisomnográfico convencional mediante procesamiento de señales.

Objetivo general

- Identificar y caracterizar microestados en el sueño REM mediante análisis de señales en polisomnografía en personas con arquitectura del sueño conservada.

Objetivos específicos

- Seleccionar señales del registro de polisomnografía en personas con arquitectura del sueño conservada y procesarlas mediante jupyter notebook.
- Analizar registro de señales en polisomnografía en personas con arquitectura del sueño conservada mediante análisis de señales en jupyter notebook.
- Caracterizar la presencia de microestados en el sueño REM en los resultados del análisis de registro de señales en polisomnografía mediante técnicas estadísticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

I. Base de datos

Se utilizó la base de datos pública ISRUC-SLEEP (17), de donde se extrajo 1 sesión de polisomnografía de 10 pacientes sanos anónimos, 9 pacientes masculinos (M) y 1 paciente femenino (F). La edad de los sujetos de estudio está comprendida entre los 30 a 58 años, con un promedio de 39,6 años y una desviación estándar de +/- 10,07 años (Tabla 2).

Sujeto	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Edad	30	41	52	58	49	38	31	31	33	33
Sexo	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M

Tabla 2. Detalles de la edad y sexo de cada uno de los casos. M: masculino; F: femenino. (Adaptado de Sirvan K et al. 2016) (17).

Cada registro de polisomnografía corresponde a una noche de aproximadamente 8 horas continuas, que fueron realizadas en el Sleep Medicine Center of the Hospital of Coimbra University en Portugal durante el año 2009. Los registros fueron realizados en base a las recomendaciones del manual de la AASM, obteniéndose un total de 19 canales (Tabla 2).

Tabla 2 - Detalles de las señales registradas de la base de datos ISRUC-SLEEP.						
Canal	Señal	Etiqueta	Tasa de frecuencia/Hz	Butterworth	Filtro notch	Descripción
1	EOG	LOC - A2	200	0.3 Hz - 35 Hz	50 Hz	Movimientos del ojo izquierdo
2		ROC - A1				Movimientos del ojo derecho
3	EEG	F3-A2	200	0.3 Hz - 35 Hz	50 Hz	Canales cerebrales con las referencias de A1 y A2, que fueron colocados en los lóbulos de las orejas
4		C3-A2				
5		O1-A2				

6		F4-A1				izquierda y derecha, respectivamente.
7		C4-A1				
8		O2-A1				
9	EMG mentón	X1	200	10 Hz - 70 Hz	50 Hz	Electromiograma de mentón, ubicado entre el mentón y el labio inferior.
10	ECG (EKG)	X2	200	No aplica	50 Hz	Electrocardiograma
11	LEG-1 EMG	X3	200	10 Hz - 70 Hz	50 Hz	Movimiento de la pierna izquierda
12	LEG-2 EMG	X4			50 Hz	Movimiento de la pierna derecha
13	Ronquido	X5	200	10 Hz - 70 Hz	50 Hz	Ronquido (derivado)
14	Flujo-1	X6	12.5	No aplica		Flujo de aire (basado en presión)
15	Flujo-2	DC3	25			
16	Abdominal	X7	25	No aplica		Esfuerzo abdominal
17		X8				
18	Oximetría de pulso	SaO2	12.5	No aplica		Oximetría de pulso (SaO2)
19	Posición corporal	DC8	25	No aplica		Posición corporal (BPOS)

Tabla 3. Detalles de los distintos canales que hay en cada registro. En verde la señal y etiquetas utilizadas para este estudio. (Adaptado de Sirvan K et al. 2016) (17).

Para cada uno de los casos se dispone de un archivo European Data Format (EDF), donde se encuentran los parámetros correspondientes a los canales. Además la base de datos cuenta con etapificaciones visuales realizadas por dos expertos que se guiaron por los criterios de la AASM para cada uno de los casos, en formato Excel (.xlsx).

Los registros polisomnográficos se dividen en épocas de 30 segundos, donde los expertos designan a cada una de las épocas una etapa del ciclo sueño-vigilia (tabla 4).

Sujeto	Épocas	Porcentaje de etapificación visual dada por el experto 1					Porcentaje de etapificación visual dada por el experto 2				
		W%	N1%	N2%	N3%	REM%	W%	N1%	N2%	N3%	REM%
1	954	17,3	12,47	39,1	18,66	12,47	15,41	11,53	41,09	19,92	12,05
2	941	12,22	15,3	34,33	20,94	17,22	9,35	11,26	34,22	25,82	19,34
3	824	10,8	7,89	30,34	38,47	12,5	9,95	8,86	31,92	34,95	14,32
4	794	21,91	17,25	29,47	20,03	11,34	19,77	16,88	27,46	19,9	15,99
5	944	31,99	7,63	31,14	20,66	8,58	30,08	11,33	32,94	15,36	10,28
6	853	9,14	15,94	34,7	28,96	11,25	8,44	8,09	39,74	27,67	16,06
7	814	27,27	8,35	19,78	32,19	12,41	24,57	2,09	31,7	28,99	12,65
8	1000	37,6	11,9	20,1	14,3	16,1	37,6	11,9	20,1	14,3	16,1
9	963	15,38	17,23	37,67	23,22	6,5	14,85	17,34	37,9	23,36	6,54
10	796	18,47	27,76	22,74	14,07	16,96	18,47	27,76	22,74	14,07	16,96

Tabla 4. Detalles del porcentaje total dado para cada época por los expertos en cada uno de los sujetos. W = vigilia; Etapas de No-REM: N1, N2 y N3; REM = sueño REM. (Adaptado de Sirvan K et al. 2016) (17).

II. Procesamiento de la señal y análisis de datos

La visualización de datos se realizó mediante Jupyter notebook, el cual es una herramienta de código abierto basada en navegador, utilizamos Python 3.11.5 como lenguaje de programación.

Se utilizó un programa que permite visualizar, extraer y seleccionar los archivos EDF que se emplearon en el estudio, siendo las variables de mayor interés el EEG, EOG y EMG. Fue en esta misma plataforma que se realizó el análisis de los datos.

- **EEG**

Para realizar el análisis de los datos se debió reducir las épocas, de 30 segundos cada una, a ventanas de tiempo de 1 segundo. Esto permite visualizar de mejor manera la presencia de microestados y por lo tanto, mejorar la sensibilidad de la detección de éstos. Fue utilizada una frecuencia de muestreo de señal de 200Hz.

Para el análisis de la ventana de 1 segundo de interés fue necesario crear épocas de 2 segundos, donde los primeros 0.5 segundos corresponden a la época anterior y los últimos 0.5 segundos corresponden a la ventana siguiente, como se muestra en la Figura 1.

