

Universidad de Granada
Facultad de Medicina
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

TESIS DOCTORAL

**Trastornos del sueño en la infancia:
posibilidades terapéuticas con melatonina**



Susana Narbona Galdó
Granada, 2008

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Susana Narbona Galdó
D.L.: En trámite
ISBN: 978-84-691-4588-3

Título del proyecto:
**"Trastornos del sueño en la infancia: posibilidades
terapéuticas con melatonina"**



Susana Narbona Galdó
Licenciada en Medicina y Cirugía



Tesis Doctoral:

"Trastornos del sueño en la infancia: posibilidades terapéuticas con melatonina"

Tesis presentada para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Granada por la licenciada Doña Susana Narbona Galdó, con DNI 44.295.912-M.

Fdo. Susana Narbona Galdó

Granada, Abril 2008

Realizada con la inestimable colaboración de los directores:

Prof. Dr. D. Antonio Muñoz Hoyos

Dra. D^ª. M^ª Carmen Augustín Morales

Dr. D. Francisco González Díaz

D. Antonio Muñoz Hoyos, médico especialista en Pediatría, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Profesor Titular de Pediatría en la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área de Pediatría en Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA: que Doña Susana Narbona Galdó, Licenciada de Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: **“TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA: POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS CON MELATONINA”**

Revisado el trabajo, estimo que está conforme para su presentación y así optar al grado de doctor

Fdo. D. Antonio Muñoz Hoyos
Granada, Abril 2008

D^a. M^a Carmen Agustín Morales, médico especialista en Pediatría, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Profesora Colaboradora de Pediatría en la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área de Pediatría en Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA: que Doña Susana Narbona Galdó, Licenciada de Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado los trabajos de investigación correspondientes a la Tesis Doctoral titulada: **“TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA: POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS CON MELATONINA”**

Revisado el trabajo, y se encuentra adecuado para su presentación y así someterlo al juicio del Tribunal correspondiente

Fdo. D^a. M^a Carmen Agustín Morales
Granada, Abril 2008

D. Francisco González Díaz, médico especialista en Medicina Intensiva, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, Profesor Asociado de Medicina en la Universidad de Granada y Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva en Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA: que Doña Susana Narbona Galdó, Licenciada de Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado: **“TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LA INFANCIA: POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS CON MELATONINA”**

El que suscribe ha supervisado el trabajo y lo encuentra apto para su presentación, optar al grado de doctor y ser calificado

Fdo. D. Francisco González Díaz.

Granada, Abril 2008

Agradecimientos

Al Dr. Muñoz Hoyos y a la Dra. Augustín por darme la oportunidad de realizar esta tesis doctoral.

Al Dr. González por apoyarme estos años y empujarme para realizar mi tesis doctoral, y por estos años de trabajo conjunto.

A mis compañeros y amigos, al personal del servicio de la UCI del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por todo el tiempo compartido de aprendizaje, trabajo y convivencia.

A mis abuelos por su ejemplo de vida y trabajo, que serán siempre referentes en toda mi vida.

A mis padres y hermanos por estar a mi lado, su apoyo y empuje en todo lo que hago.

Y a mi pequeña familia –Alba y Diego- por ser lo mejor que me ha pasado y porque por ellos ahora estoy aquí.

A todos, gracias.

Abreviaturas

6-S-aMT: 6-Sulfatoxi-aMT

AAC: actigrafía

ACTH: hormona adrenocorticotropa

ACTS: Asociación de Centros de Trastornos del Sueño

DNA: Deoxyribonucleic acid, ácido deoxirribonucleico ADN

AMM: Asociación Médica Mundial

aMT: N-acetil-5-metoxi-triptamina, Melatonina

ASDA: Sociedad Americana de los Trastornos de Sueño

CPAP: continuous positive airway pressure, presión positiva continua de aire

CITS: Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño

cps: ciclos por segundo

cols: colaboradores

CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa, corticotropin-releasing
hormon

CVA: catarro de vías altas

CF: cefalea transitoria

DA: dolor abdominal

D.E.: desviación estándar

DL50: dosis letal 50

ECG: electrocardiograma

EEG: electroencefalograma

EG: esguince

EMG: electromiograma

EOG: electrooculograma

ERSE: Sociedad Europea de los Trastornos del Sueño

etc.: etcétera

F: test de hipótesis nula

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GC: grupo control

GE: grupo epiléptico

GE-aMT: grupo epiléptico y perfil secretor de melatonina

GP: grupo problema

GP-aMT: grupo problema y perfil secretor de melatonina

H: hombre

HCO₃: ión bicarbonato

Hz: hercios

ICD-9: International Classification of Diseases, Ninth Revision. Clasificación Internacional de Enfermedades Novena Revisión

IMAO: antidepresivos inhibidores de MAO

IQ: intervención quirúrgica

ITU: infección del tracto urinario

k-1: grados de libertad

k: muestras

kn: muestras

kn-1: grados de libertad

L-Dopa: levo-dopa

M: mujer

m: metros

MAO: monoaminoxidasa

mg: miligramos

MLST: Test de Latencia Múltiple del Sueño o del Adormecimiento

MSB: Mean Square Between

MSE: Mean Square Error, cuadrados medios de error

MST: Mean Square Total

MSW: Mean Square Within

N, n: tamaño de muestra

MNDA: N-methyl-D-aspartic acid, ácido N-metil-D-aspártico

NREM: no REM

NSQ: núcleo supraquiasmático

OMA: otitis media aguda

OMS: otitis media serosa

OH: radicales de hidróxilo

PD: problema dermatológico transitorio y menor

PG: prostaglandinas

pg/ml: picogramos/mililitros

PTZ: pentilentetrazol

RD/MD: resistencia a dormir/ miedo a dormir

REM: Rapid Eye Movements, movimientos oculares rápidos

R.N.: recién nacidos

RSS: suma residual de cuadrados

s²: estimador de varianza

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

SNC: sistema nervioso central

SOREMP: episodios REM al inicio del sueño

SSA: suma de cuadrados de los tratamientos

SSE: Suma de cuadrados de error

SST: suma de cuadrados total

SWS: sueño de ondas lentas

TD: tiempo despierto

TRS: tiempo real de sueño

T. Ritmo S/V: trastornos del ritmo sueño/vigilia

TS: trastornos del sueño

TSE: Trastornos del sueño excesivo

TSS: variabilidad total presente

WHO: World Health Organization, OMS Organización Mundial de la Salud

Índice

	Páginas
Introducción	// 21
1. Historia de las investigaciones sobre el sueño	// 23
2. Aspectos epidemiológicos	// 26
3. Aspectos genéticos	// 36
4. Definición del Sueño	// 37
5. Fases del Sueño	// 37
6. Fisiología del Sueño	// 41
7. Particularidades del Sueño durante la infancia	// 44
8. Principios para la higiene del Sueño en la infancia	// 46
9. Trastornos del Sueño	// 46
10. Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño	// 47
11. Insomnio	// 52
12. Hipersomnias	// 59
13. Parasomnias	// 62
14. Exploración y diagnóstico de los trastornos del sueño	// 64
Justificación y Objetivos	// 71
Diseño del trabajo y Tipo de estudio	// 75
Material	// 81
Métodos empleados	// 91
Análisis de datos	// 99
Resultados	// 109
I. Análisis descriptivo de los datos	// 111
II. Análisis comparativo entre los tres grupos	// 116
III. Perfil secretor de melatonina	// 123
IV. Resultados tras la administración de un placebo	// 128
V. Resultados tras la administración de melatonina	// 130

Discusión	// 135
▪ Consideraciones epidemiológicas	// 137
▪ Aspectos metodológicos	// 143
▪ Consideraciones cronobiológicas del ciclo sueño- vigilia	// 144
▪ Influencia de la melatonina sobre los ritmos sueño- vigilia y posibilidades futuras	// 148
▪ Papel neuroprotector de la melatonina	// 153
Conclusiones	// 163
Bibliografía	// 165

INTRODUCCIÓN



Introducción

1. Historia de las investigaciones sobre el sueño

Como acontecimiento biológico presente en todo el reino animal, el sueño ha suscitado la curiosidad del hombre de todos los tiempos. Probablemente el elemento clave en la historia de los estudios sobre el sueño haya sido el descubrimiento de instrumentos de medida y valoración, de tal manera que este hecho permite distinguir en su interpretación histórica dos etapas bien diferenciadas: a) Una primera que podríamos llamar Preinstrumental, b) y otra posterior, Etapa Instrumental.

a) Etapa Preinstrumental

En una de las primeras aportaciones conocidas *Aristóteles* hacía una interpretación negativista del sueño, puesto que priva del estado de vigilia que es el estado positivo que al hombre le conviene. Por su parte *Alcmeon de Crotona* aporta un aspecto concreto de la fisiología y sus mecanismos de reparación, interpretando este fenómeno como una forma de descongestionar el cerebro de sangre después de la progresiva congestión que se va produciendo durante las horas del día. Con posterioridad, *Freud* y sus teorías psicoanalíticas aportaron una importante y novedosa concepción de los sueños y su interpretación, según estas teorías, durante el sueño se produciría una liberación y represión sobre las pulsiones del inconsciente, que de esta forma, podrían manifestarse. Por otra parte, *Dement* (descubridor del sueño REM), que en esa época estaba muy influido por las doctrinas de *Freud*, opinaba que este tipo de sueños nos permitiría estar locos durante el sueño, y preservar nuestra cordura durante la vigilia.

Especialmente interesantes e ingeniosas fueron algunas publicaciones y trabajos de la época como pueden ser el de *Kohschüster*¹ (1862) que pretendía conocer la profundidad del sueño y elaboró un protocolo consistente en la cantidad de ruido necesario para despertar al individuo en las distintas horas del periodo nocturno, llegando a conclusiones importantes que posteriormente han sido la base de conocimientos trascendentes en esta materia, como fue el describir que durante las primeras horas del sueño éste es más profundo. Con esta fundamentación, *Michelson*² (1897) demostró que durante el sueño nocturno se sucedían distintas fases, en las que el umbral necesario para despertarse mediante estímulos sonoros aumentaba o disminuía, ésta fue sin duda una de las primeras evidencias de las oscilaciones cíclicas del sueño.

Posteriormente encontramos autores que realizan observaciones clínicas o empíricas sobre el sueño y su patología, y otros que con métodos experimentales, inician la investigación de la fisiología del sueño. En este orden de ideas, *Gayet* (1885) estudió a un sujeto joven que sufría una encefalitis crónica, manifestada clínicamente por somnolencia continua y pérdida de los ritmos normales sueño-vigilia, en el que la autopsia demostró la existencia de lesiones en la sustancia gris y periacueductales, en el segmento mesencefálico, y en las paredes del tercer ventrículo. Esta primera aportación ya apuntaba un dato muy importante frente a las teorías de las hipnotoxinas, y era el de sugerir la existencia de estructuras cerebrales responsables del mantenimiento de la vigilia, cuya destrucción o lesión provocaría la aparición de somnolencia continua, y la alteración del ritmo sueño-vigilia.

Legendre y Pierot (1907), tras mantener a cachorros de perros despiertos durante varios días, encontraron cambios importantes en sus comportamientos y modificaciones en las neuronas en los animales al ser sacrificados. Las experiencias de privación en humanos han sido amplias entre las que merece la pena destacar las de *Patrick y Gilbert* (1986), y *Kleitman* (1923) señalando como efectos más destacados; somnolencia, disminución del rendimiento intelectual, alucinaciones, etc. Indicándose además que dependiendo del tiempo de privación aumentaba la somnolencia y disminuía el rendimiento de las tareas cotidianas, se incrementaba la labilidad afectiva, con fáciles cambios de humor e irritabilidad, descenso de la temperatura corporal, desorientación, confusión y alucinaciones. Otras observaciones fueron hechas por diversos autores en pacientes con tumores cerebrales, como son las realizadas por *Bulton y Bayley* (1929), que descubrieron la existencia de una marcada hipersomnia en pacientes en los que el tumor asentaba en zonas próximas al tercer ventrículo. Por esas fechas, y con motivo de las epidemias de encefalitis que padecía Europa, *Von Economo* describía que muchos de los afectados quedaban posteriormente con importantes secuelas y trastornos del sueño, problemas que relacionó con lesiones en la región hipotalámica anterior y zonas de la parte alta del tercer ventrículo.

b) Etapa Instrumental o Científica

Aproximadamente en la década de los años 30 y con la aparición de los instrumentos de medida del sueño se inició lo que hoy conocemos como etapa científica en la investigación del sueño y sus trastornos. En este sentido la primera aportación de interés fue la de *Berger* (1930) que advirtió la existencia de un trazado electroencefalográfico distinto en los momentos de vigilia y sueño. Tras esta experiencia *Loomis*³ (1937) aplicó de forma sistemática la técnica

electroencefalográfica a los trastornos del sueño, concluyendo con sus estudios que el sueño no es un estado uniforme, sino que durante el mismo su profundidad varía, distinguiéndose desde el punto de vista electroencefalográfico cuatro fases que se identifican con las letras A, B, C y D, que se repiten a lo largo de la noche. Esta aportación significó un notable avance en la interpretación de la fisiología del sueño – figura 1-.

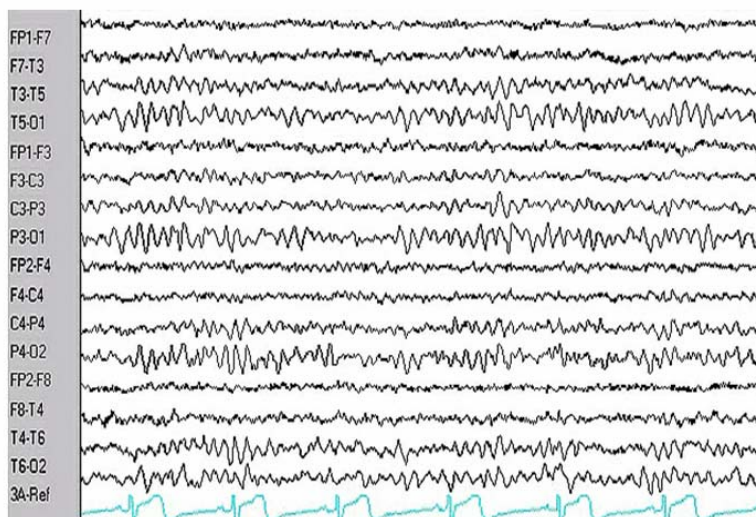


Figura 1- Registro electroencefalográfico completo durante el sueño

En esta misma línea de trabajo años más tarde *Aserinsky y Kleitman* ^{4,5} realizan una aportación extraordinaria al demostrar como en ciertos momentos del sueño se producen unos movimientos oculares rápidos (Rapid Eye Movements, o REM, para la literatura anglosajona), que se corresponden con un sueño profundo, un electroencefalograma similar al de la vigilia y la presencia de ensueños, los cuales podrían ser relatados por el individuo si se despierta en esos momentos, o poco después de esta fase. Confirmándose con esta experiencia que el sueño es un proceso activo. El ya mencionado *Dement* ⁶ (1957) fue el primer autor que realizó registros completos durante el sueño lo que posibilitó junto a *Kleitman* ⁴ (1957) afirmar que el sueño es un fenómeno complejo con una arquitectura bien definida en la que se diferencian unas fases de sueño lento identificadas en su nomenclatura como I, II, III y IV y otras de sueño rápido o REM -figura 2-, que en su conjunto constituyen un ciclo de sueño, el cual se repite en el transcurso de la noche entre 4 y 6 veces. Ya en esas fechas se creía que una estructura tan compleja y bien diferenciada debería responder a funciones muy especializadas y en consecuencia deberían estar reguladas de forma diferente.

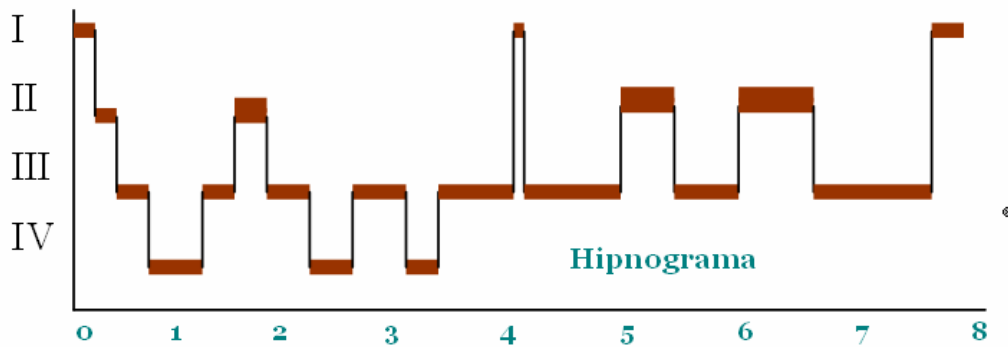


Figura 2- Ciclo de sueño: constituido por la sucesión periódica de las distintas fases de sueño. Duración: 90 m (70-120). 4-6 ciclos/noche

*Jouvert*⁷ (1965) en sus trabajos hablaba del "sueño paradójico", un tipo de sueño que se correspondía con el sueño REM, caracterizado por un trazado electroencefalográfico rápido similar al que se recoge en vigilia, con un sueño profundo y gran hipotonía. Se apuntaba con estas aportaciones la funcionalidad de carácter reparador del sueño lento, mientras que el sueño REM sería el responsable de la recuperación de la energía psíquica. Con la aparición de una nueva disciplina llamada Cronobiología, ciencia que estudia los fenómenos biológicos que se repiten con una cierta periodicidad, se asiste a un acontecimiento importante en los fenómenos ligados al sueño, al ser el sueño un fenómeno de carácter periódico de tipo circadiano. Hablándose desde entonces de relojes internos capaces de regular y sincronizar los estados de sueño y vigilia en ausencia de estímulos internos. Habitualmente los ritmos son sincronizados a través de los sincronizadores externos, probablemente el más importante es la luz, que a través de sus influencias retiniana, núcleo supraquiasmático y glándula pineal va a permitir transformar un estímulo lumínico en una respuesta de carácter endocrina con la producción final de melatonina, abriéndose de esta manera una nueva etapa en los estudios del sueño con la introducción de la Neuroendocrinología, disciplina que en opinión de los más importantes estudiosos de la materia constituye un elemento clave para el futuro del conocimiento del sueño y sus trastornos.