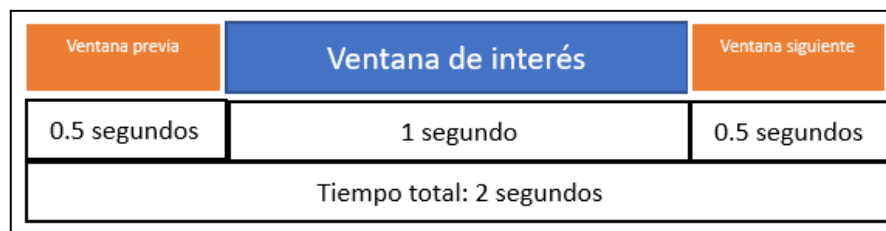


Figura 1. Modelo del cómo se selecciona la ventana de interés de 1 segundo y la transposición de ventanas de 0.5 segundos previa y siguiente.

Existían un total de 6 canales disponibles para analizar (tabla 3), seleccionando el canal C3-A2. Luego de esto, para obtener un espectrograma, se utilizó la técnica de multitaper en cada ventana de 2 segundos, la cual consiste en tomar la señal de EEG y transformarla al dominio de frecuencias usando la transformada de Fourier para producir estimaciones de la densidad espectral (18), facilitando la visualización del poder de la señal a través del tiempo (Figura 2).

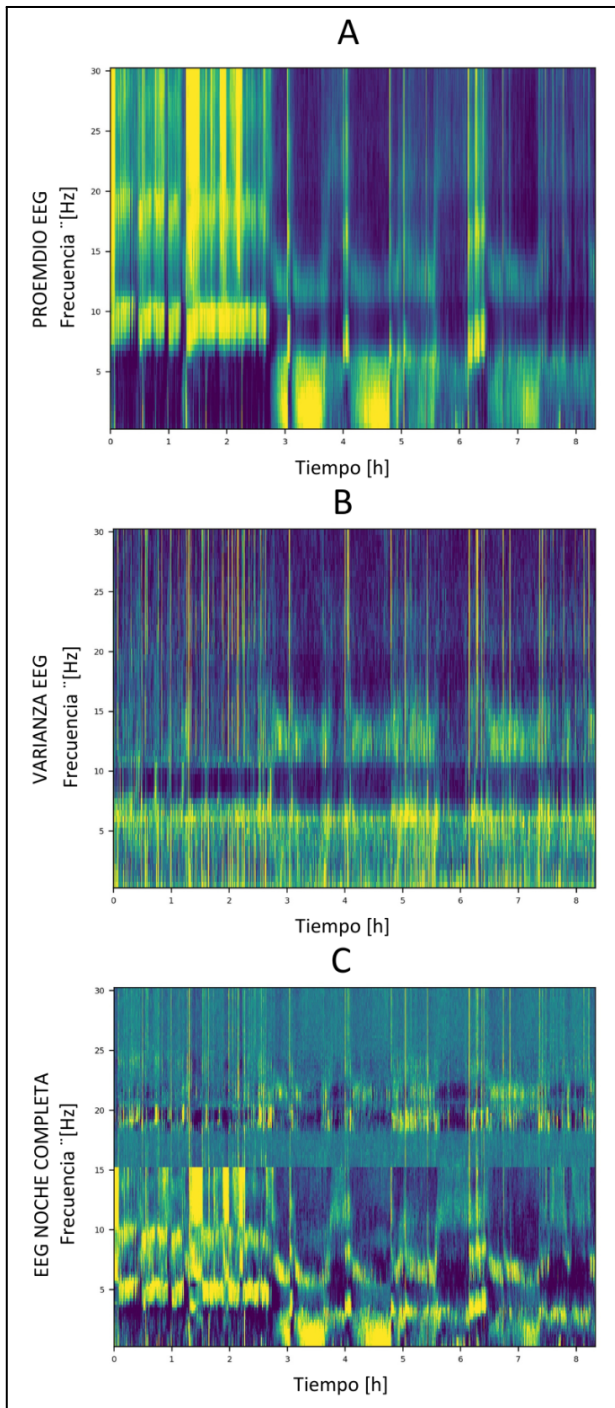


Figura 2. Espectrogramas de noche completa de la señal EEG obtenida del canal C3-A2, extraído del caso 8 como ejemplo. **(A)** Promedio espectral de la señal EEG por época de 30 segundos. **(B)** Varianza espectral de la señal EEG por época de 30 segundos. **(C)** Espectrograma de noche completa por época

de 30 segundos. El poder espectral varía desde azul (bajo poder espectral, verde (rango intermedio) y amarillo (alto poder espectral)

- EMG

Debido a las características de gran variabilidad en la amplitud se utilizó una transformada de Hilbert para poder realizar el análisis, al usar la transformada de Hilbert es posible extraer la envolvente de la señal, es este dato de la envolvente lo que representa la amplitud instantánea de la señal y se usará para el análisis más adelante.

Existían un total de 3 canales disponibles para analizar: mentón (9-X1), pierna izquierda (11-X3) y pierna derecha (12-X4), seleccionando el canal de mentón. Al realizar este análisis, los resultados no mostraron gran variabilidad, debido a que los pacientes eran normales y presentaban atonía muscular, por lo que este dato tuvo que ser descartado para los análisis posteriores.(Figura 3).

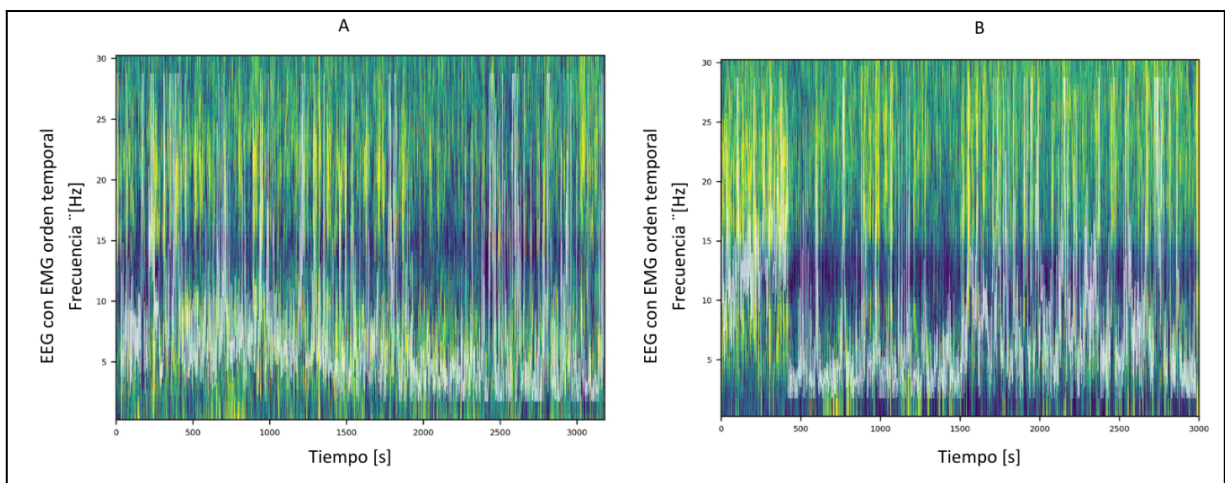


Figura 3. Espectrogramas de la señal EEG y EMG durante el periodo REM, obtenidos del canal C3-A2 y X1, respectivamente. La señal EMG está superpuesta en color blanco. **(A)** Espectrograma de la señal EEG y EMG obtenido del caso 1. **(B)** Espectrograma de la señal EEG y EMG obtenido del caso 3.

- EOG

Para el análisis de la señal EOG, se utilizaron los dos canales disponibles que corresponden a movimientos oculares, uno para el ojo izquierdo (LOC-A2) y otro para el ojo derecho (ROC-A1).

Para definir un movimiento ocular, este debía ser conjugado, es decir, ambos ojos se van a mover en la misma dirección al mismo tiempo. Para que el análisis fuera más confiable, se realizó una normalización de las señales (Figura 4).

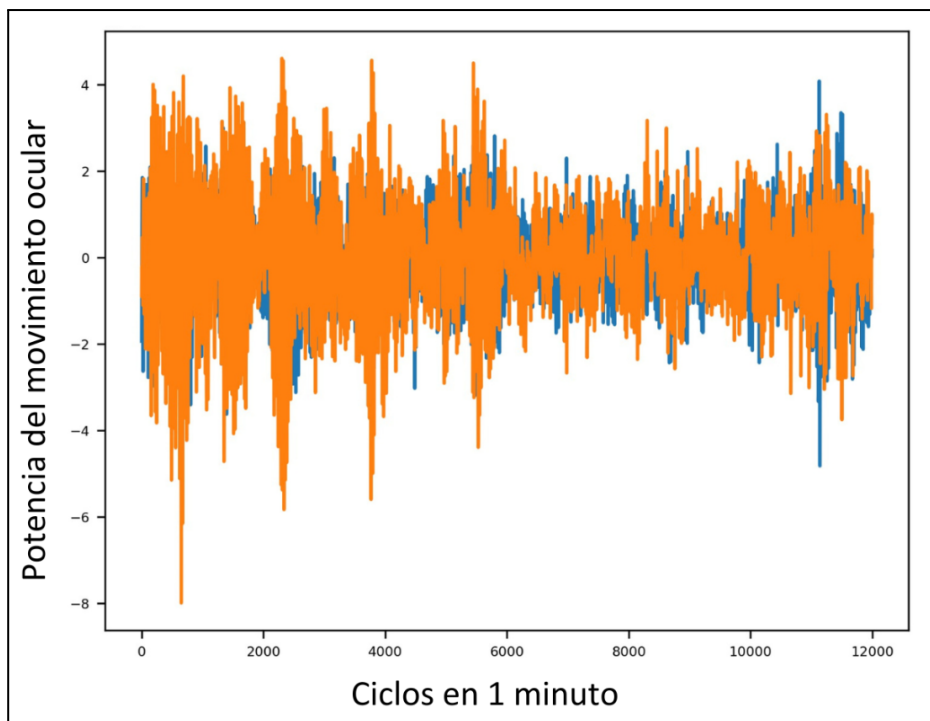


Figura 4. Análisis de la señal EOG obteniendo la potencia de actividad ocular, extraído del caso 8. Visualización del potencial del movimiento ocular, obteniéndose cuántos ciclos se obtuvo durante 1 minuto de sueño REM. En naranja el movimiento del ojo derecho y en azul el movimiento del ojo izquierdo.

Para mejorar la visualización de ambos gráficos se superpusieron la actividad EEG junto con el movimiento ocular en el registro de toda la noche (Figura 5).

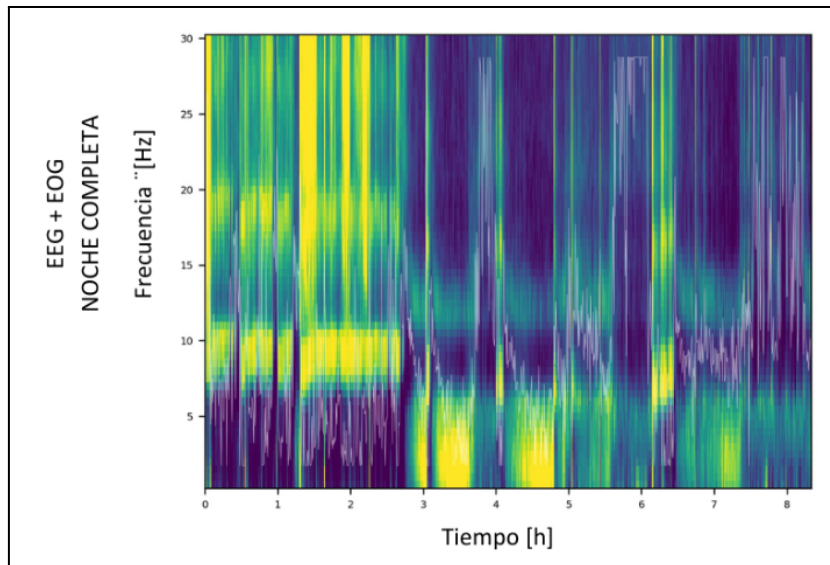


Figura 5. Espectrograma de la señal EEG y señal EOG durante toda la noche, extraído del caso 8. La potencia de la actividad ocular está representada en color blanco.

III. Etapificación: selección de periodos REM

Cada archivo EDF presentaba 2 etapificaciones de la noche completa, 1 por cada experto. Sin embargo, los expertos no estaban completamente de acuerdo en la mayoría de los casos en la clasificación de cada época como sueño REM, reflejado en los porcentajes definidos para cada etapa del ciclo sueño-vigilia (tabla 3). Por lo tanto, en primera instancia, se filtró como sueño REM si uno solo de los expertos clasificaba la época como sueño REM. No obstante, esta estrategia aumentaba la variabilidad en la clasificación, generando inconsistencias (Figura 6).