2. Aspectos epidemiológicos

Tomando en consideración la definición propuesta por Greenwood la Epidemiología es una disciplina que estudia las manifestaciones en masa de la enfermedad, y tiene por objetivo determinar el riesgo que una colectividad pueda padecer una enfermedad, descubrir indicios sobre su origen y difusión, para finalmente encontrar las

oportunas medidas de prevención y verificar su eficacia en la práctica. Se trata en consecuencia de una ciencia de la investigación básica que se ocupa de descubrir las causas de las enfermedades y problemas de salud mediante la recolección y análisis de datos sobre poblaciones humanas. Dos conceptos elementales son el de incidencia que se define como el número de nuevos casos de una enfermedad durante un año por cada 100.000 habitantes, mientras que el de prevalencia se define como el número de casos de la enfermedad existentes en un momento dado por cada 100.000 habitantes.

Algunos datos procedentes de encuestas especialmente relevantes confirman la importancia que cada día están adquiriendo los trastornos del sueño en la infancia. En este sentido citaremos algunas referencias de interés:

*Simone y cols*⁸ (1988) que realizan sendas encuestas antes y después de una campaña de educación sanitaria dirigida a los padres de los niños, demostrando al comparar los resultados de ambas encuestas la importancia de la educación sanitaria por la mejoría de los datos obtenidos.

*Kahn y cols*⁹ (1988) realizan una encuesta sobre las características del sueño en niños de edad preescolar, seleccionando una muestra de 1000 padres con niños de estas edades, dichas encuestas incluían preguntas acerca de la calidad del sueño de los padres, infiriéndose que de alguna manera había relación entre el sueño del niño y el de sus padres, como resultados de mayor interés refieren estos autores que el 24% de los encuestados dormía mal y de éstos el 12% necesitaba tomar hipnóticos de forma regular. Con respecto al sueño de los niños los datos aportados referían lo siguiente: a) El 43% de los niños presentaban diversos problemas de sueño durante un periodo superior a los dos meses. b) El tiempo de latencia de sueño era superior a los 30 minutos en el 14% de los encuestados. c) Este mismo porcentaje presentaba más de un despertar nocturno completo al menos dos veces por semana. d) El dormir mal, a su vez se pudo correlacionar con las siguientes variables: menor nivel educativo de los padres, peor nivel económico y social de la familia, mayor frecuencia de separaciones y divorcios y con la existencia de unas peores condiciones ambientales en el domicilio y habitación de los niños. e) Describen estos autores además una especial prevalencia de las parasomnias en relación a otras poblaciones, entre las que se incluyeron: sonambulismo, somniloquias, y terrores nocturnos. f) Hasta un 4% de los niños incluidos en las encuestas recibían

algún tipo de fármaco para dormir. g) Una consecuencia derivada fue el encontrar que entre los niños que dormían mal, un 20% tenían fracaso escolar.

En España, también disponemos de datos procedentes de encuestas de características similares, destacando especialmente las realizadas por *Valdizan y cols*¹⁰, llevada a cabo sobre una población de 117.000 alumnos en edad preescolar y EGB en la provincia de Zaragoza, los cuales fueron seleccionados de forma aleatoria y siguiendo una teoría de muestreo estratificado, tras la selección fueron realizadas 800 encuestas a los padres de los alumnos, se trata de una encuesta de gran interés porque nos informa tanto de los trastornos del sueño a ciertas edades, como de los hábitos de sueño y de las opiniones de los padres sobre el sueño de los niños. Destacando como datos de mayor interés los siguientes:

- a) Con relación al tiempo que tardan los niños desde que cenan hasta que se van a la cama, refieren los autores que sólo un 4% se va a la cama tras haber cenado, mientras que el 70% lo hace una hora o más tarde, en general se informa que la cena suele ser ligera por existir la creencia de que una cena copiosa dificulta un sueño normal.
- b) El 45% de los niños se bañan antes de acostarse y el 70% ve la televisión.
- c) La gran mayoría de los niños duermen en una habitación adecuada, con óptimas condiciones de habitabilidad, ventilación, ruidos, luminosidad, etc.
- d) Sólo la mitad de los encuestados duerme con otra persona en la habitación, pero es deseo de los padres que si fuese posible dormirían solos.
- e) Durante las horas nocturnas los padres están pendientes del sueño de los niños, y se levantan y atienden si hay algún problema.
- f) Los niños de ciclos inicial y medio se acuestan entre las 21 y 22 horas y se levantan entre las 8 y las 8.30 horas, mientras que los del ciclo superior se acuestan entre las 22 y 23 horas levantándose con el mismo horario que los anteriores. Los días festivos o en periodos de vacaciones se retrasa una hora el momento de acostarse o levantarse.
- g) En general los padres imponen a los niños unos horarios regulares de sueño porque son conscientes de su importancia para conseguir una adecuada calidad del sueño y de la vigilia.

Probablemente la encuesta de mayor interés publicada en el transcurso del año 2004 sea la realizada por la National Sleep Foundation¹¹, la cual recoge en una encuesta realizada telefónicamente a 1473 adultos seleccionados mediante una adecuada randomización, que vivían con niños de 10 años o menos. Los objetivos de este informe se centran en conocer los hábitos del sueño de los niños así como las

circunstancias medioambientales y conductas relacionadas con el mismo. De este amplio e importante informe seleccionamos los aspectos de mayor interés para el proyecto que abordamos: En la –figura 3-. Se representan los promedios de las horas de sueño que pasan los niños pertenecientes a la encuesta. Se sumaron las horas de sueño tanto diurno como nocturno, en consecuencia se expresan los valores referidos a horas de sueño en 24 horas: a) Los de edades menores duermen más que los mayores. Casi cuatro de cada diez niños (38%) duermen en las últimas 24 horas, 14 horas o más. b) Los límites superiores e inferiores de horas de sueño en niños con 10 años o menos oscila entre 9.3 horas y 13.2 horas respectivamente. c) El rango de horas de sueño referido es una variable que guarda relación con la edad del niño, de manera que los menores porcentajes de sueño corresponden a los niños de mayor edad y viceversa.

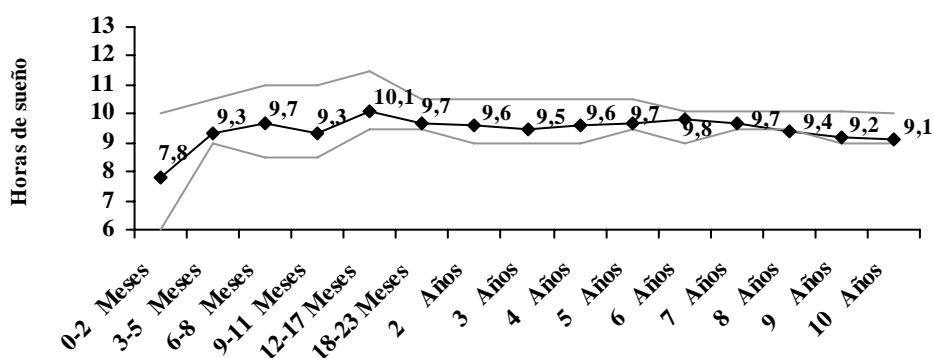
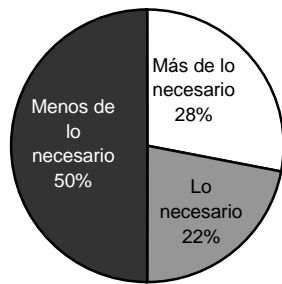


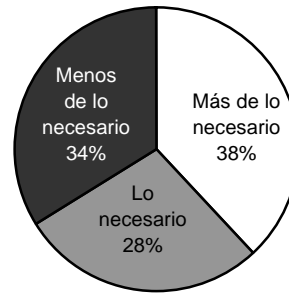
Figura 3- Horas de sueño que pasan los niños en función de la edad

En la –figura 4-. Se recoge el número de horas de sueño en relación a las necesarias según padres o cuidadores en función de las distintas edades. a) Los niños de menor edad, en opinión de los padres tienen menos horas de sueño que las que realmente necesitan en relación a los de mayor edad (50% vs. 27%-34%). Sin embargo un tercio de los lactantes (34%), un porcentaje similar de preescolares (32%) y un (27%) de los escolares también tienen menos horas de sueño de las que los padres creen que necesitan. b) Un perfil del sueño de estos niños se recoge en la figura adjunta.

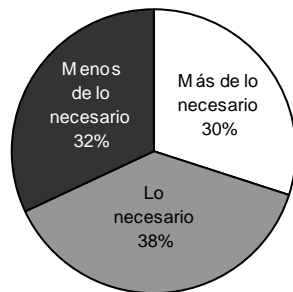
Lactantes (1-11 meses)



Preescolares 11-35 meses



Preescolares > 35 meses



Escolares

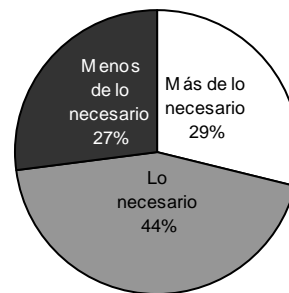


Figura 4- Número de horas que los niños duermen por día vs. lo que sus padres piensan que debían dormir (en distintas edades)

En la –figura 5-. Se representan las horas de sueño que los niños tienen en el fin de semana comparado con las horas de sueño que los niños han tenido en las noches de toda la semana, encontrándose claras diferencias entre los distintos grupos de edad: a) Los bebés en un (85%) mantienen aproximadamente el mismo perfil de sueño entre ambos periodos de estudio. b) Aproximadamente las tres cuartas partes de los lactantes (76%) mantienen horarios de sueño similares entre ambos periodos de estudio, sin embargo un 8% duerme más y un 16% duerme menos en los fines de semanas que en todas las noches de la semana. c) Los preescolares tienen perfiles de sueño más diferenciados que los lactantes en relación a los periodos de estudio señalados, con un 16% de la muestra que duerme más en el fin de semana y un 20% que duerme menos en el fin de semana en relación con el resto de las noches de toda la semana. d) Aún más marcadas son las diferencias encontradas entre los escolares, que llegan a reflejar un perfil de sueño superior en el fin de semana en el 17% de la

muestra, mientras que el 27% duerme menos que en el resto de las noches de la semana.

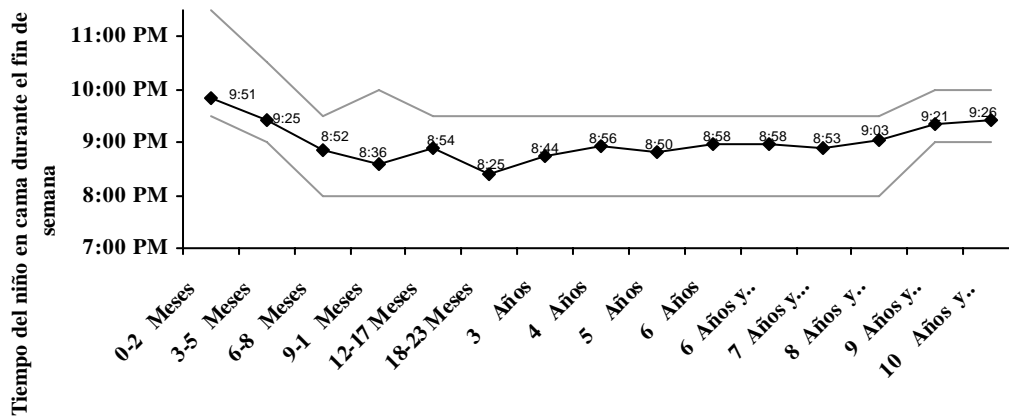


Figura 5- Horas que el niño permanece en cama durante el fin de semana en función de las distintas edades

Como se puede apreciar en la –figura 6–, se recogen los despertares nocturnos que necesitan ayuda distribuidos igualmente por las distintas edades.

De acuerdo a la opinión de los padres una considerable proporción de niños necesitan atención durante las horas nocturnas, de manera que el (23%) se despierta al menos una vez o más, (7%) necesitando atención por parte de ellos. a) Los más pequeños tienen despertares nocturnos más frecuentemente que los de tres o más años (71% al menos una vez vs. 14%-46%). De hecho (21%) de los niños se despiertan tres o más veces durante la noche, y una proporción similar se despierta dos veces en la noche (24%). Una cuarta parte de los niños (26%) sólo se despiertan una vez en la noche. b) Casi la mitad de los preescolares pequeños (comprendidos entre los 12-35 meses se despertaban al menos una vez por la noche. c) Igualmente más de un tercio de los preescolares (los comprendidos entre los 3-5 años) se despertaban una vez por la noche (36%), con un (5%) que además se despertaba dos o más veces. d) Uno de cada siete niños con edad escolar (14%) se despertaba al menos una vez en la noche. Los niños de mayor edad habitualmente se despertaban y necesitaban ayuda o atención en menos ocasiones. e) Los lactantes (niños con edades comprendidas entre 0-11 meses) que se despertaban o necesitaban ayuda o atención durante la noche, tienden a estar despiertos el doble o más del tiempo que los de otros grupos de edad (35.2 vs. 10.7-18.2 minutos). Casi la mitad de estos lactantes (49%) se despertaban durante 30 minutos o más. f) Los preescolares pequeños (12-35 meses), 18.2 minutos también tienden a estar despiertos más tiempo que los preescolares 10.7 minutos, o escolares 12.7 minutos.

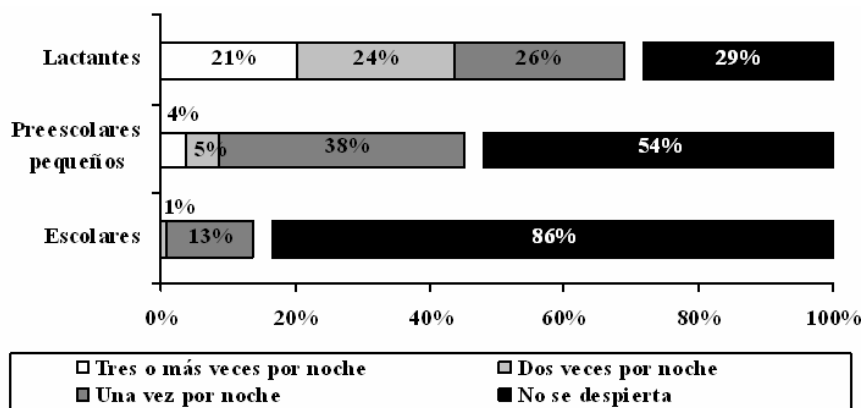


Figura 6 - Número de veces que el niño se despertó y necesidad de ayuda durante las tres últimas semanas

En la –figura 7- Se representan los porcentajes de niños que en opinión de los padres o cuidadores tienen problemas de sueño. a) En torno a uno de cada diez padre o cuidador de niños del grupo de los preescolares pequeños (11%), preescolares (10%) y escolares (11%) piensan que sus hijos tienen problemas de sueño, cifras altas en comparación con los padres/cuidadores de lactantes que sólo lo refiere en el (6%). b) Los padres/cuidadores de niños que duermen, es al menos el doble de los padres que piensan que sus hijos tienen problemas de sueño (16% del más bajo 25 percentil de sueño vs. 8% de ambos el medio 50 y los 25 percentiles superiores). c) Los padres o cuidadores que dicen que sus hijos necesitan más tiempo para dormirse, opinan más frecuentemente que sus hijos tienen problemas de sueño. d) Los que dicen que sus hijos tardan 30 minutos o más en dormirse, en relación a los que tardan 15 minutos o menos (16% vs. 6%) opinan tres veces más frecuentemente que sus hijos tienen problemas de sueño. e) Los padres o cuidadores de niños que se despiertan dos o más veces por la noche comparado con los niños que no se despiertan durante la noche, dicen tres veces más que sus hijos tienen problemas de sueño.

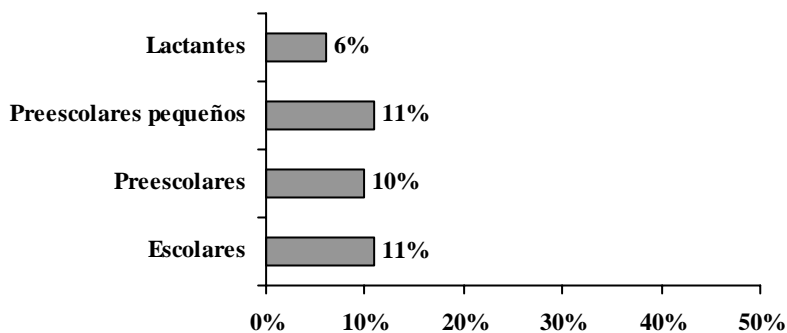


Figura 7- Porcentajes de padres o cuidadores que piensan que sus hijos tienen un problema de sueño

En las –figuras 8, 9,10- se representan los resultados de las encuestas realizadas en relación a las preguntas y respuestas que se hace en la consulta de los médicos de los niños. a) Casi la mitad de los padres o cuidadores interrogados (47%) dijeron que el doctor les preguntaba acerca de los problemas de sueño de sus hijos. b) Sólo el (13%) dijo que el doctor preguntó acerca del problema concreto de sueño que su hijo tenía, y el (24%) dijo que el médico le preguntó si el niño roncaba. c) Los padres o cuidadores de los niños más jóvenes refieren más frecuentemente que el médico les pregunta a ellos acerca de los problemas de sueño de sus hijos (51%-60% vs. 38% de los escolares). d) Entre un (10% y un 14%) de los padres o cuidadores de los niños de los cuatro grupos de edades informan que ellos han preguntado al doctor acerca de los problemas de sueño de sus hijos y entre un (18% a 28%) de los padres o cuidadores de los niños de los cuatro grupos de edades informan que el médico les pregunta si sus hijos roncan, siendo estas preguntas más frecuentes si los niños son mayores.