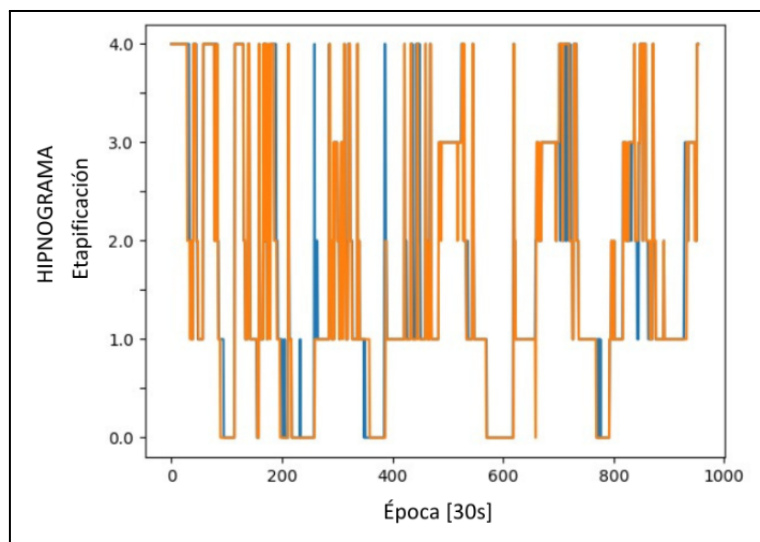


Figura 6. Hipnograma basado en el criterio de los dos expertos para cada época, extraído del caso 1. 4: W, 3: REM; 2: N1, 1: N2, 0: N3. En naranja el experto 1 y en azul el experto 2.

Para mejorar la calidad y consistencia en la selección de datos, se decidió cambiar el enfoque y utilizar la concordancia de ambos expertos en la etapificación de una época. Esta medida se adoptó para garantizar mayor confiabilidad en el estudio, reducir discrepancias y fortalecer la coherencia en la identificación de los datos relevantes para el análisis al observarse frente al espectrograma del EEG (Figura 7).

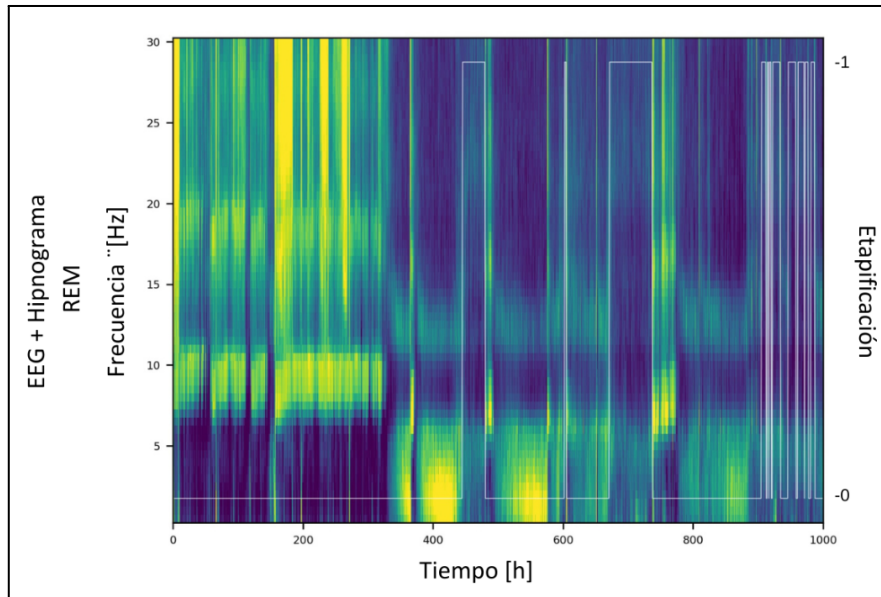


Figura 7. Espectrograma de la señal EEG y concordancia de criterios entre los dos expertos. 0: no concordancia para REM, 1: concordancia para REM.

Se seleccionaron las épocas de sueño REM y se realizó un análisis de la señal EOG, ya que para clasificarse como movimiento ocular la señal de ambos ojos debe moverse en espejo,(7) para verificar esto se realizó un código que muestra cómo se comporta el EOG de ambos ojos en simultáneo. Posterior a verificar esto y ya que se filtro la señal EEG para solo mostrar REM, se realizó una superposición entre la señal EEG del REM vs la señal EOG, donde se puede apreciar como varía la actividad ocular dentro del mismo REM, lo que lleva a pensar en que el estado sueño REM no es tan homogéneo como se ha planteado hasta ahora (Figura 8).

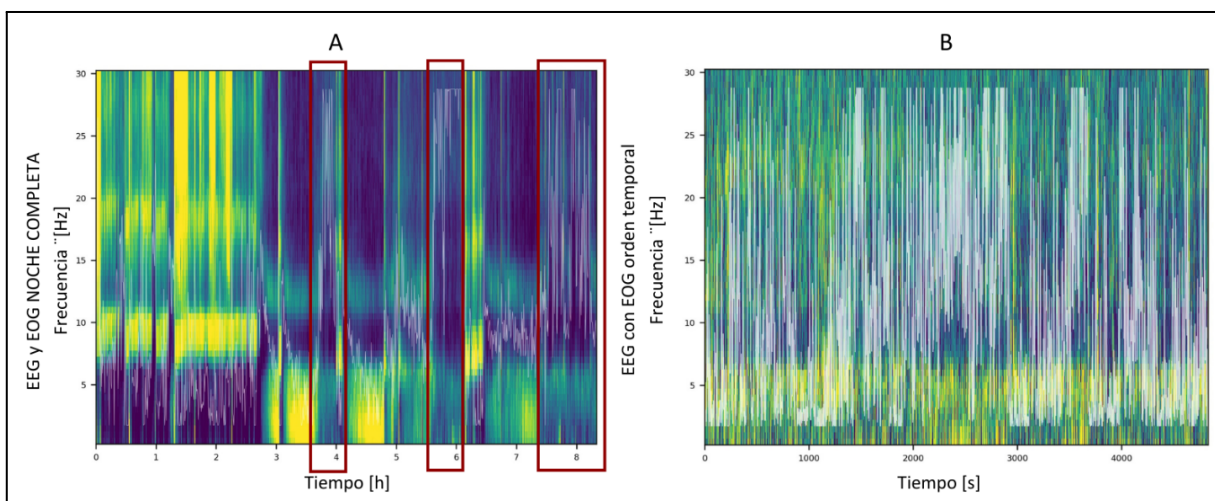


Figura 8. Espectrogramas obtenidos de la señal EEG del canal C3-A2 y la potencia de la actividad ocular resultante de los canales LOC-A2 y ROC-A1, del caso 8. En blanco se observa la actividad ocular. **(A)** Espectrograma de noche completa en orden temporal creciente. En rojo están marcados periodos de alta actividad ocular, que coinciden con el estado de sueño REM. **(B)** Espectrograma de estado REM durante toda la noche ordenado en orden temporal creciente.

Para poder hacer el análisis de los datos, se creó un DATAFRAME con la información de EEG y EOG, para luego ser transformados a un archivo .xlsx, el cual facilitó el manejo y análisis de estadísticas. Para cada caso se generaba un archivo .xlsx, en el cual se normalizaron ambas señales para obtener una visualización y estadísticas óptimas.

RESULTADOS

- EEG y EOG en REM

Al seleccionar los períodos de REM concordantes entre los dos examinadores, se realizó la visualización de estos en espectrograma, organizándose de manera temporal y por poder espectral (Figura 9).