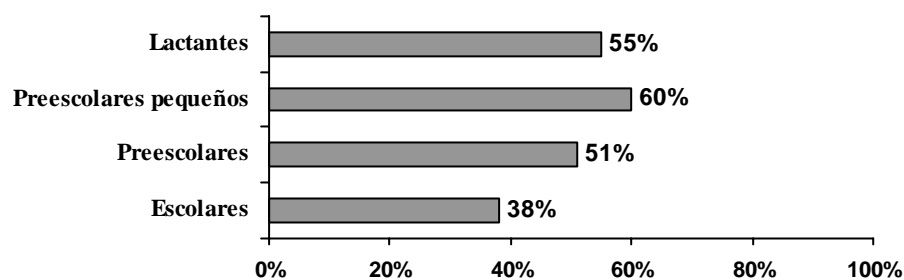


Figura 8- Porcentaje de casos en los que el doctor pregunta por el sueño del niño. Número de encuestados: 1) Lactantes: n =204 niños. 2) Preescolares pequeños: n= 233 niños. 3) Preescolares: n= 376 niños. 4) Escolares: n= 624 niños

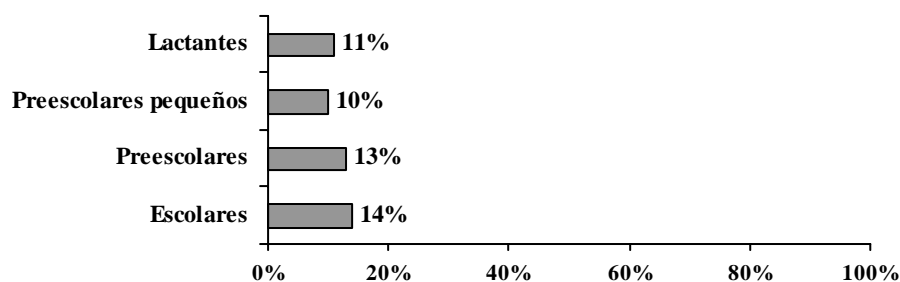


Figura 9- Porcentaje de casos en los que el doctor pregunta por un problema de sueño específico. Número de encuestados: 1) Lactantes: n = 209. 2) Preescolares pequeños: n = 239. 3) Preescolares: n= 385. 4) Escolares: n = 637

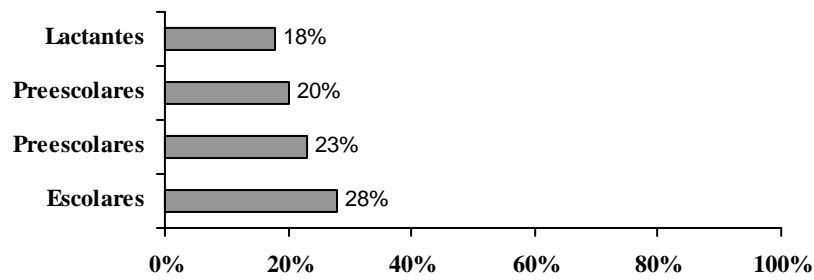


Figura 10- Porcentaje de casos en los que el doctor pregunta si el niño ronca. Número de encuestados: 1) Lactantes: n = 197. 2) Preescolares pequeños: n = 219. 3) Preescolares: n = 355. 4) Escolares: n = 611

Como se puede apreciar, en las –figura 11, 12- cuando se les pregunta a los padres o cuidadores acerca de la existencia de rutinas antes de irse a la cama se encontraron los siguientes resultados: a) La inmensa mayoría de los padres o cuidadores refieren que sus hijos tienen alguna rutina antes de acostarse (90%-96%). b) Las actividades realizadas antes de acostarse que han sido referidas con más frecuencia han sido la lectura, o lectura por parte de los padres (59%-72%), limpieza de los dientes (34%-60%) y/o tomar un baño o ducha (43%-55%). c) Los padres o cuidadores de los lactantes más frecuentemente refieren que los niños toman un baño (53%), y /o toman un snack como parte de su rutina (30%). d) Los niños que más duermen suelen referir que leen más como parte de su rutina antes de acostarse (62% por encima del percentil 25 del sueño, y 63% de la mitad del percentil 50 vs. 54% por debajo del percentil 25) y ven menos TV, video o DVD (11% por encima del percentil 25, 14% en el percentil 50 vs. 21% por debajo del percentil 25), comparado con los otros.

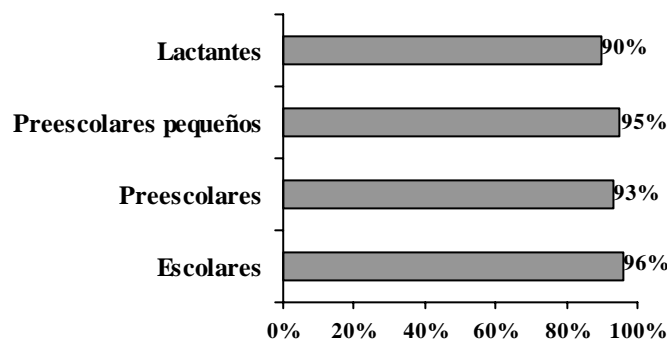


Figura 11- Porcentaje de niños que tienen rutinas antes de irse a la cama. Número de encuestados: 1) Lactantes: n = 210. 2) Preescolares pequeños: n = 239. 3) Preescolares: n = 387. 4) Escolares: n = 687

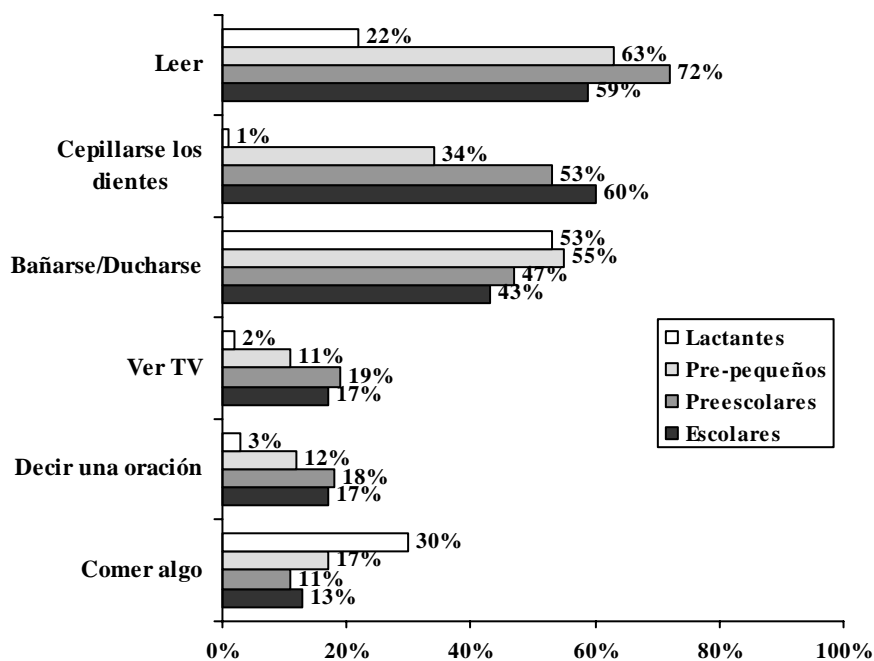


Figura 12- Tipos de rutinas antes de irse a la cama. Número de encuestados: 1) Lactantes: n = 187. 2) Preescolares pequeños: n = 225. 3) Preescolares: n = 359. 4) Escolares: n = 609

En la –figura 13- se recogen los resultados de las encuestas referidas a las actividades que realizan cuando los niños despiertan y necesitan atención, destacando como aspectos de mayor interés los que seguidamente detallamos:

a) La mayoría de los padres o cuidadores que se despiertan dicen que les dan algo de comer o de beber (74%), o están con ellos hasta que se duermen (71 %).

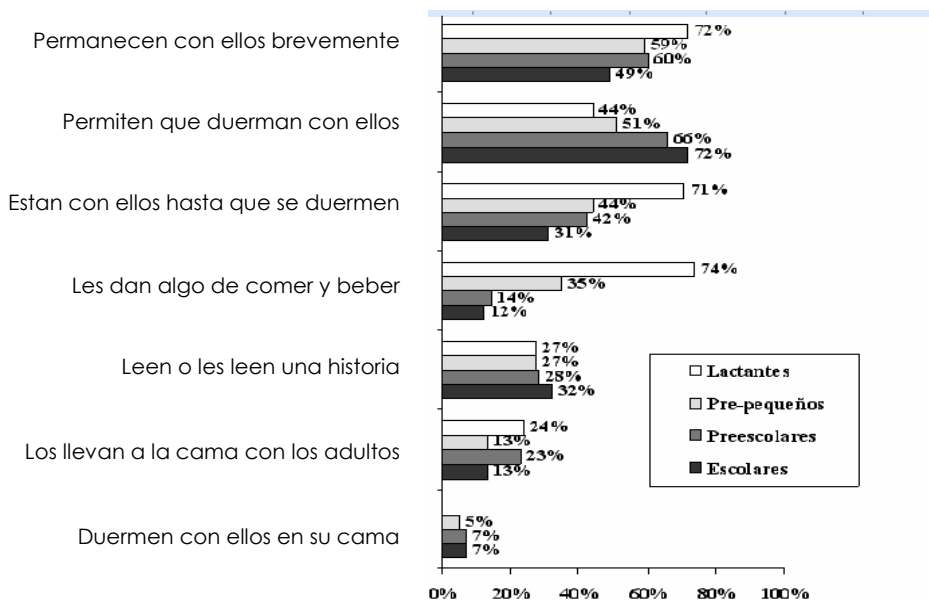


Figura 13- Actividades que hacen los padres siempre o habitualmente cuando los niños se despiertan durante la noche. Número de encuestados: 1) Lactantes: n = 146. 2) Preescolares pequeños: n = 111. 3) Preescolares: n = 137. 4) Escolares: n = 84

b) Los preescolares pequeños (12-35 meses) necesitan ayuda más frecuentemente que el resto (59% siempre o usualmente), permitiéndoles dormir por ellos mismos (51%) o estar con ellos hasta que se duermen (44%).

c) Los padres o cuidadores de los preescolares más frecuentemente les dejan dormir ellos mismos (66% siempre o habitualmente) que los referidos en el resto del informe (60%). Un (42%) permanece con ellos hasta que se han dormido.

d) Los escolares más a menudo les dejan dormirse a ellos mismos (72%), aunque en torno a la mitad de los padres o cuidadores informan que siempre o habitualmente que están con ellos (49%).

e) En todos los grupos de edades hay adultos que se llevan a los niños a su cama (13%-24%).

f) Una pequeña proporción de padres o cuidadores de los preescolares pequeños o escolares duermen con ellos en sus camas (5%-7%).

g) Cuando los niños despiertan durante la noche y necesitan ayuda, es la madre la que más frecuentemente permanece o está con el niño (89% de los lactantes, 85% de los preescolares pequeños, 71% preescolares y 79% de los niños en edad escolar).

3. Aspectos genéticos

Diversos trastornos del sueño y la vigilia que afecta al niño, han demostrado poseer determinadas características genéticas o hereditarias, como sucede en los ejemplos y referencias que describimos: a) La narcolepsia una alteración que suele iniciar su curso clínico en la adolescencia, muestra lazos hereditarios tanto con los trastornos del sueño excesivo (TSE) narcolépticos como no narcolépticos¹². b) El grado de heredabilidad de las apneas del sueño no está todavía claro, pero sí se han descrito determinadas causas de SAOS relacionados con factores hereditarios. c) El síndrome de piernas inquietas puede aparecer como un trastorno familiar concomitante con movimientos periódicos de las piernas relacionados con el sueño, se ha descrito una familia en la que el síndrome de piernas inquietas mostraba una transmisión autosómica dominante. e) *Cirignotta y cols*¹⁴ han descrito antecedentes familiares positivos para la enuresis nocturna en el 32.8% de los enuréticos nocturnos del estudio realizado en San Marino (*Lugaresi y cols* 1983) cifra significativamente superior a la carga familiar de no enurético. f) A su vez los sonámbulos presentaban el doble de antecedentes familiares

positivos, así como los que indicaban tener antecedentes familiares de pesadillas. Curiosamente los patrones encontrados para cada una de estas parasomnias eran específicos para cada una de ellas, sin que existiese relación cruzada entre las mismas¹⁴. g) *Abe y Shimakawa* ^{15, 16,17}, encontraron un número significativamente mayor de bruxismo nocturno entre los descendientes con esta alteración que en la población normal de referencia. De todas formas debe considerarse que en las familias que tienen un determinado trastorno del sueño podría existir un cierto sesgo a la hora de comunicar este mismo problema en la misma familia.

4. Definición del Sueño

Podríamos definir el sueño como un estado recurrente de inconsciencia del cual el sujeto puede ser despertado mediante estímulos internos o externos adecuados. Con esta definición podríamos, además diferenciar el sueño de otros estados patológicos de inconsciencia como el coma o la narcolepsia. Esta definición, aunque válida podría ser catalogada de simplista, por cuanto el sueño además se ve rodeado de una serie de circunstancias ambientales, actitud, postura, tono muscular y movimientos oculares que convierten a la definición antes propuesta como claramente insuficiente. Además, habitualmente encontramos cambios documentados del EEG asociados con el sueño sin que muchos individuos admitan haber dormido, y de forma inversa determinados individuos pueden dormir sin que se detecten modificaciones en el EEG. El sueño afecta de forma rítmica a todos los miembros del reino animal, y sin embargo, sus causas biológicas o sus ventajas fisiológicas continúan siendo un enigma. Tanto el sueño como la vigilia se encuentran ligados a la diversidad de exigencias ambientales a que se ven sometidos los individuos y las diferentes especies animales. De esta forma, los reptiles y determinadas especies de mamíferos duermen con el frío y despiertan progresivamente al llegar las estaciones más cálidas. Sin embargo, la tónica general en los mamíferos más próximos filogenéticamente al hombre consiste en ligar las horas de vigilia a las horas de luz y el sueño a las horas de oscuridad ^{18, 19,20}.

5. Fases del Sueño

Durante muchos años se le ha asignado al sueño una función restauradora tisular, se ha considerado así la fase de sueño con movimientos oculares rápidos como acompañante de la restauración metabólica de los tejidos sistémicos y del tejido cerebral ^{21,22}. Diversas teorías relacionan el sueño REM con las teorías del aprendizaje,

considerando que los mecanismos de consolidación de los conocimientos acontecen durante el sueño REM, fase durante la que el consumo cerebral de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral se incrementan y las neuronas del sistema cortical y reticular tienen una actividad intensa, lo que en definitiva hablaría en favor de un proceso funcional activo ²³.

Durante el período de recién nacido se observa una proporción mayor de sueño REM con respecto a la duración total del sueño, situación que se va invirtiendo progresivamente con la edad del sujeto y el desarrollo psicomotor del paciente²⁴. También se ha documentado un incremento del sueño REM días después de un período de estudio intenso o de estrés mental. De forma general, el sueño se caracteriza por dos hechos fisiológicos: a) En primer lugar el ritmo alfa del EEG se ve sustituido por patrones de bajo voltaje y b) En segundo lugar por la aparición de movimientos oculares rápidos en el electrooculograma ^{25,26}. El sueño de un sujeto sano se caracteriza por la alternancia de una progresiva desactivación del SNC de unos 90 minutos de duración seguidos de ciclos de unos 10-20 minutos en los que se produce una activación excesiva de las funciones autónomas y límbicas.

Durante la primera fase, habitualmente denominado sueño de ondas lentas (SWS), por su traducción en el EEG, asistimos a una disminución progresiva del tono muscular, temperatura corporal, frecuencia del pulso, tensión arterial y volúmenes respiratorios. La segunda fase, de sueño activado o REM, se caracteriza por una disociación entre el estado de inconsciencia y determinados aspectos de hiperactividad neurofisiológica, asistimos en esta fase a una activación del trazado electroencefalográfico que adopta patrones similares a los observados durante la vigilia, aparecen movimientos oculares conjugados rápidos, aumentan la frecuencia respiratoria y cardíaca, así como la temperatura corporal. De forma paradójica, durante esta fase ocurre disminución del tono muscular, lo que se traduce en una activación de la formación reticular bulbar inhibitoria, de igual forma que lo hacen los centros nerviosos facilitadores de ubicación más rostral. En base a los patrones EEG, EMG y movimiento oculares podemos diferenciar los siguientes estadios de sueño ^{27, 28,29}:

Estadio I. Caracterizado por EEG con bajo voltaje o frecuencias medias, movimientos oculares de giro y actividad tónica en el EMG.

Estadio II. Persiste bajo voltaje en EEG en el que se intercalan *husos del sueño*, consistentes en paroxismos de alta frecuencia y voltaje medio, y *complejos-K*

(ondas cortas). No hay movimientos oculares y existe actividad tónica en el EMG.

Estadio III. La distinción de este estadio y el estadio IV es arbitraria, algunas características fisiológicas de este estadio son idénticas al estadio IV. Este estadio es muy corto, dura sólo algunos minutos y puede ser considerado una fase de transición hacia el estadio IV.

Estadio IV. Se caracteriza por alto voltaje con ondas cortas en el EEG, ausencia de movimientos oculares y actividad tónica en el EMG.