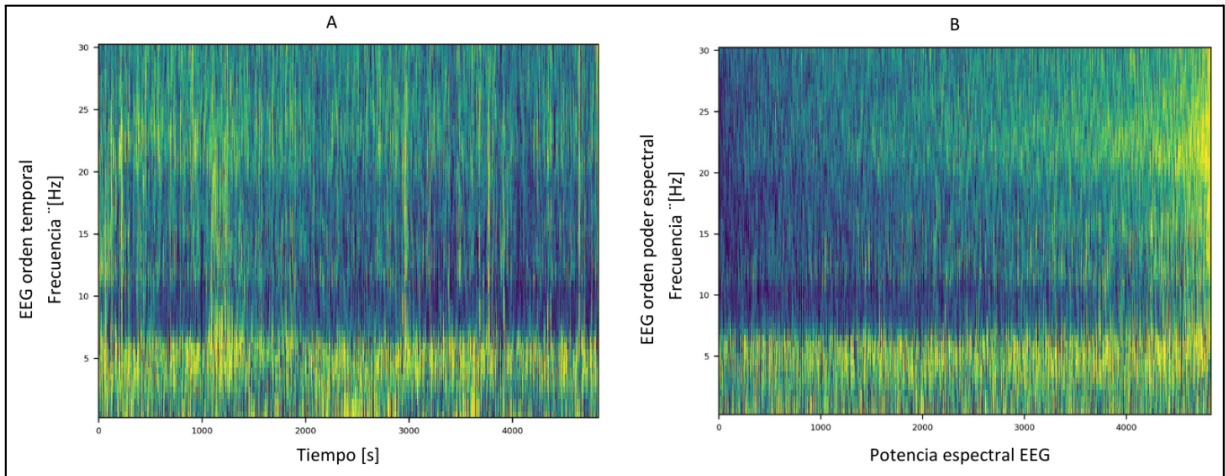


Figura 9. Espectrogramas de la señal EEG en períodos de REM obtenidos del caso 8. **(A)** Espectrograma de todos los episodios de sueño REM de la noche de registro en orden temporal. Se consideran sólo las épocas en las que hubo coincidencia en el scoring visual de ambos expertos. **(B)** El espectrograma anterior se despliega en orden de poder espectral ascendente normalizado (z-score).

Para los datos obtenidos de la señal EEG de los 10 casos, se ordenaron según el poder espectral y se dividieron en 10 deciles. Se obtuvo que al utilizar todos los datos en cada caso, estos presentaban una dispersión bastante grande en los extremos superiores e inferiores, y con una concentración más marcada en el centro de los datos. Por tanto, se optó por excluir los deciles 1 y 10, obteniendo una menor dispersión y una visualización mejor y más específica de los datos (Figura 10).

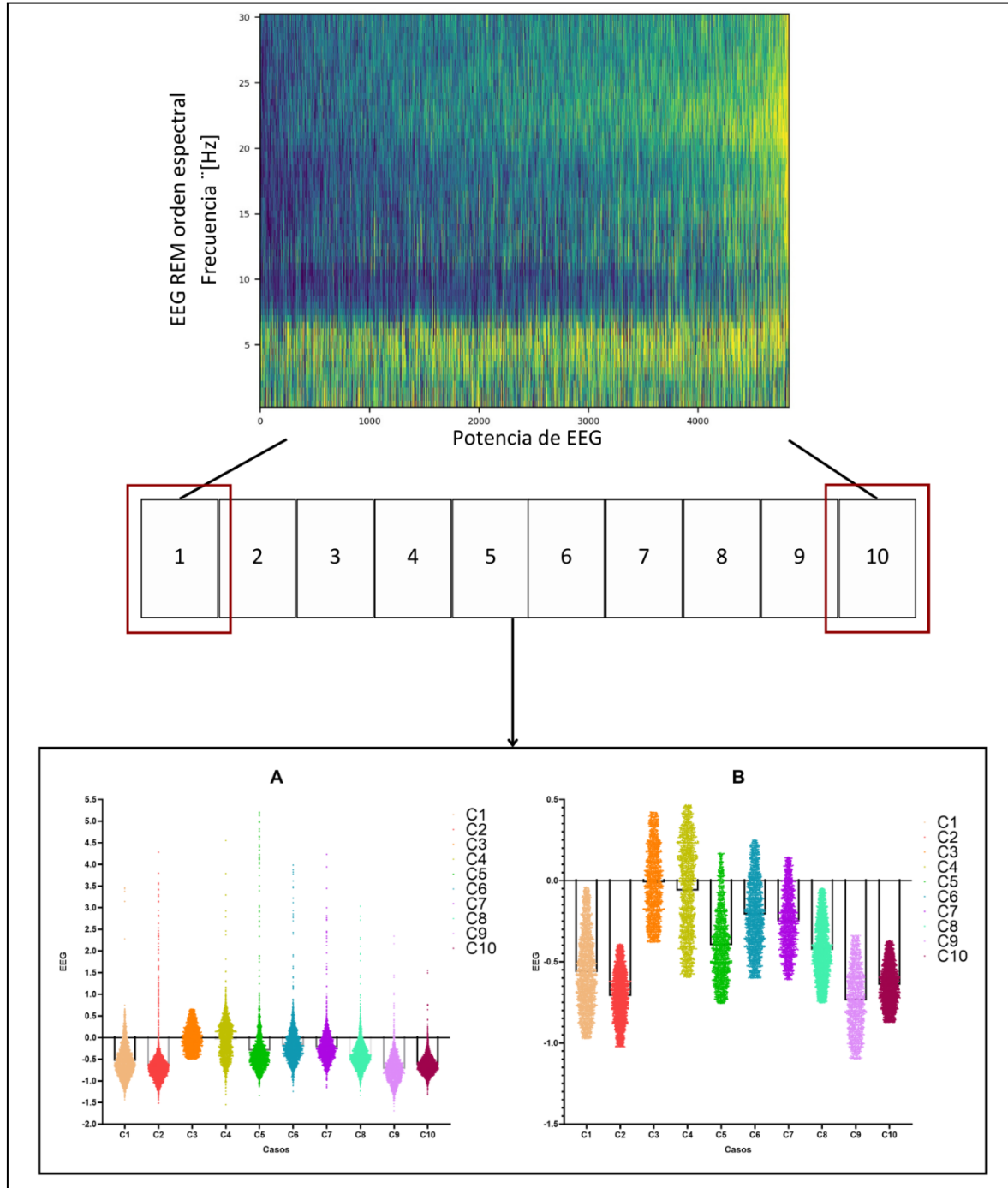


Figura 10. Análisis Espectral de Datos EEG y Deciles para cada caso. La figura presenta un espectrograma obtenido a partir de una señal de EEG, ordenado de manera creciente según poder espectral para revelar patrones significativos. La representación gráfica incluye la subdivisión de los datos en 10 deciles, marcados de 1 a 10. Los deciles 1 y 10 se resaltan en rojo, indicando que no se

consideran en el segundo gráfico de análisis. En la parte inferior de la figura, se muestra un primer gráfico **(A)** que abarca el análisis completo de todos los deciles, desde 1 hasta 10. Este análisis proporciona una visión integral de la distribución espectral de los datos. El segundo gráfico **(B)** se centra en el análisis específico de los deciles 2 al 9, excluyendo D1 y D10. Esta exclusión se ha marcado estratégicamente en rojo para resaltar su omisión en este análisis particular. La figura destaca la importancia de la segmentación por deciles y muestra cómo el enfoque selectivo, al excluir D1 y D10, puede revelar detalles más específicos en el análisis espectral de la señal EEG.