Sueño REM: el primer episodio REM de la noche típicamente ocurre 70 a 100 minutos después del inicio del sueño, usualmente es breve, de menos de 10 minutos. Se caracteriza por actividad EEG de bajo voltaje con ondas theta, movimientos oculares rápidos y tono muscular considerablemente descendido en relación a los niveles del sueño NREM -tabla I-

Tabla I. Relación entre los distintos estadios del sueño y el EEG

Estadios	EEG (Frecuencia)	EEG (Amplitud)
Despierto	8-25 Hz	Lento
1	6-8 Hz	Lento
2	4-7 Hz	Medio
	"Sleep spindles" Ocasionales	
	"Complejos K" Ocasionales	
3	1-3 Hz	Alto
4	Menos de 2 Hz	Alto
REM	Más de 10 Hz	Lento

El sueño modifica sus patrones en el transcurso de la vida del sujeto, así el recién nacido duerme aproximadamente el 70% del día, siendo la mitad de ese tiempo ocupado por sueño REM. A partir de los 10 años de edad la duración del sueño REM va disminuyendo hasta ocupar la tercera parte del tiempo total de sueño. Periodos de actividad rítmica de reposo y movimientos se han identificado en fetos y en recién nacidos prematuros de 24 a 26 semanas de gestación, y a las 28-30 semanas de gestación pueden identificarse periodos de sueño activo con movimientos oculares rápidos. En el recién nacido pueden identificarse tres patrones de sueño: sueño activo (REM), sueño NREM y sueño indeterminado. Este último reúne criterios variables de sueño REM o NREM. El patrón alternante en el EEG habitual en los recién nacidos a término es inicialmente identificable a las 32-34 semanas de gestación; este patrón está totalmente desarrollado a las 37-38 semanas de edad gestacional y desaparece

gradualmente durante el primer mes de vida. Durante los primeros 3 meses de vida ocurren profundas modificaciones que conducen a patrones de sueño más maduros. De forma concomitante con el desarrollo del sueño NREM se van desarrollando las capacidades de atención del lactante y se logra una distribución diurna de los periodos de vigilia. A diferencia de lo que ocurre en el periodo neonatal, las modificaciones de los patrones del sueño durante el periodo preescolar son más progresivas. En el niño de 2-3 años de edad los ciclos NREM tienen una longitud aproximada de 60 minutos, que a los 4-5 años aumenta progresivamente desde 60 a 90 minutos, por lo que la proporción total de sueño REM se ve en consecuencia disminuida desde un 30 % del total del sueño a un 20-25 %. Típicamente los niños en edad preescolar tienen 7 ciclos NREM en cada periodo de sueño nocturno, acompañados característicamente de movimientos corporales especialmente intensos. Durante el periodo que va de los 5 a los 10 años el tiempo total de sueño es 2.5 horas mayor que el patrón de sueño del sujeto adulto, los movimientos corporales disminuyen en intensidad y el estadio IV decrece desde 2 horas de duración total en edades previas hasta aproximadamente 75-80 minutos. Durante la fase de sueño REM se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral en un 30-50%. Del mismo modo, la temperatura corporal que durante las fases de vigilia se relaciona con la actividad metabólica del sujeto, durante la fase de sueño de ondas lentas disminuye y aumenta notoriamente durante la fase de sueño REM ^{30, 31,32}.

En la -tabla II- y a modo de ejemplo recogemos algunas características del sueño en el recién nacido, en el adulto y en el anciano. Son llamativas las diferencias descritas en relación a la duración del sueño, el número de despertares nocturnos y la eficiencia del sueño.

Tabla II. Características del sueño a distintas edades.

	R.N.	Adulto	Anciano
Ritmo s/v	Polifásico	Polifásico	Polifásico
Duración (h)	17-18	7-8	6-7
Despertares	-	>	>>>
Eficiencia	100%	90%	75%
% fase 1	-	5	15
% fase 2	40	50	65
% delta	35	20	-
% REM	25	25	20

6. Fisiología del Sueño

El sueño se compone de varios estados fisiológicos altamente sincronizados que se alternan a intervalos regulares. El control del sueño y de los ciclos sueño-vigilia depende de un sistema muy complejo. Como criterio inicial se suele afirmar que en su regulación participa todo el encéfalo y se diferencian cuatro regiones fundamentales:

1) *El estado de vigilia y alerta* depende de la actividad del sistema activador reticular ascendente, que recibe un estímulo de retroalimentación con la corteza cerebral.

2) Para el *inicio del sueño* se precisa: a) un descenso en la actividad de las neuronas del sistema activador reticular ascendente diencefálico, b) aumento de actividad en el área preóptica del cerebro anterior; c) posiblemente la actividad del núcleo talámico anterior, y d) quizá la influencia cortical asociada a una conducta favorecedora del sueño.

3) El *sueño NREM* depende de la sincronización del neocórtex consecuencia de la actividad del núcleo del rafe situado en la línea media, y quizá del tálamo por las proyecciones tálamo-corticales difusa. Los núcleos del tálamo generan los husos del sueño.

4) El *sueño REM* es generado por el núcleo del cuerpo cerúleo. Las características propias de este estadio ocurren por las interconexiones con la zona tegmental gigantocelular, con parte del núcleo dorsal del rafe, cerebelo, núcleo vestibular y corteza. El sistema circadiano (circa = día) se encarga de adecuar el funcionamiento de nuestro organismo a las circunstancias ambientales, procurando así la mayor supervivencia posible. Se acepta que el centro regulador de todos los ritmos circadianos, nuestro *reloj endógeno*, se sitúa a nivel del núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El sistema vigilia-sueño es el primer ritmo biológico que se establece y el más importante ^{33, 34, 35, 36, 37,38} –figura 14-.

a cabo a través de su efecto sobre el ciclo de regulación de la temperatura. Sin duda estudios futuros arrojarán nueva luz sobre estos hechos. Como norma general, las alteraciones en el ritmo de secreción endógena de melatonina, los desórdenes del sueño y el ritmo de regulación de la temperatura corporal permanecen asociados, de forma que los trastornos del ciclo del sueño van a traducirse en alteraciones del ritmo de secreción de melatonina y en alteraciones del ciclo de temperatura corporal. Diversos trastornos convulsivos como el síndrome de Lennox-Gastaut presentan de forma característica concentraciones de melatonina disminuidas, alteraciones en el ritmo de secreción endógena de melatonina y alteraciones en la regulación del sueño. Experimentalmente la melatonina se ha mostrado como un inhibidor efectivo de la monoaminooxidasa (MAO), con efecto similar a los antidepresivos del grupo IMAO, induciendo además un incremento de la concentración de serotonina y norepinefrina; efecto que parece recíproco, puesto que los antidepresivos tricíclicos y los IMAO originan un aumento de la concentración de melatonina en los sujetos tratados. Desde diversos foros se ha postulado que las alteraciones del ritmo del sueño descritas en los trastornos depresivos se deben fundamentalmente a una disminución de las concentraciones de melatonina; de hecho, la liberación de melatonina desde la glándula pineal parece realizarse en pequeños pulsos coincidentes con la fase de sueño REM, y lesiones del núcleo supraquiasmático inducidas experimentalmente origina una disminución significativa del sueño REM. El efecto hipnótico de la melatonina fue reconocido inicialmente hace casi cuatro décadas. A diferencia de los hipnóticos clásicos como benzodiazepinas o barbitúricos, la melatonina induce sueño sin provocar modificaciones del EEG y sin apenas efectos secundarios. Diversos estudios han comunicado un efecto hipnótico de la melatonina comparable al obtenido por otros hipnóticos de uso clínico habitual, apreciándose que dosis altas de melatonina mantenidas durante varios días originan cambios en la arquitectura del sueño, como son un aumento en la latencia del sueño REM y en la duración del estadio 2. En general, la melatonina administrada exógenamente durante el periodo de sueño se ha demostrado útil en el tratamiento del insomnio relacionado con alteraciones cronobiológicas. Existen pocos estudios referentes al uso de la melatonina como hipnótico, aunque como norma general y en base a la documentación existente se puede concluir que dosis altas de melatonina (50 mg o más) administradas diariamente tienen un efecto favorecedor del sueño. Sin embargo, dosis bajas (1 mg) tienen un efecto hipnótico menos demostrable; según algunos autores dosis bajas y transitorias de melatonina son efectivas frente al insomnio producido por el fenómeno de jet-lag y dosis bajas pero mantenidas en el tiempo podrían ser efectivas en la regulación de las alteraciones del ciclo sueño-vigilia. ³⁸⁻⁴⁶

7. Particularidades del Sueño durante la infancia

Se puede considerar que el niño está dormido desde que cierra los ojos. En los prematuros de 30 semanas de gestación ya es posible distinguir dos fases de sueño, denominadas como sueño activo y sueño tranquilo. En primer lugar, al dormirse, aparece el sueño activo con movimientos oculares típicos y mioclonías faciales y de extremidades, con descenso del tono muscular y respiración irregular o pausas de apnea, y ocasional alteración del ritmo cardíaco. Unos 40 minutos después el neonato pasa a sueño tranquilo, con reposo completo como de sueño profundo y respiración regular. En neonatos de 33 semanas el 80% del sueño es activo, que va descendiendo su porcentaje conforme avanza la maduración. En el neonato a término los porcentajes de sueño activo y tranquilo están equilibrados, y en los meses posteriores el sueño REM sigue disminuyendo llegando a los 6 meses a suponer sólo un 30% del total. Los husos del sueño, brotes de ondas a 14 cps. de 1 segundo de duración, típicas del estadio II del sueño NREM, aparecen entre el segundo y tercer mes de vida. El estadio vital en que se consigue una regulación efectiva de los ciclos de sueño-vigilia está en relación con la mielinización efectiva de las fibras preópticas y una suficiente maduración del SNC. Clásicamente se ha supuesto que los recién nacidos prematuros tenían retraso en la adquisición del control del ritmo sueño-vigilia; sin embargo, estudios recientes han demostrado que no existen diferencias significativas entre recién nacidos a término y pretérmino en la regulación del ciclo sueño-vigilia cuando consideramos la edad postconcepcional corregida para la edad gestacional; en estos mismos estudios la periodicidad del ritmo sueño-vigilia se observó en el 50% de los recién nacidos pretérminos a las 11 semanas de edad postconcepcional, y en el 50% de los recién nacidos a término a las 5 semanas de edad postconcepcional.

Al inicio de la pubertad los niños están muy alerta todo el día, pero conforme avanza la adolescencia tienden a dormir menos –figura 15-. Disminuye el tiempo total de sueño, se retrasa el momento de irse a la cama y se incrementa la discrepancia el tiempo dedicado a dormir en los días de escuela y en los días de fin de semana. En el patrón de sueño de los adolescentes influyen un gran número de factores tanto biológicos (en la pubertad se retrasa la fase circadiana de sueño) como psicológicos; incluyendo a padres, compañeros, trabajo y escuela. El papel de los padres cambia en la adolescencia: en la preadolescencia fijan el horario de irse a la cama; en la adolescencia la hora de levantarse, en parte en la creencia de que necesitan dormir menos cuando existen evidencias biológicas de que precisan dormir igual o más. Los compañeros influyen en relación con los actos sociales y tiempo dedicado a la televisión, videojuegos e internet. Muchos adolescentes trabajan, y no principalmente

por necesidad familiar, sino para cubrir sus gastos personales. Cuando trabajan más de 20 horas a la semana se ha demostrado que se acuestan más tarde, duermen menos, están más somnolientos durante el día y duermen en clase. Dormirían más si pudiesen pero la hora del inicio de las clases marca el momento de levantarse. A las 7 de la mañana están somnolientos, con características similares a la narcolepsia. Durante la semana duermen entre 6-8 horas. Acumulan un déficit de sueño que no logran compensar por completo en el fin de semana. Los adolescentes de mayor edad y los adultos jóvenes pueden llegar a estar muy somnolientos todo el día; y a diferencia de los adultos, para recuperarse por completo tras una noche sin apenas dormir necesitan dos noches de sueño normal. Tras una noche aislada de sueño escaso se han demostrado déficits acusados en el rendimiento, que por otra parte están claramente relacionados con la aparición de episodios de sueño al realizar las tareas encomendadas (microsueños). No obstante, la mayoría de los adolescentes no son sensibles en grado significativo a la restricción del sueño. Los efectos se intensifican al cronificarse la restricción del sueño, con el resultado de un trastorno significativo del grado de vigilia, déficit de atención, incremento del tiempo de reacción, menor memoria divergente, ánimo bajo y mayor probabilidad de sufrir accidentes. El porcentaje de adolescentes afectados aumenta conforme se relaja el control de los padres sobre el horario de irse a la cama. El consumo de alcohol aún episódico (en los fines de semana) interfiere con los mecanismos normales de sueño. Son factores muy importantes que ayudan a explicar, por ejemplo, la alta incidencia de accidentes de tráfico en este grupo etario con el correlato de una elevada morbilidad.⁴⁷⁻⁵²

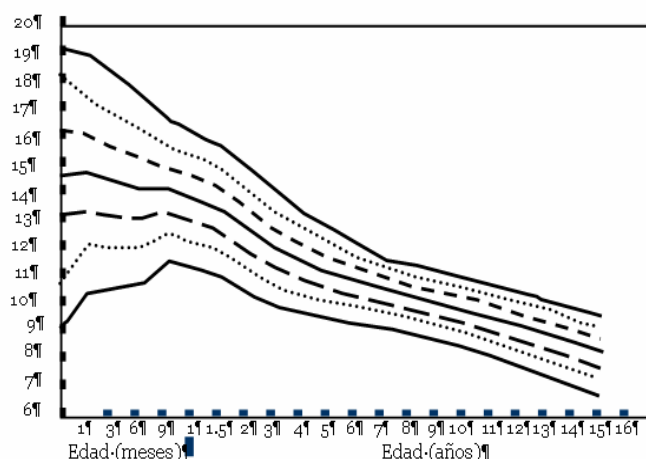


Figura 15- Duración total del sueño en horas. Se recogen en percentiles desde el primer mes de vida hasta los 16 años. (Pediatrics 2003.111:302-307)

8. Principios para la higiene del Sueño en la infancia

A modo de recomendaciones generales, aparece en la literatura una serie de recomendaciones que suelen ser útiles sobre todo en aquellos trastornos del sueño que están relacionados con malos hábitos o un problema ambiental. En concreto se recomienda que el dormitorio deba ser un lugar tranquilo y en oscuridad. Por la mañana debe establecerse de modo estricto y mantenido un momento e intervalo de tiempo para despertarse. Esto refuerza los ciclos circadianos. El momento de irse a la cama debe ser estrictamente respetado. El dormitorio debe mantenerse a una temperatura confortable. Una temperatura ambiental excesivamente cálida trastorna el sueño. El ruido ambiental debe mantenerse al mínimo nivel posible. El niño no debe irse a la cama con hambre. Sin embargo, el beber mucho líquido antes de irse a la cama y durante la noche trastorna el sueño. Los niños deben aprender a dormirse solos, sin intervención de los padres. Debe evitarse la actividad física vigorosa desde 1-2 horas antes de irse a la cama. El baño puede ser una actividad estimulante para algunos niños, y si tienen problemas a la hora de dormirse, la hora del baño debe trasladarse a cualquier otro momento del día. Los alimentos o bebidas que contienen metilxantinas (cafeína, teofilina) deben evitarse desde horas antes de irse a la cama. Alimentos comunes que contienen estos componentes son la mayoría de las colas, chocolate, café y té. Algunos medicamentos contienen alcohol o cafeína y pueden alterar el sueño. La siesta puede ser saludable para un desarrollo apropiado. Sin embargo, las siestas prolongadas o demasiado frecuentes deben evitarse.

9. Trastornos del Sueño en Pediatría

Como se ha descrito con anterioridad, una considerable proporción de niños de todas las edades, plantea dificultades a la hora de dormir, pero en la mayoría de los casos, el origen del trastorno está en el medio ambiente familiar y sólo en una pequeña proporción se debe considerar como un trastorno primario. Hasta el 25% de los lactantes entre 6 meses y 3 años presentan dificultades en el adormecimiento asociadas con despertares de noche, que pueden deberse a un manejo inadecuado por parte de los padres del momento en que se inicia el sueño o a una dificultad funcional en el periodo de transición de la vigilia al sueño. ⁵²⁻⁵⁸

Con la necesidad de estudiar el síndrome de la apnea obstructiva del sueño y otros problemas de pacientes epilépticos surgió una nueva disciplina médica conocida como Medicina del Sueño, que creció de forma exponencial en la década de los

años setenta, sobretodo en Estados Unidos, creándose a partir de estas iniciativas, la llamada "Asociación de Centros de Trastornos del Sueño" (ACTS), asociación que ha jugado un destacado papel en los últimos años, fundamentalmente en la definición y clasificación de los trastornos del sueño, así como en la elaboración de pautas dirigidas a protocolizar el estudio y tratamiento de estos pacientes. Esta asociación definió en su día la Medicina de los Trastornos del Sueño como: " Una especialidad clínica que se ocupa del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con quejas de sueño nocturno alterado, excesiva somnolencia diurna, u otros problemas relacionados con el sueño". A esta organización se debe entre otras aportaciones la "Clasificación de los Trastornos del Sueño y Despertar" publicada en 1979, que ha sido considerada como un instrumento clave en el progreso experimentado por esta especialidad en los últimos años.

La extensión de estas nuevas corrientes al ámbito de la Pediatría fue casi un acontecimiento paralelo, por las especiales características que tiene el sueño en el niño, recordemos en este sentido que durante el periodo de recién nacido el niño pasa el 50% de su tiempo total en sueño REM, porcentaje que ira disminuyendo conforme se avanza en edad. Por otra parte y conforme ha ido avanzando esta interesante disciplina se ha podido comprobar que algunos de los trastornos típicos aquí clasificados son más propios de edades tempranas; enuresis, sonambulismo, terrores nocturnos, etc. Junto a estas consideraciones de interés, probablemente, la descripción del síndrome de la muerte súbita del lactante que de alguna manera se relacionó con las apneas del sueño, fue el acontecimiento de mayor relevancia que permitió que se diera paso en 1985 por parte de Ferber al nacimiento de la Medicina de los Trastornos del Sueño en Pediatría ⁵⁹.

10. Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño

En 1985, bajo la dirección del profesor M. Tohrpy un grupo de expertos se encargó de realizar una reevaluación de la clasificación de los trastornos del sueño. Como informe de estas actividades se publicó en 1990 el Manual de Diagnóstico y Codificación de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (CITS). La confección de este Manual se fundamentó en diversos criterios destacándose como aspectos de mayor interés: 1) Su enfoque eminentemente fisiopatológico mas que clínico. 2) La incorporación de nuevos trastornos que afectan fundamentalmente al niño. 3) La realización de una profunda revisión de los criterios recogidos en las clasificaciones anteriores. 4) La necesidad de unificar criterios con fines de investigación, diagnósticos

y estadísticos, para ello se ha organizado este manual mediante una clave numérica, que adjudica un código a cada uno de los trastornos de sueño recogidos en el mismo. Por estas razones además, la nueva CITS se ha diseñado de tal manera que fuese compatible con la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Esta nueva clasificación de los trastornos del sueño ha sido consensuada y en ella han participado la Sociedad Americana de los Trastornos del Sueño (ASDA), la Sociedad Europea de los Trastornos del Sueño (ESRS), la Sociedad Japonesa de los Trastornos del Sueño y la Sociedad Latino-Americana del Sueño, la primera edición del manual de codificación y diagnóstico fue publicado en 1990.