Luego, se ordenaron los datos de EEG según poder espectral de EOG y observar cómo se comportaba la magnitud del movimiento ocular según la señal EEG. Esto visualmente no demuestra una característica relevante (Figura 11).

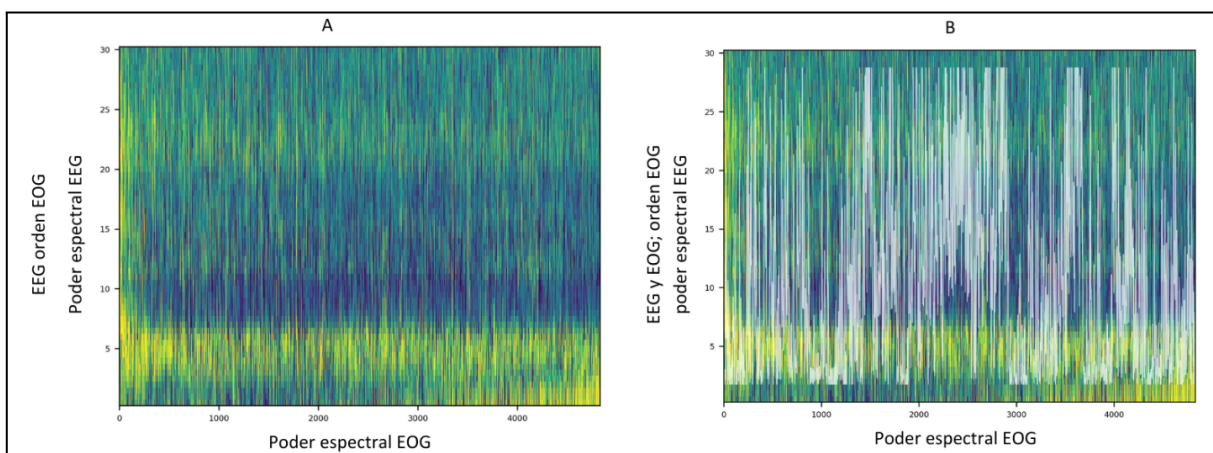


Figura 11. Poder espectral EEG (ordenada) versus poder espectral EOG (abscisa) en sueño REM. En **(A)** se despliega el espectrograma del EEG ordenado en función del movimiento ocular durante el sueño REM (poder espectral EOG normalizado mediante z-score) obtenido en la noche de registro del sujeto 8. En **(B)** lo mismo con el movimiento ocular superpuesto (en blanco).

Posteriormente se dividió cada caso en deciles para observar cómo se comportaba la actividad ocular a medida que aumenta el poder espectral de la variable EEG. Sin embargo, al analizar estos resultados existían puntos muy extremos que pueden ser ocasionados por ruido o artefactos en el registro, por lo que se excluye el primer y último decil para evaluar su impacto en la distribución de datos (Figura 10). Tras realizar esto se puede confirmar que la distribución apenas mostró variaciones y se eliminaron

valores extremos del registro. El análisis de datos derivado del procesamiento de las señales EEG y EOG revela una consistente distribución a lo largo de todos los casos representados (figura 12). Se analizó la relación entre los movimientos oculares rápidos y el poder espectral del EEG obtenido en sueño REM de la noche de registro de los 10 sujetos en el estudio. Para el análisis estadístico, se aplicó a cada sujeto estudiado la correlación no-paramétrica de Spearman, debido a su naturaleza no paramétrica y su capacidad para evaluar relaciones entre variables sin requerir una distribución específica, siendo idónea para relaciones no lineales. Esta decisión se hizo en lugar del coeficiente de correlación de Pearson ya que los datos fueron distribuidos en deciles, permitiendo una mejor disposición en el eje X para facilitar un análisis más detallado y preciso. Los valores normalizados mediante Z-score de EOG y EEG, excluyendo los valores extremos (deciles 1 y 10 en cada variable). Siete de los 10 sujetos exhiben una correlación negativa ($p < 0.005$) entre el poder espectral normalizado de EEG y EOG del sueño REM, dos una correlación positiva ($p < 0.001$), y un sujeto con una relación azarosa entre ambas variables ($p > 0.9$) (tabla 5).

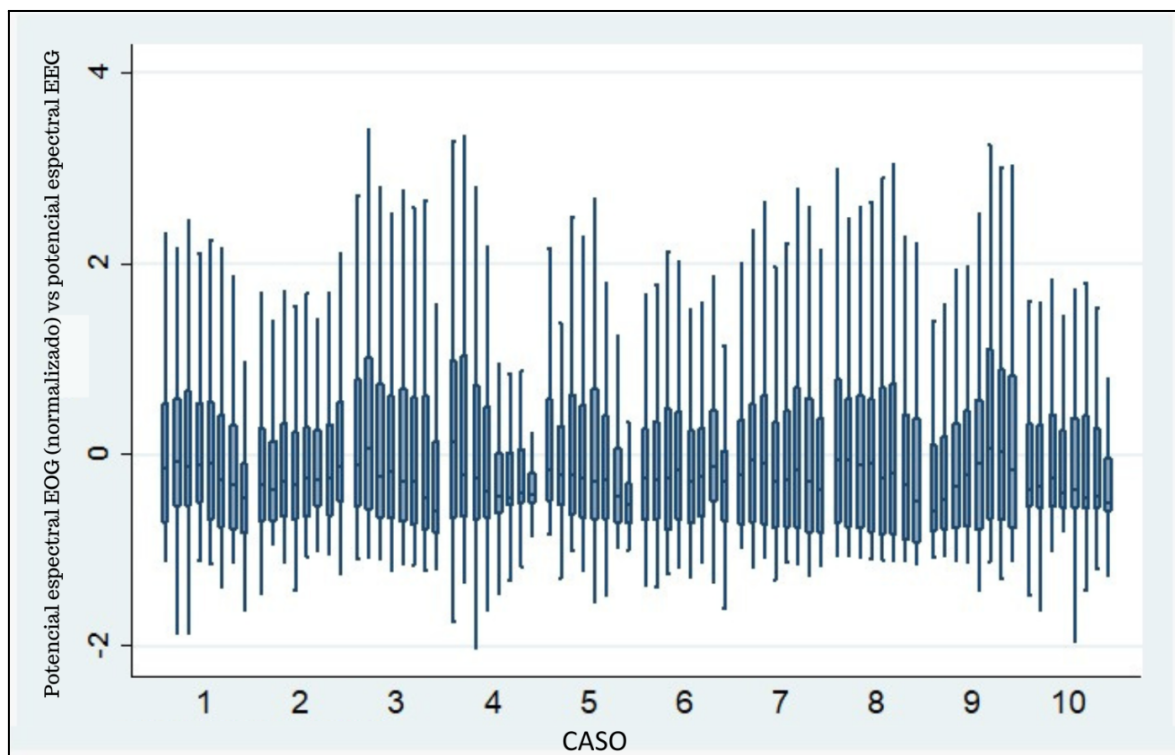


Fig 12. Relación entre EEG y EOG del sueño REM en 10 casos estudiados. El gráfico de cajas y bigotes representa los valores de poder espectral normalizado (z-score) de EOG, en función de poder espectral del EEG desplegado en deciles de valor creciente. En EOG y EEG se excluyen los deciles 1 y 10 de cada serie para minimizar artefactos.

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N° épocas	2544	3648	1920	2040	1872	2232	2112	3864	1512	3240
Rho	-0,1391	0,0789	-0,1699	-0,089	-0,1976	-0,0015	-0,0654	-0,1205	0,1612	-0,0894
P	0	0	0	0,0001	0	0,9419	0,0026	0	0	0

Tabla 5. Correlación no paramétrica entre poder espectral EEG y poder espectral del EOG en el sueño REM en 10 sujetos. La correlación de Spearman se realizó para cada sujeto estudiado, excluyendo los deciles extremos de EEG y EOG para minimizar el impacto de los artefactos.

- **EMG en REM**

Al analizar la señal EMG en los episodios de sueño REM se pudo evidenciar que la variabilidad dentro de los episodios era muy poca y se postula que la señal es así debido a que los pacientes utilizados en este estudio son pacientes normales, por lo que si alguna patología altera la función muscular, esto provocaría alteraciones en la señal muscular a nivel de REM dando claros hallazgos de twitch musculares o aumento del tono muscular en el sueño REM.

Al analizar estos resultados se respalda la hipótesis planteada, ya que es posible observar que dentro del sueño REM existen microestados y no es un estado homogéneo como aún se presenta en las definiciones de la AASM (7). Es posible plantear que los movimientos oculares rápidos ocurren en un momento en que la actividad cortical baja, por lo que este periodo será llamado fásico. Por otro lado, cuando no hay presencia de movimientos oculares y la actividad cortical es alta, se estaría en

presencia de un periodo tónico.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo consistió en identificar y caracterizar microestados dentro del sueño REM mediante el uso de señales polisomnográficas. Este procedimiento se llevó a cabo mediante un procesamiento de señales EEG, EOG y EMG. Para luego comparar estos valores y evidenciar si existe una correlación entre ellos que respalde la presencia de aspectos tónicos y fásicos dentro del sueño REM.

Al analizar estos resultados se respalda la hipótesis propuesta, ya que es posible observar que dentro del sueño REM existen microestados y no es un estado homogéneo, hipótesis que también defienden otros autores (11,12,13,19). Es posible plantear que los movimientos oculares rápidos ocurren en un momento en que la actividad cortical baja, por lo que este periodo será llamado fásico. Por otro lado, cuando no hay presencia de movimientos oculares se estaría en presencia de un periodo tónico.

Estos resultados también se relacionan con otros estudios que respaldan la teoría del sueño REM fásico/tónico ya que lo que se ha descubierto hasta ahora es que existen momentos en que el REM tiene características fásicas, ya sean cambios en el EEG, burst de movimiento ocular, twitch musculares entre otras, son características fásicas y cuando estas no ocurren o hay un periodo de quiescencia corresponde a una zona tónica (19).

Sin embargo, el análisis de EEG se realizó sobre 15Hz, esto debido a posible presencia de ruido o artefactos que podrían haber interferido en la adquisición de datos. Esta frecuencia permite principalmente la evaluación de la onda beta del EEG, la cual es la banda que aumenta su actividad cuando hay presencia de sueño REM fásico (14). Además, esta banda que se sincroniza cuando hay presencia de sueño REM fásico, esta evidencia sugiere que esta banda de frecuencia desempeña un rol importante en los subestados del sueño REM (20).

Además, el análisis estadístico se presentó como un desafío debido a la cantidad de datos a evaluar. Se utilizaron ventanas de 1 segundo para el análisis, obteniendo en promedio más de 3000 datos por cada caso. Esta gran cantidad de información requiere una consideración cuidadosa para extraer conclusiones significativas. Es por esto que no fue posible evaluar otros canales de la PSG y se centró el análisis en C3-A2 y X1. Por otro lado, fue una ventaja el contar con 2 expertos en la etapificación de la PSG, ya que fue posible obtener un registro de sueño REM más confiable y una extracción y análisis de datos aún más detallado y preciso.

El análisis realizado en este estudio resultó muy innovador ya que los estudios que abordan este tema, lo hacen de una forma diferente, centrándose en la ocurrencia del movimiento ocular, mas no en el potencial del movimiento ocular, para luego observar qué ocurre con las demás señales en esa misma ventana de tiempo (11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 23).

Una de las limitaciones de este estudio fue el análisis de pocos canales de EEG y pocas variables (EOG, EMG) esto debido a que la cantidad de datos impidió realizar análisis más exhaustivos o descubrir posibles correlaciones adicionales en este ámbito. Otra limitación, es la cantidad de sujetos utilizados, ya que solo eran 10 pacientes. Se sugiere entonces para próximos estudios la exploración de más señales, respiratorias, cardíacas, más canales de EEG y un mayor número de sujetos, de edades y sexo diferente.

A pesar de estas limitaciones, el estudiar los microestados del sueño REM no es demasiado complejo y no necesita gran equipamiento para realizarse. Las herramientas de programación y análisis son muy eficientes, dando mayor relevancia a seguir con las investigaciones sobre este tema. Debido a los posibles hallazgos que pueden ocurrir durante el sueño REM, se puede detectar con mucha

anticipación, posibles enfermedades que deterioran la calidad de vida de quienes las padecen. Sin embargo, los resultados obtenidos respaldan el objetivo central de este estudio el cual es profundizar en los aspectos tónicos y fásicos dentro del sueño REM, mostrando evidencia sólida en esta dirección.