La clasificación está organizada sobre una estructura compuesta por tres ejes:

A) En el primer eje están incluidos los diagnósticos primarios de la clasificación internacional, a su vez organizados en cuatro categorías: 1) Disomnias. Que incluyen los trastornos primarios del sueño que pueden cursar tanto con insomnio como con hipersomnia. Este tipo de trastornos a su vez se dividen en tres subgrupos a) Los trastornos intrínsecos del sueño. b) Los trastornos extrínsecos del sueño y c) Los trastornos del ritmo sueño-vigilia. 2) Parasomnias. Que incluyen los trastornos que aparecen durante las fases del sueño y que no son alteraciones propias de los estadios del sueño y de la vigilia 3) Trastornos del sueño secundarios a trastornos médicos o psiquiátricos. Comprende los trastornos o enfermedades más comúnmente asociados con las alteraciones del sueño y la vigilia, o aquellos con los que se plantea más a menudo el diagnóstico diferencial de los trastornos primarios del sueño. 4) Trastornos del sueño propuestos. En este último grupo se incluyen los trastornos del sueño descubiertos más recientemente y aquellos que necesitan nuevas investigaciones para poder confirmarlos como entidades independientes.

B) En el segundo eje, se incluye una lista codificada con los tests y procedimientos diagnósticos utilizados en la práctica de la medicina del sueño y aquellos que se recomienda efectuar a los pacientes que padecen trastornos del sueño, son un ejemplo de estas técnicas la polisomnografía continua o el test iterativo de latencias de adormecimiento.

C) En el último eje se incluyen una lista de trastornos médicos y psiquiátricos particularmente relevantes en el estudio de los trastornos del sueño, éstos se encuentran clasificados siguiendo la nomenclatura y códigos empleados en el ICD-9.

Cada uno de los trastornos descritos en el manual tiene adjudicado un número de código único. La descripción del trastorno consta de una serie de apartados estandarizados, que listaremos a continuación, que aseguran la coherencia del texto a través de los diferentes apartados. 1) Denominación recomendada actual del trastorno, sinónimos y palabras clave. Se incluyen términos y frases que han sido utilizados en el pasado para denominar este trastorno. 2) Características esenciales del trastorno. 3) Rasgos asociados. 4) Evolución clínica. 5) Factores predisponentes. 6) Prevalencia. 7) Edad de inicio. 8) Predominancia en ambos sexos. 9) Historia familiar, tipo de transmisión genética. 10) Patología si es conocida. 11) Complicaciones. 12) Características polisomnográficas. 13) Otros hallazgos de laboratorio. 14) Diagnóstico diferencial. 15) Criterios diagnósticos. 16) Criterios mínimos o esenciales. 17) Criterios de severidad. 18) Criterios de duración. 19) Bibliografía.

Con esta fundamentación inicialmente la clasificación se publicó de la manera que seguidamente detallamos:

10.1. Disomnias

Término que literalmente significa "mal dormir". Se incluyen en este grupo trastornos primarios del sueño que cursan con dificultades para iniciar o mantener el sueño y otros que cursan con somnolencia excesiva durante el día. En este tipo se incluyen tres subgrupos -tabla III-: A) Trastornos intrínsecos de sueño. B) Trastornos extrínsecos del sueño y C) Trastornos del ritmo sueño-vigilia. Siguiendo las recomendaciones de los organismos internacionales junto a cada trastorno se incluye la identificación numérica que se le ha adjudicado.

Tabla III. Clasificación de las disomnias incluidas en la CITS, con la clave numérica de identificación

A) Trastornos intrínsecos del sueño	
1. Insomnio psicofisiológico	307.42-0
2. Mala percepción del sueño	307.49-1
3. Insomnio idiopático	780.52-7
4. Narcolepsia	347
5. Hipersomnia recurrente	780.54.2
6. Hipersomnia idiopática	780.54-7
7. Hipersomnia postraumática	780.54-8
8. Síndrome de apneas obstructivas del sueño	780.54-3
9. Síndrome de apneas centrales del sueño	780.51-0
10. Síndrome de hipoventilación alveolar central	780.51-1
11. Movimientos periódicos de las extremidades	780.52-4
12. Síndrome de piernas inquietas	780.52-5
13. Trastorno intrínseco del sueño no especificado	780.52-9

B) Trastornos extrínsecos del sueño	
1. Higiene inadecuada del sueño	307.41-1
2. Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental	780.52-6
3. Insomnio de altitud	289.0
4. Trastorno del sueño ligado a una circunstancia particular.	307.41-0
5. Síndrome de sueño insuficiente	307.49-4
6. Trastorno del sueño ligado a horarios demasiado rígidos	307.42-4
7. Trastorno del adormecimiento ligado a una perturbación de la rutina al acostarse	307.42-5
8. Insomnio por alergia alimentaria	780.52-8
9. Síndrome de bulimia (o de potomanía) nocturna	780.52-0
10. Trastorno del sueño ligado a dependencia de hipnóticos	780.52-1
11. Trastorno del sueño ligado a dependencia de estimulantes	780.52-3
12. Trastorno del sueño ligado a dependencia de alcohol	780.54-6
13. Trastorno extrínseco del sueño no especificado	780.52-9

C) Trastornos del ritmo circadiano del sueño	
1. Síndrome de los vuelos transmeridianos	307.45-0
2. Trastornos del sueño en relación con el trabajo a turno	307.45-1
3. Patrón de vigilia-sueño irregular	307.45-3
4. Síndrome de la fase de sueño retrasada	780.55-0
5. Síndrome de la fase de sueño adelantada	780.55-1
6. Síndrome del ciclo nictameral mayor de 24 horas	780.55-2
7. Trastorno del ritmo circadiano de sueño no específico.	780.55-9

10.2. Parasomnias

Incluye este grupo una serie de trastornos que acontecen en el individuo mientras éste duerme. Suelen tener una clínica generalmente de carácter motor y son la expresión de una activación del sistema nervioso central. Son muy frecuentes en la infancia. Suele tratarse de afecciones benignas sin serio peligro para el paciente - tabla IV-. Teniendo en cuenta el estadio del sueño en el que se producen las parasomnias se han clasificado en cuatro grupos:

Tabla IV. Clasificación de las parasomnias

A) Trastornos del despertar	
1. Despertar confusional.	307.46-2
2. Sonambulismo	307.46.0
3. Terrores nocturnos	307.46-1
B) Trastornos de la transición vigilia-sueño	
1. Movimientos rítmicos del sueño	307.3
2. Sobresaltos del sueño	307.47-2
3. Somniloquia	307.47-3
4. Calambres nocturnos en los miembros inferiores	729.82
C) Parasomnias asociadas habitualmente al sueño paradójico o REM	
1. Pesadillas	307.47-0
2. Parálisis del sueño	780.56-2
3. Trastornos de las erecciones fisiológicas con el sueño	780.56-3
4. Erecciones dolorosas ligadas al sueño	780.56-4
5. Parada sinusal ligada al sueño paradójico	780.56-8
6. Trastorno del comportamiento durante el sueño paradójico.	780.59-0

D) Otras parasomnias	
1. Bruxismo del sueño	306.8
2. Enuresis del sueño	788.36-0
3. Síndrome de deglución anormal ligada al sueño	780.56-6
4. Distonía paroxística nocturna	780.59-1
5. Síndrome de la muerte súbita durante el sueño	780.59-3
6. Ronquido primario	786.09-1
7. Apnea del sueño en la infancia	770.80
8. Síndrome de hipoventilación central congénita	770.81
9. Síndrome de la muerte súbita del lactante	798.0
10. Mioclonías neonatales benignas del sueño	780.59-5
11. Otras parasomnias no especificadas	780.59-9

10.3. Trastornos del sueño asociados a enfermedades orgánicas o psiquiátricas

Se incluyen en este apartado una serie de alteraciones que necesariamente se asocian a otros problemas de carácter orgánico o psiquiátrico -tabla V-.

Tabla V. Clasificación de los trastornos del sueño asociados a enfermedades orgánicas o psiquiátricas.

A) Asociados a enfermedades psiquiátricas (290-319)	
1. Psicosis	290-299
2. Trastornos afectivos	296-301,311
3. Trastornos de ansiedad	300,308,309
4. Trastornos de pánico	300
5. Alcoholismo	303,305
B) Asociados a enfermedades neurológicas (320-389)	
1. Enfermedades degenerativas	330-337
2. Demencia	331
3. Enfermedad de Parkinson	332
4. Insomnio fatal familiar	337.9
5. Epilepsia ligada al sueño	345
6. Estado de mal eléctrico epiléptico ligado al sueño	345.8
7. Cefaleas nocturnas	346
C) Asociados a otras enfermedades	
1. Enfermedad del sueño	086
2. Isquemia cardiaca nocturna	411-414
3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	490-496
4. Asma nocturna	493
5. Reflujo gastroesofágico durante el sueño	530.81
6. Úlcera péptica	531-534
7. Síndrome de fibrositis	729.1

10.4. Trastornos del sueño propuestos

Tabla VI. Clasificación de los trastornos del sueño propuestos.

1. Dormidores cortos	307.49-0
2. Dormidores largos	307.49-2
3. Síndrome de subvigilancia	307.47-1
4. Mioclonus fragmentario	780.59-7
5. Hiperhidrosis durante el sueño	780.8
6. Trastornos del sueño asociado a la menstruación	780.54-3
7. Trastorno del sueño asociado al embarazo	780.59-6
8. Alucinaciones hipnagógicas terroríficas	307.47-4
9. Taquipnea neurogénica relacionada con el sueño	780.53-2
10. Laringoespasma relacionado con el sueño	780.59-4
11. Síndrome de ahogo durante el sueño	307.42-1

De esta clasificación vamos a comentar los aspectos más interesantes de los trastornos de mayor interés en la infancia:

11. Insomnio

Los posibles motivos de insomnio son múltiples y con frecuencia se entrelazan siendo difícil su distinción.

Insomnio conductual o psicofisiológico (370.42-0). El *trastorno de ajuste* es muy habitual en la infancia, con incapacidad para conciliar el sueño o despertar precoz. Va asociado a estrés agudo, emociones (fiestas de cumpleaños, viajes), ansiedad o cambio ambiental. Cesa con la situación estresante o por adaptación a la misma. En el *rechazo a irse a la cama* suelen asociarse trastornos conductuales durante el día o disfunciones familiares. El niño se niega a dormir cuando quieren los padres y piden algo de beber, que se les lea un cuento o hacen alguna exigencia para quedarse en la cama. Suele haber miedo a dormirse o síntomas leves de ansiedad, sólo nocturna. Cuando los padres imponen unas normas el inicio del sueño y su calidad es normal. El *trastorno de asociación en el inicio del sueño* es habitual entre los 6 meses y 3 años, con escasos problemas para caer dormidos pero con despertares frecuentes e incapacidad del niño para dormirse por sí solo. El paciente se duerme *enganchado* a un objeto, balanceado o en los brazos de los padres, y le llevan a la cama ya dormidos sin que hayan aprendido a dormirse por sus propios métodos. Un cuadro propio de lactantes y niños pequeños es la *excesiva ingesta nocturna de fluidos*, con despertares mucho más frecuentes, entre 3 y 8 veces a lo largo de la noche. El niño se duerme nada más cenar y en sus múltiples despertares la ingesta de líquido es el único modo, según los padres, de que se vuelva a dormir. Una *inadecuada higiene del sueño* es un trastorno propio del adolescente cuando tiene independencia. Junto a la dificultad para dormir, hay una irregularidad en los horarios de irse a la cama y despertar. En cambio, estos adolescentes duermen excesivamente algunos días de la semana, aunque siempre en un ambiente caótico alterado por la actividad habitual familiar e inadecuado. El *insomnio psicofisiológico* es un cuadro crónico con incapacidad para dormir en el ambiente habitual por la presencia de un cuadro ansioso o preocupación importante asociada a descenso del rendimiento diurno y a una acusada preocupación por no poder dormir. Es raro en niños pequeños y en el adolescente.⁶¹⁻⁶⁷

Insomnio por patología psiquiátrica. En las *psicosis infantiles (290-319)* es habitual el trastorno del sueño. El *autismo* y la *esquizofrenia infanto-juvenil* cursan con síntomas diurnos típicos, sueño fragmentado y ciclos sueño/vigilia desorganizados y poco eficientes que alternan con periodos de excesiva somnolencia. Las *alteraciones del estado anímico (300, 308, 309)* también provocan de modo secundario alteraciones del sueño. Un cuadro depresivo en adultos jóvenes se suele asociar a una dificultad para la conciliación, con despertar precoz e incapacidad de volverse a dormir. Con el correlato de somnolencia diurna y sensación de cansancio, con frecuentes siestas. A mayor alteración del sueño mayor trastorno diurno. El trastorno del sueño se resuelve con el tratamiento adecuado del cuadro primario. Un trastorno del sueño debido a *ansiedad* es poco frecuente, incluso en la adolescencia. Hay problemas en la conciliación y en el mantenimiento del sueño, con frecuentes pesadillas nocturnas que se añaden a la ansiedad y miedo diurno. El paciente o la familia suelen identificar la circunstancia estresante (divorcio o separación paterna, fallecimiento de un familiar, etc.). El trastorno de pánico ocurre típicamente en el adulto joven, con dificultad de conciliación, despertares frecuentes y profunda incapacidad para volverse a dormir. Al despertarse siente miedo intenso, por inminencia de un peligro vital o muerte, pánico y síntomas somáticos de hiperalerta, a veces con agorafobia. Hay que diferenciar este cuadro de los terrores nocturnos y de las pesadillas. El abuso de alcohol aparece en la adolescencia. Se asocia a una somnolencia inicial de horas de duración, con aumento de la vigilancia 2-3 horas después de iniciado el sueño: éste se hace fragmentado y no reparador. Hay un repunte de sueño REM y aparecen pesadillas. Con el típico correlato diurno de la ausencia de descanso nocturno. ⁶⁸⁻⁷³

Insomnio de causa ambiental (780.52-6). En la edad pediátrica hay mayor susceptibilidad a la alteración del sueño de *causa ambiental* (calor o frío excesivo, compartir cama o el llanto de un hermano pequeño). No hay una causa psicológica o emocional. Lógicamente aparecen los síntomas diurnos consistentes en somnolencia, déficit de atención, fatiga, poco rendimiento escolar y malestar. También tienen mayores problemas para conciliar y mantener el sueño los pacientes afectos de *alergia alimentaria* (ej: proteínas de la leche de vaca), cuadro propio de los dos primeros años de la vida. Asociado a agitación intensa y llanto, con otros síntomas como irritabilidad diurna, problemas respiratorios, lesiones cutáneas, cólico periumbilical. No hay ronquido nocturno ni pausas de apnea y sí afectación de otros órganos. Los síntomas se resuelven al eliminar el alérgeno. El tóxico ambiental que con mayor frecuencia altera el sueño es el *plomo*, incluso ante una exposición a bajas dosis pero repetida en el tiempo. Es más frecuente en lactantes y preescolares. Se alternan periodos de excitación (alteración del sueño e irritabilidad general) con otros de

depresión del SNC, signos de hipertensión endocraneal o encefalopatía. Con náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. Habrá que recurrir a exploraciones complementarias para hacer el diagnóstico diferencial con otros cuadros de insomnio. **74-78**

Insomnio por dependencia de drogas (780.54-6). En el adolescente o adulto joven se inicia la ingestión de *hipnóticos*, como inductores del sueño, pero no mejoran su calidad y tienen un efecto rebote al discontinuarlos, además del posible desarrollo de tolerancia. Si son hipnóticos de vida media larga ocurre una alteración diurna, la *borrachera* del día siguiente (somnolencia, letargia, malestar, problemas de concentración, escasa coordinación, etc.). Los estimulantes (derivados anfetamínicos) administrados ante un cuadro clínico de hiperactividad o alteración de la conducta pueden alterar el sueño cuando se administran por la tarde. Ocurre un gran retardo en el inicio del sueño, a veces lo suprimen y ocurre una extrema somnolencia posterior. Al suspenderlos aparece un insomnio debido a su abuso crónico previo. La alteración del sueño por dependencia del *alcohol*, suele iniciarse típicamente en la quinta década de la vida. Ante el insomnio crónico el sueño se inicia inducido por alcohol, efecto que para mantenerse precisa de la ingesta progresiva de mayores cantidades. Va unido a la ingesta de benzodiazepinas u otros hipnóticos, a los que también se desarrolla tolerancia. **79-81**

Insomnio de causa respiratoria

El *síndrome de apnea obstructiva* **(780.53-0)**, debido en niños a hipertrofia adenoidea y/o amigdalas, asocia despertares ocasionales o frecuentes, a ronquidos y breves pausas respiratorias, con hambre de aire. Suele asociarse a enuresis, somnolencia diurna y más frecuentemente en niños hiperactividad con problemas de atención escolar, agresividad, junto a cefalea matutina y sequedad bucal. Síntomas asociados son la respiración bucal, facies adenoidea, deglución dificultosa y mayor incidencia de otitis media. Está bien descrito la vía patogénica que puede llevar, en cuadros cronificados hasta un *cor pulmonale* con hipertensión y fracaso cardiocirculatorio.

El *síndrome de apnea central* **(780.51-0)**, puede ser asintomático o presentarse en el lactante como un conato aparente de muerte súbita. En niños mayorcitos puede haber despertares frecuentes con sensación de ahogo o simplemente los padres refieren pausas de apnea. Son síntomas más leves que en la apnea obstructiva. Pueden aparecer síntomas diurnos con problemas de concentración y aprendizaje. En la *hipoventilación central alveolar* tampoco hay problemas para la conciliación del sueño. La hipoventilación provoca desaturación de oxígeno y despertares hacia un sueño ligero o despertar completo. La hipoxia e hipercapnia, sin respuesta de los quimiorreceptores, es habitual en la infancia pero la clínica puede no aparecer hasta

la adolescencia. A veces se puede identificar la patología neurológica de tronco cerebral causante del trastorno.

En los problemas respiratorios obstructivos y asma nocturno (493), también son frecuentes los despertares nocturnos asociados a tos y agobio respiratorio con un exceso de moco espeso. Algunos fármacos, como las xantinas, pueden empeorar los problemas del sueño. En el asma los síntomas nocturnos pueden ser acusados aún en presencia de clínica diurna leve. A partir de las 72 horas de estancia a más de 4000 m de altura aparecen cefalea, fatiga y anorexia; posteriormente pausas de apnea que provocan despertares nocturnos.⁸²⁻⁹⁷

Insomnio por alteración del movimiento

El mioclonos del sueño es un trastorno benigno al que habitualmente no se concede importancia por parte del paciente. En casos severos se altera la conciliación del sueño. Puede ocurrir una contracción masiva aunque breve de las piernas, a veces también de brazos y cabeza, al inicio del sueño, que provoca el despertar y a veces una lesión traumática. Puede asociarse a la percepción consciente de caída o a una alucinación hipnagógica **(307.47-4)**

El síndrome de piernas inquietas (780.52-5), raro en niños, se caracteriza por sensaciones desagradables en las piernas como calambres, dolor, picazón, comezón de piernas. Ocurre al inicio del sueño, con incapacidad para conciliarlo. Habitualmente el episodio dura minutos pero puede ser muy prolongado. Las molestias se calman al mover las piernas, pero reaparecen en cuanto cesa el movimiento. El tratamiento en casos graves habitualmente se hace con dopaminérgicos.

El trastorno por movimientos periódicos de las extremidades (780.52-4) es raro en niños. Los calambres nocturnos ocurren en niños mayores, van asociados a dolor y se alivian con el masaje. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con los calambres de origen orgánico.

Un cuadro frecuente son los movimientos corporales rítmicos (307.3) como golpeo, rotación o balanceo de la cabeza, o del cuerpo. Ocurren en paroxismos, en cualquier etapa del sueño, incluso en la siesta y rara vez en vigilia. El trastorno se inicia en los dos primeros años de vida y se resuelve en la adolescencia. El niño afecto es normal y no tiene problemas neurológicos, psicológicos ni conductuales. En casos graves (lactatio capitis nocturna) puede ocurrir un daño físico.

El trastorno del sueño REM (307.47-0) (780.56-2) (780.59-0) ha sido descrito muy rara vez en niños. Ocurre tras aproximadamente 90 minutos de sueño, con un incremento paradójico del tono, un despertar brusco, con giro de los brazos, golpeteo, brincos en la cama. El paciente masculla de modo incoherente y a veces sale corriendo como si estuviera realizando la ensoñación. Ocurre típicamente en la vejez y se han descrito anomalías neurológicas asociadas.

La dístonia paroxística nocturna (780.59-1) se presenta como movimientos coreoatetósicos o balismos, con posturas distónicas habitualmente de las manos y ocurre antes, durante o al despertar del sueño. El episodio, nocturno, puede durar desde un minuto, pero repite con frecuencia, hasta más de una hora, con vocalizaciones y sin desorientación posterior. El paciente se vuelve a dormir con facilidad. Actualmente se ha demostrado su origen convulsivo. ⁹⁸⁻¹¹³

Insomnio por trastornos circadianos

El Jet Lag (307.45-0) es el trastorno experimentado tras un viaje transmeridiano. Aunque puede presentarse a cualquier edad, la intensidad de los síntomas depende del número de zonas horarias atravesadas y de la susceptibilidad individual. Es más pronunciado en los viajes hacia el Este, porque los ritmos biológicos deben hacer un adelanto de fase. Ocurre un trastorno de conciliación con dificultad para despertar y somnolencia y fatiga diurna. El periodo de adaptación a los ciclos vigilia/sueño de la nueva zona horaria dura 2-3 días. La adaptación de otros ritmos vitales puede durar hasta 2 semanas. Los padres que *trabajan por la noche* con frecuencia fuerzan el ciclo vital de sus hijos hacia horarios no habituales para estar mayor tiempo con ellos y ofrecerles los cuidados habituales. Este desplazamiento de horarios conlleva a veces somnolencia diurna, menor rendimiento o alteración conductual.

El trastorno por retraso de la fase de sueño (780.55-0) es común en la infancia. Resulta de la incompatibilidad entre el ritmo vigilia-sueño de un individuo con los horarios impuestos por la vida en sociedad. El inicio del sueño puede ocurrir varias horas después del momento elegido por los padres (2-3 horas de retraso con respecto a otros sujetos de la misma edad) y aproximadamente a la misma hora todos los días. Hasta ese momento el niño no quiere dormir, protesta y hace múltiples peticiones. Cuando se duerme el sueño es de calidad normal, sin despertares. Se asocia dificultad para levantarse con somnolencia matutina, y si el niño no tiene que ir al colegio se levanta muy tarde, y su periodo de máxima actividad y alerta tiene lugar al caer el día, la realización de las tareas escolares es mucho mejor por la tarde que por la mañana. Funcionan peor al inicio de la semana, y recuperan su ritmo habitual en el fin

de semana. Los síntomas tienden a la cronicidad. La corrección puede conseguirse tras varias semanas de acortamiento progresivo de la fase del sueño. Tiene una etiología multifactorial, aunque se promueve como causa más probable el desplazamiento de la fase del sueño en la misma dirección del ritmo del marcapasos endógeno. La situación clínica opuesta a la expuesta en el párrafo anterior, se la conoce como trastorno del sueño por *avance de fase*, es mucho menos frecuente. El niño se levanta muy pronto y en consecuencia se duerme nada más caer el día. Durante la noche el periodo de sueño es adecuado, en calidad y cantidad. Este patrón de sueño sólo es un problema en niños mayores y adolescentes con responsabilidades sociales al inicio de la noche. Manteniendo al niño en actividades gratificantes y estimulantes se consigue retrasar y regular la fase de sueño, sincronizando sus ciclos sueño/vigilia en momentos horarios más apropiados. En el paciente con un *ciclo de sueño distinto de 24 horas* el inicio del sueño se retrasa 1-2 horas cada día. Es un patrón similar a la ausencia de sincronización del ritmo con el fotoperiodo prevalente o ritmo *free-running*. De esta manera se alternan periodos con una gran incapacidad para dormir por la noche, con otros (cuando el ritmo endógeno del paciente coincide con el periodo habitual de sueño) en los que duerme con total normalidad. A veces se alternan periodos muy prolongados en vigilia con otros también largos en los que el paciente duerme. Es un patrón común en ciegos y, con menor incidencia, en el retraso mental y alteraciones psiquiátricas. Los pacientes con un patrón vigilia/sueño irregular, anárquico y desorganizado (sin patrón definido alguno) sufren tanto de insomnio como de somnolencia, o ambos. Con frecuencia los padres se quejan de que el paciente nunca duerme. El tiempo total de sueño es normal y su patrón recuerda al ultradiano propio de los lactantes pequeños (aunque mucho más breve y adecuado a la edad del paciente). Este cuadro se presenta con mayor frecuencia en los trastornos severos del desarrollo, y en consecuencia es anormal por caótico y desorganizado el resto de su actividad diaria.

114-122

Insomnio por alteraciones del sistema nervioso central

Las *crisis convulsivas* (345) son una causa importante de alteración del sueño en la infancia. Al dormir se activa la epileptogénesis. Las crisis que aparecen con mayor frecuencia durante el sueño son las crisis tónico-clónico generalizadas y las parciales tanto simples como complejas. El episodio provoca el despertar y movimientos estereotipados complejos, acompañados de confusión postictal. Durante la noche, la aparición de enuresis, hiperhidrosis, apnea o daño físico pueden ser signos de haber cursado una crisis convulsiva. Habrá que hacer el diagnóstico diferencial con el sonambulismo, bruxismo y terrores nocturnos. El insomnio familiar fatal no ha sido

descrito en niños. La dificultad inicial para dormir desemboca en meses en incapacidad total, con fallecimiento en unos dos años.

Bajo el epígrafe de cuadros degenerativos cerebrales (330-337) (disonía de torsión, ataxia hereditaria, tortícolis espástica, enfermedad de Huntington) se incluyen un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por: 1) Progresión lenta. 2) Conducta anómala. 3) Movimientos involuntarios y 4) Degeneración del sistema motor. La edad de aparición varía según el trastorno y cursa lógicamente, con síntomas degenerativos durante el día. El paciente sufre tanto insomnio como excesiva somnolencia. **123-133**

Insomnio sin alteración objetiva del sueño

La percepción errónea del estado de sueño (370.49-1) ocurre en cualquier edad, aunque su inicio común es en el adulto joven. Se quejan de no dormir nada o de que no concilian el sueño y de que es fragmentado. El relato es convincente y honesto. El estudio polisomnográfico es normal. Una forma severa de abuso infantil es el *síndrome de Munchausen por poderes*. La madre (habitualmente) provoca síntomas ficticios en el niño, que precisa pruebas invasivas múltiples y caras. A menudo se detecta una grave psicopatología materna, al ser descubierta es frecuente que reaccione de forma extraña. El insomnio (irreal o inducido por los padres que despiertan al niño) suele ser la primera queja. A veces también relatan convulsiones, incoordinación, somnolencia, apnea. Los síntomas ocurren sólo en presencia de la madre, que parece menos preocupada que el personal médico y conoce a la perfección los procedimientos diagnóstico-terapéuticos. El niño tiene buen aspecto, sin apariencia de enfermedad y los tratamientos repetidos resultan ineficaces.

El síndrome de ahogamiento durante el sueño raro en niños, suelen ocurrir episodios frecuentes y repetidos en la misma noche. Se notan incapaces para respirar y se despiertan rápidamente agitados y ansiosos. Sin distrés ni otra patología, asocian taquicardia. El cuadro se resuelve en cuanto se despiertan. **134-137**

Insomnio idiopático (780.52-7)

Se inicia en el periodo de lactante o preescolar. El cuadro clínico no admite dudas acerca de la existencia de insomnio, que es implacable, no cambiante en distintas situaciones emocionales o conductuales, y no responde a ningún tipo de tratamiento. No se asocia a otras patologías y sólo relatan escasos y leves síntomas diurnos (escasa motivación, pobre concentración, bajo nivel de alerta) se pueden apreciar ocasionalmente signos neurológicos poco llamativos (dificultad para la lectura, hiperactividad). No preocupa al paciente ni a la familia ya que es frecuente la historia

familiar de cuadros similares, aunque provoca en ocasiones el abuso de hipnóticos. No se asocia a otras patologías.

12. Hipersomnias

La frecuencia de una excesiva somnolencia en niños es desconocida. En adultos se estima que afecta a más del 4% de la población, y parece tener menor incidencia que el insomnio. Se debe considerar una somnolencia como excesiva si los signos (subjetivos u objetivos) interfieren con las funciones normales en vigilia, con las responsabilidades sociales o la calidad de vida. En cualquier caso es importante diferenciar la somnolencia de síntomas más inespecíficos como cansancio o fatiga excesiva. Una duración del sueño por encima de dos horas más de la media esperada para la edad se considera excesiva, y diagnóstica si el niño no puede mantenerse activo y alerta durante el día. Si se mantiene alerta estamos ante una persona con un elevado requerimiento de sueño. Las *hipersomnias* son un grupo amplio y heterogéneo de trastornos del sueño, de causa tanto funcional como orgánica. Entre sus síntomas se cuentan el dormir durante el día o tendencia excesiva al sueño, incluso *ataques de sueño* irresistibles aún en circunstancias ambientales inadecuadas, problemas para un despertar completo o simplemente dormir un número excesivo de horas. El cuadro puede ser muy leve con breves intervalos de escasa concentración, escasa motivación, fácil distracción, frustración y agresividad que pueden motivar un amplio abanico de problemas cognitivos y de rendimiento. Los trastornos se solapan y pueden presentarse como somnolencia excesiva, insomnio, o ambos. En los niños los síntomas por somnolencia excesiva son muy variables y mucho menos nítidos que los propios del insomnio, salvo en casos extremos. La presentación habitual ocurre con síntomas propios de otros trastornos o de problemas conductuales. A diferencia del insomnio, la somnolencia excesiva se debe con mayor frecuencia a una causa orgánica con significativa menor incidencia de factores conductuales y psicosociales. En la historia clínica habrá que recoger la hora habitual de dormir y la de despertar, cuánto tarda el dormirse, cuántas horas duerme, la presencia o no de interrupción del sueño, ronquidos o alteración conductual nocturna, y por último la conducta y grado de alerta durante el día. Además de una exploración física completa, entre las exploraciones complementarias suele ser necesario recurrir a un estudio polisomnográfico para comprobar el volumen y progresión de los estadios del sueño, presencia de desvelos, alteraciones del ritmo respiratorio y posibles anomalías electroencefalográficas. La realización de un test de latencia múltiple del sueño (MSLT), un test estandarizado en el que se pide al paciente que duerma en cama en una

habitación oscura y confortable) permite valorar de modo objetivo el grado de somnolencia y la presencia (casi siempre anormal) de episodios REM al inicio del sueño (SOREMP). Cuanto más prolongado es el tiempo necesario para conciliar el sueño mayor es el grado de vigilancia, y viceversa. Una latencia inferior a 5 minutos se asocia a descenso del rendimiento y periodos de sueño no deseado. Es útil aportar un diario de sueño realizado durante al menos 2 semanas y recoger una cuidadosa historia acerca de la ingestión de drogas o medicamentos. Para atestiguar la veracidad de este último punto es útil investigar la presencia de tóxicos en orina. ¹³⁸⁻¹⁴³

Hipersomnia asociada a apnea durante el sueño (780.53-0)

En los casos típicos la hipersomnia por apnea nocturna se presenta con ronquido intenso nocturno, enuresis, cefalea matutina, excesiva somnolencia diurna, cambios conductuales diurnos y cambio ponderal, que al cronificarse pueden desembocar en hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Como causas habituales en niños se citan la hipertrofia adenoidea y/o amigdalas. En su ausencia habrá que descartar anomalías neurológicas y malformaciones cervicales o de la mandíbula. La hipersomnia por apnea obstructiva es en niños menos frecuente que la narcolepsia. La apnea va asociada a desaturación de oxígeno y provoca una profunda alteración de la arquitectura del sueño con desaparición del sueño de ondas lentas y disminución del sueño REM. En adultos se consideran anormales si duran más de 10 segundos y se repiten al menos 5 veces cada hora. El tratamiento pasa por la corrección, cuando es posible, de la anomalía anatómica. Como remedio paliativo se emplea con éxito, también en niños, la presión continua sobre la vía aérea (CPAP nocturna), al nivel mínimo que permita eliminar la apnea y regular la arquitectura del sueño, por tanto, con control polisomnográfico de la eficacia del tratamiento.

Hipersomnia idiopática. (780.54-7). Este diagnóstico se establece en presencia de hipersomnia patológica con ausencia de las otras tres características de la narcolepsia (cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del sueño). Suele ser difícil la diferenciación entre ambos cuadros, que por otro lado comparten edad de inicio de síntomas, duración de por vida y tendencia heredofamiliar. Se han diferenciado tres subgrupos de pacientes: 1) Relacionado con cuadros infecciosos o parainfecciosos (virus de Epstein-Barr, mycoplasma, síndrome de Guillain-Barré). 2) En ausencia de patología pero con una fuerte historia familiar de hipersomnolencia y 3) Adolescentes con hipersomnolencia sin ningún otro dato asociado. El diagnóstico de hipersomnolencia idiopática se debe reservar para cuadros sin etiología aparente. La hipersomnia puede acompañar a una hidrocefalia comunicante o a un traumatismo craneoencefálico cerrado. Los accesos de sueño son de presentación menos brusca

que en la narcolepsia y pueden resistirse mejor. Sin embargo, el sueño es más duradero y no reparador, permaneciendo el paciente letárgico. El sueño nocturno está escasamente alterado o es normal, con mayor duración total del sueño, escasos desvelos, dificultad para despertar y *borrachera* matutina. El estudio polisomnográfico es casi normal, aunque el tiempo total de sueño es prolongado, con latencias de sueño muy breves y ausencia de SOREMPs (episodios de sueño REM al inicio del sueño). No hay un tratamiento específico ni eficaz dado el desconocimiento de la etiología. Se han ensayado estimulantes (terapia más habitual), antidepresivos tricíclicos, IMAO, clonidina, L-dopa, bromocriptina, amantadina y 5-hidroxitriptófano. Se ha descrito como un fármaco ineficaz la pemolina. Es necesaria una adecuada higiene del sueño y un manejo conductual para evitar exacerbaciones. ¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

Hipersomnias recurrentes (780.54-2)

Síndrome de Kleine-Levine. Es un trastorno poco habitual, algo más frecuente en varones, que se inicia en la adolescencia. Sus síntomas guías son la hipersomnia e hiperfagia compulsiva a veces de algunos alimentos en concreto, sin hambre patológica. El inicio, morfología y duración de las crisis es muy variable, con una duración media de 5-7 días y rango de hasta varias semanas, y recaídas con patrón irregular en los meses y años siguientes. Durante los episodios el paciente está cansado, duerme hasta 20 horas seguidas y aparece irritable y apático, a veces con alteraciones cognitivas, del estado de alerta, del habla y del humor. Las exploraciones complementarias son normales inter e intracrisis. Sólo el EEG muestra en las crisis muy discretas alteraciones, con inicio precoz de periodos de sueño REM y descenso del tiempo en sueño de ondas lentas. La proporción del sueño REM también está descendida y a veces interrumpida por actividad propia del estadio II (NREM) y por ritmos alpha. El tiempo de latencia al sueño objetiva una somnolencia importante. El primer episodio suele ser el más grave, cada recaída suele separarse cada vez más de la anterior y ser más breve. El paciente no suele recordar las crisis. La alteración patogénica debe residir en el hipotálamo, en base a: 1) La hiperfagia y los trastornos del sueño cuyo control reside a este nivel, 2) La mayor incidencia en adolescentes, 3) La visión de que por su carácter episódico y mayor afectación en varones, debe guardar analogía con las alteraciones conductuales asociadas a la menarquia en niñas, y d) Las alteraciones del EEG compatibles con un cuadro de origen hipotalámico. El diagnóstico se basa en una adecuada valoración neuropsiquiátrica. Sólo en casos atípicos es necesario descartar cuadros neurometabólicos y realizar un *screening* toxicológico. En la mayoría de los casos no es necesario tratamiento farmacológico, siendo suficiente aportar una adecuada información al paciente, padres y profesores. Cuando se altera el rendimiento escolar se han intentado

diferentes pautas de tratamiento sin excesiva eficacia. Las anfetaminas (D-anfetamina, 5-15 mg cada 3-4 horas, 2-3 dosis) reducen la frecuencia y gravedad de los ataques pero no se deben usar en profilaxis. El pronóstico es bueno, aunque es probable que el paciente pierda 1-2 cursos escolares. La repetición de los episodios aclara el diagnóstico. Previamente se suelen barajar múltiples cuadros psiquiátricos. ¹⁴⁷⁻
152

Hipersomnia relacionada con la menstruación. Es rara, pero más frecuente que el síndrome de Kleine-Levine. Suele aparecer en los dos primeros años de la menarquia. No hay hiperfagia ni comportamiento extraño. Los episodios de extrema somnolencia duran semanas y cesan con la menstruación. Desaparecen sobre los 30 años o con el embarazo. El tratamiento se hace con anovulatórios con pequeñas dosis de estrógenos que contrarrestarían la inducción del sueño por progesterona.