CONCLUSIONES

En esta investigación, se evidenció que el poder espectral de la actividad EEG y el potencial del movimiento ocular se correlacionan inversamente, observándose en 7 de los 10 casos analizados. Es decir, que mientras la actividad cortical sea menor, mayor es la probabilidad de que ocurra un movimiento ocular, y si aumenta la actividad EEG es menos probable la presencia de movimientos oculares rápidos.

Además, los aspectos tónicos y fásicos del REM se llevan estudiando durante muy poco tiempo, a pesar de que han sido nombrados hace varios años, por lo que es necesario realizar más investigación sobre este tema, caracterizando mejor los microestados y sus funciones dentro del ciclo sueño-vigilia. Para hacer esto se debe contar con un equipo de alta resolución y mayor tiempo para analizar los datos, ya que al ser microestados la magnitud de datos es demasiado grande y con mayor cantidad de canales se podría hacer una prueba mucho más sensible para pacientes con alguna alteración dentro del sueño REM.

Sin embargo, estos resultados indican la presencia de microestados detectables mediante una polisomnografía convencional y un procesamiento de las señales adecuado, lo cual permite ampliar las posibilidades de desarrollar investigaciones que finalmente logren caracterizar de forma precisa los microestados del sueño REM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medeiros A., Mendes D., Lima P., Araujo J. (2010). The Relationships between Sleep-Wake Cycle and Academic Performance in Medical Students. *Biological Rhythm Research*. 32(2): 263-270. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1076/brhm.32.2.263.1359>
2. Dijk D. (2008). Slow-wave sleep, diabetes, and the sympathetic nervous system. *PNAS*. 105(4): 1107-1108. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0711635105>
3. Ribeiro S. (2012). Sleep and plasticity. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 463: 111–120. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00424-011-1031-5>
4. Schupp M., Hanning C. (2003). Physiology of sleep. *BJA CEPD Rev*. 3(3): 69–74. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/bjacepd/mkg069>
5. Chamorro R., Farias R., Peirano P. (2018). Regulación circadiana, patrón horario de alimentación y sueño: Enfoque en el problema de obesidad. *Rev. chil. nutr.* 45(3): 285-292. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182018000400285>

6. Saper C., Fuller P. (2017). Wake–sleep circuitry: an overview. *Current Opinion in Neurobiology*. 44: 186-192. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.conb.2017.03.021>
7. Berry R., Brooks R., Gamaldo C., Harding S., Marcus C., Vaughn B. et al. (2012). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0*. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2012. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.aasmnet.org/scoringmanual/>
8. Cabezas L., Godoy J., González G., Nazar G., Pérez A. (2009). Tratamiento quirúrgico del ronquido y la apnea obstructiva del sueño. *Rev. Méd. Clín. Condes*. 20(4): 470-476. [Internet]. [Citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF/revista/m%C3%A9dica/2009/4%20julio/470_RONQUIDO-11.pdf
9. Cruz I. (2017) Uso racional de las pruebas diagnósticas: Polisomnografía. *Act Pediatr Aten Prim*. 10(2):92-5. [Internet]. [Citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/007_polisomnografia.pdf
10. Colten H., Altevogt M. (2006). *Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem*. National Academies: Sciences engineering medicine. [Internet]. [Citado el 10 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>

11. Aserinsky E., Kleitmann N. (1953). Regularly Occurring Periods of Eye Motility, and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science* 118: 273-274. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: [10.1126/science.118.3062.273](https://doi.org/10.1126/science.118.3062.273)
12. Jouvett, M. (1967). The States of Sleep. *Scientific American*, 216(2): 62–72. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: [10.1038/scientificamerican0267-62](https://doi.org/10.1038/scientificamerican0267-62)
13. Peever J., Fuller P. (2017). The biology of REM Sleep. *Current biology*. 27(22): 1237-1248. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.026>
14. Simor, P., Gombos, F., Szakadát, S., Sándor, P., & Bódizs, R. (2016). EEG spectral power in phasic and tonic REM sleep: different patterns in young adults and children. *Journal of sleep research*, 25(3): 269–277. [Internet]. [Citado el 15 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jsr.12376>
15. Montplaisir J., Gagnon J., Livia M., Postuma R., Dauvilliers Y., Desautels A., et al. (2010). Polysomnographic Diagnosis of Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Movement disorders*, 25(13): 2044-2051. [Internet]. [Citado el 15 de Diciembre de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/bjacepd/mkg069>
16. Miranda M. (2013) Trastornos del Sueño en las Enfermedades Neurodegenerativas. *REV. MED. CLIN. CONDES*. 24(3): 452-462. [Internet]. [Citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en:

[10.1016/S0716-8640\(13\)70181-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70181-0)

17. Sirvan K., Sousa T., Moutinho J., Nunes U. (2016). ISRUC-Sleep: A comprehensive public dataset for sleep researchers. *Computer methods and programs in biomedicine* 124: 180-192. [Internet]. [Citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2015.10.01>
18. O'Brien C., Baghdoyan H., Lydic R. (2019). Computer-based Multitaper Spectrogram Program for Electroencephalographic Data. *J Vis Exp.* 13(153). [Internet]. [Citado el 16 de diciembre de 2023]. Disponible en: [10.3791/60333](https://doi.org/10.3791/60333)
19. Simor P., Wijk G., Nobili L., Peigneux P. (2020). The microstructure of REM sleep: Why phasic and tonic?. *Sleep Medicine Reviews.* 52: 101305. [Internet]. [Citado el 16 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.101305>
20. Simor, P., Gombos, F., Blaskovich, B., & Bódizs, R. (2018). Long-range alpha and beta and short-range gamma EEG synchronization distinguishes phasic and tonic REM periods. *Sleep*, 41(3), 10.1093/sleep/zsx210. [Internet]. [Citado el 06 de Noviembre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx210>
21. Wehrle, R., Kaufmann, C., Wetter, T. C., Holsboer, F., Auer, D. P., Pollmächer, T., & Czeisler, M. (2007). Functional microstates within human REM sleep: first evidence from fMRI of a thalamocortical network specific for phasic REM periods. *The European journal of neuroscience.* 25(3): 863–871. [Internet]. [Citado el 16 de diciembre de 2023] Disponible en:

<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05314.x>

22. Van den Berg, N., Gibbings, A., Baena, D., Pozzobon, A., Al-Kuwatli, J., Ray L., et al. (2023). Eye movements during phasic versus tonic rapid eye movement sleep are biomarkers of dissociable electroencephalogram processes for the consolidation of novel problem-solving skills. *Sleep*, 46(8): zsad151. [Internet]. [Citado el 16 de diciembre de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad151>

23. Consens F., Chervin R., Koeppe R., Little R., Liu S., Junck L., et al. (2005). Validation of a polysomnographic score for REM sleep behavior disorder. *Sleep*. 28(8): 993–997. [Internet]. [Citado el 16 de diciembre de 2023] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.993>