Ciclos largos de sueño. Estos pacientes duermen durante un periodo significativamente más prolongado que el estándar para su edad. No se quejan de ninguna sintomatología, salvo que por necesidades sociales precisen acortar su periodo de sueño, caso en el que aparecerán los síntomas típicos de la falta de sueño

13. Parasomnias

El término *parasomnias* se refiere a disfunciones motoras y autonómicas asociadas con el sueño o con algún estadio del sueño. Los mecanismos de los estados de sueño y vigilia son normales, pero predominantemente durante el sueño tiene lugar una actividad física no deseada. Todas ellas tienen en común la pérdida de algún subsistema nervioso durante el sueño y su dependencia de la edad, sexo y etapa del sueño. Como norma, ninguna de ellas produce alteraciones clínicas importantes o polisomnográficas y presentan resistencia al tratamiento con resolución espontánea. La mayoría de las parasomnias se relacionan con el sueño NREM. Las más frecuentes son, en este orden, *somniloquios*, *piernas inquietas* y *bruxismo*. Hasta un 78% de los niños de entre 3 y 13 años padecen al menos un tipo de parasomnia. La mitad de los niños experimentan *somniloquios* como mínimo una vez al año, y menos del 10% de ellos a diario. La incidencia de *bruxismo* (rechineo nocturno de dientes) es de un 15%. Uno o más episodios por año de terror nocturno lo sufren más del 6% de niños entre 6 y 12 años. Presentan enuresis (definida como el mojado involuntario nocturno de la cama de modo persistente por encima de los 5 años de edad, en un niño con un control adecuado durante el día) el 10% de los niños de 6 años, el 5% a los 10 años y el

3% a los 12. Hasta recientemente el *síndrome de piernas inquietas* se consideraba una parasomnia del adulto (y en consecuencia carecemos de criterios pediátricos para su diagnóstico) pero estudios recientes indican que el cuadro se inicia hasta en el 18% de casos antes de los 10 años de edad. El síntoma fundamental es la ausencia de descanso de las piernas (dolorimiento, pinchazos, hormigueo...) con los criterios añadidos de mejoría al mantenerlas en movimiento y empeoramiento en reposo y a la hora de dormir o por la noche. Los *movimientos estereotipados nocturnos o sacudidas corporales (body rocking)* son movimientos rítmicos de la musculatura axial en la fase de transición al sueño. Su incidencia es hasta de un 20% a los 6 años.

El *estado confusional del despertar* es habitual en el preescolar pequeño y su frecuencia desciende conforme se inicia la etapa escolar. El paciente despierta durante el sueño de ondas lentas (en el primer tercio del periodo de sueño) muy desorientado y confuso. Habla muy lento y farfulea, con desorientación temporoespacial, con respuestas a los padres lentas e incoherentes, con comportamiento muy extraño. Es raro que el paciente presente agresividad y que se lesione. El episodio se puede precipitar al despertar al paciente. No se le debe sujetar. Puede durar desde unos minutos a varias horas. En el despertar habitual no recuerda el episodio y su conducta es normal. Es preciso hacer el diagnóstico diferencial con las crisis parciales complejas. El trastorno se puede asociar a terrores nocturnos y sonambulismo.

Los *terrores nocturnos* también ocurren durante el sueño de ondas lentas (concretamente en las etapas 3 y 4 del sueño NREM). Hay un despertar parcial súbito, con llanto agudo y pánico, con acusada taquicardia, taquipnea, sudoración profusa, enrojecimiento y dilatación pupilar, con aumento del tono muscular. Se cae de la cama, salta, corre, etc. La confusión y desorientación son importantes y los intentos de los padres por calmar al niño empeoran los síntomas. Es habitual la enuresis. El episodio dura sólo unos minutos y el paciente recupera su sueño tranquilo y normal sin recordar el episodio.

Los *movimientos estereotipados nocturnos* ocurren en niños normales y pueden ser una forma de autoestimulación del sueño. Generalmente ocurren durante la transición de diferentes niveles de vigilia, característicamente en la transición hacia la fase inicial del sueño. Este tipo de movimientos rítmicos se acompañan de patrones sincrónicos de ondas delta en el trazado EEG. Entre las estereotipias habituales se incluyen los movimientos de balanceo del cuerpo sobre las extremidades *shutting* que suelen aparecer a partir del año de edad, o los movimientos de balanceo de la cabeza

jactatio capitis nocturna que suelen aparecer sobre los 9 meses de edad. Estos movimientos rítmicos disminuyen progresivamente de intensidad y habitualmente se han resuelto espontáneamente al inicio de la edad escolar. No obstante, recientemente se ha publicado que en un 17% de los casos los niños siguen realizando su actividad rítmica a la edad de 13 años. Las *mioclonías nocturnas* generalmente ocurren en la transición desde la vigilia al estadio I del sueño, se observan en el 50-70 % de los individuos normales y se consideran como un componente normal en la fase de inducción del sueño. La somniloquia se considera como una variante normal del proceso del sueño. Su incidencia real se desconoce pero esta parasomnia parece ser bastante común, siendo más frecuente durante los procesos estresantes como la fiebre. Las *pesadillas* ocurren en sueño REM, y por tanto aparecen con mayor frecuencia próximas al amanecer. La clínica es menos intensa que en los terrores, con menor descarga autonómica; el paciente no suele abandonar la cama y se calma con la ayuda de los padres, aunque por recordar su contenido desagradable tarda en volver a dormirse, posteriormente relata los episodios.

La *hiperhidrosis del sueño* es una diaforesis profusa que provoca el despertar por disconfor, a veces con diaforesis diurna. Su incidencia es mayor durante los cuadros febriles o en el caso disfunción autonómica (disautonomía familiar). También es de presentación común en la apnea obstructiva y ocasionalmente en trastornos orgánicos (convulsiones, hipertiroidismo, daño encefálico, diabetes insípida). ¹⁵³⁻¹⁷⁷

14. Exploración y diagnóstico de los problemas de sueño en la infancia

La detección de un problema de sueño en el niño debe poner en marcha los mecanismos necesarios para su tipificación según los criterios recogidos en la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño, para lo cual será necesario en cada caso obtener información mediante los siguientes procedimientos¹⁷⁸⁻¹⁸².

1) Historia clínica. Que debe ser minuciosa y dirigida, detallando los hábitos de sueño del niño y sus antecedentes personales y familiares. La presencia de los padres o hermanos (si duermen en la misma habitación) es fundamental. La historia se completa con una exploración física general: peso, talla, auscultación cardiopulmonar, temperatura, etc.

2) Confección de una agenda de sueño. Solicitando a los padres que durante algunas semanas rellenen de forma sistemática los horarios de vigilia y sueño (siestas incluidas) además de los horarios de las comidas.

3) Tests objetivos y subjetivos. La exploración del nivel de alerta o vigilancia diurna se efectúa mediante tests de rendimiento: destreza manual, también mediante potenciales evocados o con mediciones del diámetro pupilar (pupilometría). Subjetivamente la vigilancia se explora mediante cuestionarios sobre el estado del niño al despertar o a lo largo del día. Mención especial merece el "Test de las Latencias Múltiples del Adormecimiento" o MSLT. El test debe realizarse en el laboratorio de sueño después de una polisomnografía. Se dejan los electrodos instalados y al niño que se le ha despertado entre las siete y las ocho horas de la mañana se le vuelve a acostar durante veinte minutos consecutivos a las diez, doce, dos, cuatro y seis horas. Se apaga la luz de la habitación y se calcula el tiempo que tarda en dormirse. Al concluir el test se efectúa una media de los tiempos de adormecimiento. Con este procedimiento podemos confirmar o descartar el diagnóstico de somnolencia diurna excesiva o de una narcolepsia. **183-190**

4) Estudios polisomnográficos. En la clínica los estudios del sueño se realizan mediante la polisomnografía, que consiste en el registro simultáneo sobre papel continuo de diferentes parámetros fisiológicos; actividad eléctrica cerebral (EEG), movimientos oculares (EOG), Tono muscular (EMG), frecuencia cardíaca (ECG) y respiración. Dependiendo del tipo de trastorno que presente el niño sometido a estudio, se pueden monitorizar además otros parámetros como pueden ser: temperatura, tensión arterial, movimientos corporales, secreción hormonal, sudoración, etc. **191-193**

Cuando se realiza un estudio exhaustivo de la respiración durante el sueño, el lactante rescatado de un accidente apnéico grave, o en niños roncadores con excesivas somnolencias diurnas, interesa completar el registro habitual de la respiración mediante la monitorización de otros aspectos de la fisiología como pueden ser: 1) La medición del flujo aéreo nasal y bucal y el esfuerzo respiratorio toraco-abdominal. 2) La medida de la presión endo-esofágica que traduce fielmente la presión endo-torácica. 3) La medida de la saturación de oxígeno en sangre (oximetría). 4) En algunos casos el registro del ronquido que se obtiene colocando un pequeño micrófono en la cara anterior del cuello.

Cuando se duerme en el laboratorio con electrodos pegados al cuero cabelludo y otras partes del cuerpo, el niño puede sentirse incómodo y su sueño puede ser diferente tanto cuali como cuantitativamente del de una noche en su

ambiente habitual. Esta alteración se la conoce como "Efecto de la primera noche" y los datos obtenidos con este registro no deben valorarse. En noches sucesivas el niño se adaptará a las condiciones del laboratorio y podrá ser evaluada adecuadamente. Las modernas técnicas de registro ambulatorio (Holter), complementan en muchos casos el estudio polisomnográfico del laboratorio.

Las técnicas polisomnográficas se han estandarizado en todos los centros de estudio de los trastornos del sueño en Europa y en Estados Unidos, considerándose en la actualidad como la prueba diagnóstica concluyente en diversas patologías del sueño, pero la exploración debe limitarse a trastornos y pacientes que estén específicamente indicados. La habitación del laboratorio debe estar convenientemente insonorizada y la temperatura y humedad bien regulada, la instalación se completa con un circuito cerrado de televisión (cámara, video y monitor de televisión) para apreciar minuciosamente el comportamiento del niño durante la noche. Los registros poligráficos del sueño los realizan profesionales adiestrados y la interpretación de los mismos compete a médicos especialistas en trastornos del sueño.

193-201

Las indicaciones originales para realizar un estudio polisomnográfico son: 1) Excesiva somnolencia diurna independientemente de que pueda ser debida a narcolepsia o hipersomnia idiopática, 2) Alteración del patrón respiratorio durante el sueño, 3) Actividad motora violenta relacionada con el sueño y 4) Trastorno por movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño. Para el diagnóstico de la hipersomnolencia diurna excesiva puede ser necesario un test de latencia múltiple del sueño (MSLT).

Como ya hemos mencionado al hablar de la neurobiología del sueño, durante las primeras semanas de vida existen tres tipos de sueño:

1) Sueño tranquilo (NREM), caracterizado por un EEG de baja frecuencia y alto voltaje, por una respiración regular, por una ausencia de movimientos oculares rápidos, por una actividad tónica en el EMG submentoniano y por una ausencia de movimientos corporales, exceptuando algunos sobresaltos. Existe una variante del EEG en el sueño tranquilo, descrita por *Dreyfus-Brisac y cols*, que se conoce con el nombre de "Tracé alternant".

2) Sueño agitado (REM) caracterizado por un EEG de alta frecuencia y escaso voltaje, por una respiración irregular, por movimientos oculares rápidos, por una hipotonía muscular y por la presencia de movimientos corporales tanto finos (mioclonías hípnicas) como groseros.

3) Sueño Indeterminado o "Indeterminate Sleep" según el *Manual de Anders y cols*, que se caracteriza por la ausencia de algunos de los criterios ya mencionados, para catalogarlo como tranquilo o agitado.

El comportamiento del niño, anotado sistemáticamente por el técnico en cada época del registro (cada 30 segundos) a lo largo de la noche constituye un parámetro fundamental a la hora de interpretar un registro en las primeras semanas de vida. La observación directa o mediante circuito cerrado de televisión permite identificar además ciertas anomalías: ronquidos, posición cefálica anómala, llanto o quejidos poco habituales, regurgitación, sudoración excesiva, etc.

Con la aparición de los primeros husos de sueño (spindles) hacia la octava semana de vida aproximadamente se configuran dos tipos diferentes de sueño NREM, que nosotros distinguimos en Fase 1 + 2 y Fase 3 + 4, además de la fase REM.

A partir del sexto mes de vida utilizamos criterios de análisis visual que se emplean para los adolescentes y adultos con ligeras modificaciones a los establecidos por *Rechtschaffen y Kales* (1968).

El análisis paramétrico u objetivo del sueño debe completarse con su representación gráfica o hipnograma. ²⁰²⁻²⁰⁵

5) Registros actimétricos. La actimetría es una técnica que consiste en el registro de los movimientos, se ha visto favorecida por el avance tecnológico de los últimos años, especialmente en los aspectos de miniaturización, que permite al sujeto moverse sin restricciones, y practicar todo tipo de actividades incluso las deportivas.

Los sistemas actualmente en el mercado registran, procesan y almacenan los movimientos en las tres direcciones del espacio, durante periodos prolongados, días o semanas, según la duración de la época de análisis.

Los actímetros llevan incorporado un reloj de tiempo que permite identificar el momento correspondiente a un determinado nivel de actividad. También incorpora un marcador de acontecimientos, consistente en un pulsador que el sujeto o los acompañantes presionan cuando se presentan manifestaciones clínicas; como somnolencias, apneas, etc., y cuando cambia de actividades, siendo el ejemplo más típico cuando apaga la luz para dormir, y que sirve para evaluar la latencia del sueño, que es el tiempo transcurrido desde el momento de la señal marcadora de apagar la luz, y la aparición del primer periodo de ausencia de actividad superior a diez minutos.

Los últimos modelos de actímetros incorporan otros procedimientos complementarios de registro, como un sistema fotométrico, que cuantifica la cantidad de luz existente, o un sistema termométrico, que permite estudiar las fluctuaciones de la temperatura, y su correlación con la actividad, siendo un parámetro especialmente útil para los estudios cronobiológicos. Los actímetros se conectan mediante un "interface" adecuada a un ordenador, que con los oportunos programas de tratamiento de la señal, permiten la visualización del registro, su análisis, y su reproducción por impresora. La principal aplicación de la actimetría es el estudio de los trastornos de la vigilia y el sueño, ya que los ciclos reposo-actividad están estrechamente relacionados con el sueño-vigilia. La actual tendencia es emplear la actimetría para la detección mediante pruebas de "screening" de trastornos del sueño en muestras numerosas de la población, completándose los estudios en los casos en los que se encuentran anomalías mediante estudios polisomnográficos o de otro tipo. Una segunda aplicación, es para el estudio evolutivo de casos ya etiquetados mediante polisomnografía, o en la evaluación de la respuesta a determinadas terapéuticas. ²⁰⁶⁻²¹²

6) Registros electroencefalográficos por sistema Holter. Los sistemas Holter consisten en un sistema de preamplificadores, que registran la actividad procedente de una serie de electrodos fijados con colodión al cuero cabelludo y la graban en un magnetófono tipo casete, llevando acoplado un marcador de acontecimientos, que el sujeto, o los que le rodean accionan cuando se produce el fenómeno a estudiar, lo que permite establecer una correlación electro clínica. Estos sistemas pueden registrar la actividad correspondiente a 24 horas, y permiten al sujeto realizar sus actividades habituales con la ventaja suplementaria de que dada la pequeñez de los electrodos, estos pueden ser disimulados bajo el pelo u ocultos por un gorro, lo que evita que el paciente sea objeto de la curiosidad de los que le rodean, lo que alteraría las condiciones de la prueba.

En la actualidad la más importante aplicación del sistema Holter EEG, en el campo que nos ocupa de los estudios de sueño, es el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas sómnicas o nocturnas, con los trastornos del sueño descritos como parasomnias, y que incluyen: sonambulismo, somniloquias, terrores y pesadillas nocturnas, mioclonías hípnicas, etc. La epilepsia nocturna, con manifestaciones restringidas al sueño, es relativamente frecuente en la infancia, y muchas veces el diagnóstico diferencial con los trastornos del sueño de tipo parasómnicos no es fácil, basándose exclusivamente en la descripción del cuadro que hacen unos padres o hermanos angustiados por los acontecimientos. En estos casos el Holter EEG es una

magnífica ayuda, porque la semiología electroencefalográfica de las crisis epilépticas es totalmente diferente a la del trastorno a investigar en el caso de la epilepsias pueden registrar anomalías electroencefalográficas de carácter intercrítico, que pueden conducir al diagnóstico.

Posiblemente en un futuro inmediato, sistemas de Holter más complejos, algunos de ellos ya presentes en el mercado que incluyen registros de otros parámetros distintos al EEG, como pueden ser EMG, movimientos oculares, ECG, respiración, saturación de oxígeno, etc., permitirán la realización de los estudios polisomnográficos en el propio domicilio del paciente, con las consiguientes ventajas económicas y la evitación del llamado efecto del laboratorio, que hace que el sujeto extrañe la cama y la situación de la exploración y que su sueño no sea igual al que tiene en su domicilio. **213-217**

7) Registro de parámetros respiratorios. Dadas las dificultades para la realización de estudios polisomnográficos en el laboratorio, que indudablemente es el medio ideal, se han diseñado otros equipos de registros más sencillos, orientados al diagnóstico de patologías específicas. Este es el caso de los diversos sistemas de registro de parámetros respiratorios, aunque también registran otros parámetros como pueden ser el ronquido, ECG, la posición corporal e incluso incorporan en algunos casos algún canal para registro del encefalograma, y el electrooculograma

La importancia de estos sistemas es además de su menor coste, la facilidad para su aplicación, que puede hacerse en el propio domicilio del paciente o en otros casos colocarle el equipo en el laboratorio y enviarle a dormir a su casa. Los datos son almacenados en memorias de estado sólido, o en bandas magnéticas, y se recuperan mediante una "interface" conectada a un ordenador con programas adecuados para el tratamiento de este tipo de señales.

Su aplicación preferente es en el estudio de las apneas obstructivas del sueño, bien como método de detección de esta patología en sujetos sospechosos de padecerla por la presencia de conjunción de factores de riesgo: ronquido, obesidad, dificultades respiratorias, hipertensión, somnolencia diurna, etc., debiendo confirmarse el diagnóstico con la polisomnografía. Un segundo campo de aplicación sería el del control evolutivo de sujetos ya diagnosticados mediante polisomnografía, y la evaluación de la respuesta terapéutica. **218-222**

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS



Justificación y objetivos

Tras la exposición realizada en la parte anterior de este proyecto, creemos que en gran medida se han recogido argumentos que justifican el trabajo que presentamos. De todas formas vamos a insistir en algunos aspectos concretos para explicar mejor los objetivos que finalmente se proponen.

Ha sido suficientemente descrito el importante papel que en la actualidad se le atribuye a los trastornos del sueño en la infancia, sobretodo si atendemos a la elevada frecuencia con la que se presentan algunos de ellos, en segundo lugar el espectacular avance que ha experimentado el conocimiento y atención de esta importante problemática clínica y por supuesto la incorporación de la polisomnografía, la clasificación de los trastornos y las propuestas concretas de tipo terapéutica que en algunas de sus formas se prescriben.

Con respecto a la melatonina y en relación a los conocimientos que actualmente se poseen, se puede afirmar que:

a) Se trata de una molécula que ha experimentado importantes cambios en la evolución filogenética pasando de ser una estructura química que en conexión con la glándula pineal permitía controlar las oscilaciones térmicas ambientales, hasta nuestros días en que se admite su gran protagonismo en la esfera neuroendocrinológica. Con el paso del tiempo la melatonina ha pasado a ocupar un lugar relevante en toda la escala de los seres vivos: 1) Está presente en toda la naturaleza viva (animales y plantas), de tal manera que su presencia ha sido detectada incluso en dinoflagelados del primario. 2) Su estructura es la misma, sin la más mínima modificación, pocas moléculas poseen esta cualidad. Estructura que no se ha modificado en ningún sentido, ni en el tiempo, ni en el organismo en el que se ha descrito. 3) En el ser humano curiosamente la localización de la glándula pineal se encuentra ubicada en el lugar de máxima protección, circunstancia que en opinión de expertos antropólogos y evolucionistas no puede ser gratuita.

b) Se trata de una secreción hormonal, cuya máxima producción y en consecuencia su mayor importancia se centra precisamente en la edad pediátrica, finalizada la etapa puberal su secreción empieza un descenso paulatino y progresivo hasta los últimos años de la vida. En consecuencia la edad infantil es un momento idóneo para estudiar aspectos de su fisiología y fisiopatología.

c) Entre las diversas funciones que hasta el momento se le ha atribuido, es especialmente importante su capacidad para inducir el sueño, particularidad que ha sido suficientemente documentada en personas mayores y escasamente en la edad pediátrica.

Argumentos que fueron la base para plantearse los objetivos del presente proyecto, los cuales podrían definirse bajo los siguientes términos:

A) Definir los patrones de sueño-vigilia en dos grupos seleccionados de escolares y adolescentes: a) Un primer grupo con alteraciones del sueño. b) Un segundo grupo de similares características sin problemas de sueño.

B) Establecer la relación de ese ritmo de descanso/actividad con la excreción de 6-Sulfatoxi-Melatonina en orina de 24 horas, así como su posible modificación en función del ritmo circadiano ajustado a los periodos de luz-oscuridad.

C) En determinados casos en los que se demuestre que el trastorno del sueño de alguna manera está relacionado con una escasa producción de aMT, o bien se relacione con una alteración del ritmo de secreción (ausencia de ritmo circadiano, desplazamiento de la acrofase, etc.) realizar un ensayo terapéutico con melatonina con la finalidad de comprobar en estos casos su posible utilidad terapéutica.

D) Finalmente y tras disponer de una experiencia interesante con el uso de melatonina en determinados problemas de tipo convulsivo, seleccionar un grupo de pacientes en edad pediátrica con epilepsias graves (Síndrome de West, Síndrome de Lennox, Epilepsia mioclónica progresiva, etc.), que presentan además serios problemas de sueño, con la finalidad de valorar el efecto terapéutico de la melatonina en su problemática clínica.

DISEÑO DEL TRABAJO Y TIPO DE ESTUDIO



Diseño del trabajo y tipo de estudio

De acuerdo a los criterios metodológicos habitualmente propuestos para el diseño de trabajos de investigación y con la finalidad de especificar todo el proceso que seguimos, nuestro proyecto fue clasificado de la siguiente manera:

Primer criterio. Dependiendo de la participación del investigador en el fenómeno que interesa investigar un estudio puede ser:

a) Observacional. En el que el investigador describe o mide tal y como se presenta en la naturaleza el fenómeno que desea investigar sin modificar voluntariamente ninguna de las variables que intervienen en él.

b) Experimental. En el que el investigador modifica a voluntad una o más de las variables que intervienen en el fenómeno que pretende investigar.

Segundo criterio. Dependiendo del número de veces que se obtiene información de los mismos individuos, su estudio puede ser:

a) Transversal. Cuando las variables de interés se miden en una sola ocasión en los mismos individuos, en este caso no se estudia la evolución del fenómeno.

b) Longitudinal. En el que las variables de interés se miden en varias ocasiones en los mismos individuos siguiendo de esta manera la evolución del fenómeno que interesa investigar.

Tercer criterio. Consiste en definir el periodo temporal en que será captada la información relevante del proyecto, según este criterio el estudio podrá ser:

a) Retrospectivo. Cuando la información que se quiere obtener fue captada en el pasado, con fines ajenos a la investigación que se propone y la información necesaria para realizar su estudio será obtenida de esos documentos.

b) Retrospectivo con seguimiento. En este caso, parte de la información fue captada en el pasado con fines ajenos a la investigación que se propone y parte será captada en el futuro, conforme a los objetivos del proyecto.

c) Prospectivo. Si la información pertinente al estudio es captada en el futuro siguiendo los objetivos del proyecto.

Cuarto criterio. Dependiendo del propósito del estudio éste puede ser:

a) Descriptivo. En este caso se describe el curso natural de los fenómenos en un grupo de individuos. Estos estudios no están orientados a contrastar una hipótesis central y en general se estudia una sola población. Los estudios descriptivos pueden

ser de dos tipos, **descriptivos simples**, cuando se estudia una sola población, e **inferencial**, cuando se estima un parámetro de la población a partir de una muestra.

b) Comparativo. En este tipo se comparan dos o más poblaciones con el fin de contrastar una o más hipótesis centrales, dentro de los estudios comparativos se distinguen dos tipos: **1) Estudios de causa a efecto**, en estos casos se investigan dos o más grupos de unidades de estudio, desde el momento en que se exponen al evento considerado como factor causal, y se sigue su evolución en el tiempo para evaluar si se produce el efecto y en qué proporción lo hace en cada grupo. **2) De efecto a causa**, en estos casos se investigan dos o más grupos de unidades de estudio en las que se presenta el evento considerado como efecto y se sigue su evolución en el pasado para buscar la proporción de individuos expuestos al posible factor causal.

En consecuencia nuestro trabajo de investigación analizado en su conjunto se trata de un estudio abierto caso-control con las siguientes características:

Primer criterio. a) Observacional, cuando se contempla el primer objetivo, ya que no se pretende nada más que analizar una variable fundamental sin influir en su comportamiento. b) Experimental, puesto que en los objetivos segundo y tercero se modifican algunas variables mediante la administración de melatonina.

Segundo criterio. a) Se trata de un estudio transversal en algunos de sus aspectos, sobre todo en relación a la mayoría de los pacientes que sólo sirven para cumplir el primer y segundo objetivos. b) Con relación a ciertas variables, medición del ritmo circadiano de melatonina y comprobación del efecto del tratamiento con aMT sobre el ritmo sueño-vigilia, es un trabajo de tipo longitudinal.

Tercer criterio. En este sentido es un trabajo exclusivamente prospectivo, ya que toda la información que se obtiene procede de los planteamientos que a priori se establecen en los objetivos del proyecto.

Cuarto criterio. a) Por una parte y de acuerdo al propósito del estudio, se trata de un trabajo de tipo descriptivo simple inicialmente, cuando se intenta dar cumplimiento a los dos primeros objetivos, pero la globalidad del proyecto y los objetivos futuros son de tipo inferencial (aunque no forma parte del trabajo que presentamos, ya se está trabajando mediante la aplicación de "encuestas validadas" aplicadas a los padres o tutores de los niños granadinos, a partir de algunos estadígrafos obtenidos en la presente muestra, en un objetivo de tipo inferencial, consistente en conocer la

prevalencia de los Trastornos del Sueño en la Infancia en nuestro medio). b) Es evidente que se trata de un estudio comparativo en muchas de sus facetas.

En definitiva con esta fundamentación teórica y la experiencia de nuestro Grupo de Investigación en temas relacionados con determinados problemas neuroendocrinológicos del niño y el papel desempeñado por la melatonina, elaboramos un plan de trabajo que se describe a continuación.

En las -figura 16- y -figura 17- representamos de una forma gráfica los aspectos más relevantes del trabajo de investigación, en las que se pueden diferenciar las siguientes etapas:

- 1) En una primera, se estudian mediante los elementos de la historia clínica, exploración física, actimetría y perfil secretor de 6-S-aMT en la muestra seleccionada -figura 16-.

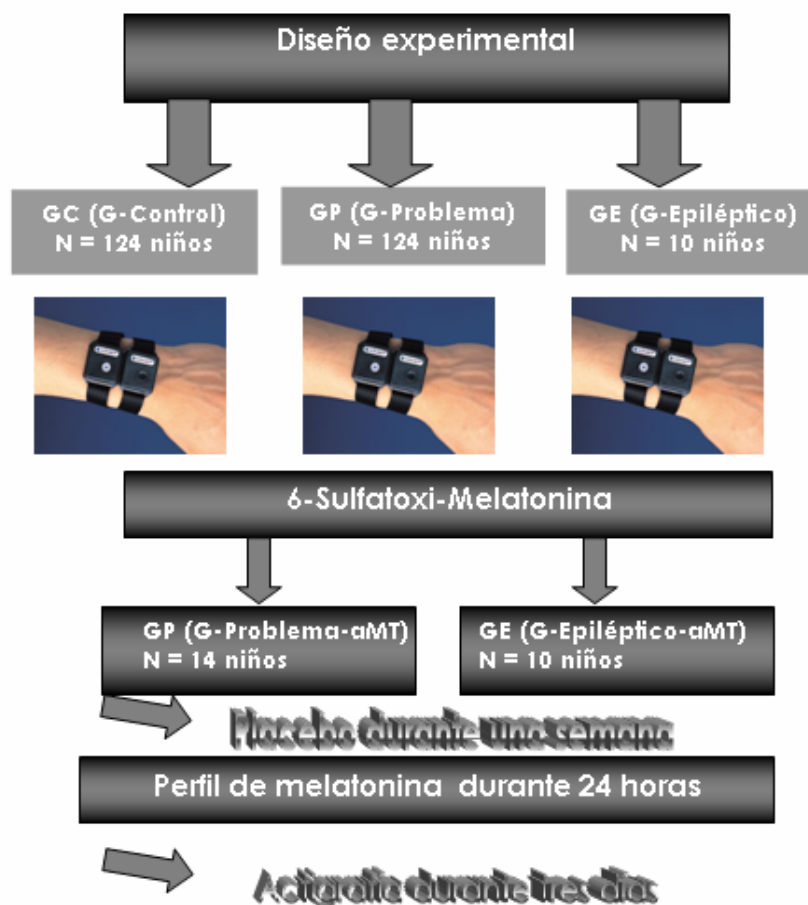


Figura 16- Diseño experimental en sus dos primeras etapas

2) En una segunda etapa, ya con una submuestra de la etapa anterior (ver texto), se administró un placebo durante una semana y posterior medición de las tasas plasmáticas de melatonina durante 24 horas y parámetros actigráficos tras un periodo de tres días -figura 16-.

3) Finalmente en la tercera etapa, después de administrar melatonina durante tres meses, se realizan nuevas valoraciones de aMT, 6-Sulfatoxi-aMT y actigrafía -figura 17-.



Figura 17- Diseño experimental en su etapa final

MATERIAL



Material

Ámbito del estudio. Pacientes remitidos a las consultas de Neurología infantil y Pediatría general del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, desde los distintos centros de atención primaria de Granada, en consecuencia se trata de pacientes procedentes tanto del área urbana como del área rural.

Sujetos del estudio. Fueron incluidos 258 pacientes en edad pediátrica, los cuales se dividirían posteriormente en tres grupos de estudio distintos según los criterios de selección que se detallarán.

- 1) Un Grupo Control (GC) formado por 124 niños normales.
- 2) Un Grupo de niños con trastornos del sueño (Grupo Problema: GP) integrado por otros 124 niños.
- 3) Un tercer Grupo Epiléptico (GE) compuesto por 10 niños con graves secuelas neurológicas por distintas encefalopatías, que además presentan trastornos del sueño asociados.

Aspectos éticos y legales. Antes de la inclusión en el proyecto cada paciente/familiar responsable fueron informados de las características del estudio con la finalidad de obtener el correspondiente consentimiento informado de acuerdo a las normas dictadas tanto por los organismos locales (Comité de Ensayos Clínicos, Comité de Ética), como por los nacionales e internacionales, como son:

a) La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre principios éticos para la investigación médica en seres humanos, según acuerdos de:

- 1) 18ª Asamblea Médica Mundial, y posteriormente ratificada con las correspondientes modificaciones en, la 29ª Asamblea Médica Mundial celebrada en Tokio.
- 2) 35ª Asamblea Médica Mundial celebrada en Venecia.
- 3) 41ª Asamblea Médica Mundial celebrada en Hong Kong.
- 4) 48ª Asamblea General celebrada en Somerset West.
- 5) La 52ª Asamblea General celebrada Edimburgo.

b) La Declaración de la AMM sobre Salud Infantil, adoptada en la 39ª Asamblea celebrada en Madrid en Octubre de 1987.

c) La Declaración de Ottawa de la AMM sobre el derecho del niño a la atención médica, según acuerdo adoptado en la 50ª Asamblea General de la AMM celebrada en Ottawa, Canadá en Octubre de 1998.

Como ya anunciábamos, los pacientes fueron incluidos en el proyecto de acuerdo a los **criterios de selección** aplicados a cada uno de los grupos de estudio seleccionados:

A) Grupo Control (GC) formado por 124 niños sin trastornos del sueño, todos ellos con la característica común de ser niños sanos (en función de su historia clínica y exploración física realizadas al ser incluidos en el estudio), con un padecimiento banal que fue el motivo de consulta, que finalmente se resolvió en pocos días y sin repercusión significativa sobre el estado general de los pacientes. Estos pacientes tienen la misma edad (+/- 1 año) y sexo que los del grupo problema, en las -tablas VII, VIII y IX- se recogen las características generales de los mismos, como podrá apreciarse en la última columna de la derecha en abreviaturas se indican los diagnósticos establecidos tras la atención médica.

B) Grupo Problema (GP) compuesto por otros 124 pacientes, caracterizados básicamente por la ausencia de enfermedad neurológica o endocrino-metabólica y padecer alguno de los trastornos del sueño recogidos en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, en la -tablas X, XI y XII- se resumen las características generales de este grupo.

C) Finalmente fue estudiado un tercer grupo, que denominamos Grupo Epilépticos (GE) integrado por 10 pacientes con importantes trastornos del sueño secundarios a encefalopatías epilépticas graves (Síndrome de West, Síndrome de Lennox, Epilepsia mioclónica progresiva y encefalopatías epilépticas secundarias a síndrome hipoxia-isquemia e infección por citomegalovirus), cuyas características generales se recogen en la -tabla XIII-.

Tabla VII. Características generales del Grupo Control

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
1	6	H	10	15	CVA
2	8	H	15	20	CVA
3	12	M	80	75	ITU
4	13	M	80	70	ITU
5	12	M	85	90	ITU
6	14	H	60	65	EG
7	8	M	75	75	DA
8	9	H	45	50	DA
9	8	M	60	60	CVA
10	7	M	80	75	DA
11	14	M	90	90	OMA
12	15	H	50	60	OMS
13	13	H	60	65	CVA
14	12	M	70	75	ITU
15	14	H	80	75	EG

Clave de identificación de la abreviaturas: (H= Hombre) (M = Mujer) (CVA = Catarro de vías altas) (DA = Dolor abdominal) (OMA = Otitis media aguda) (OMS = Otitis media serosa) (IQ = Intervención quirúrgica menor) (CF = Cefaleas transitoria) (PD= Problema dermatológico transitoria y menor) (ITU = Infección de tracto urinario) (EG = Esquinca)

Tabla VIII. Características generales del Grupo Control

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
16	4	H	90	75	CF
17	13	M	35	45	ITU
18	12	M	45	40	CF
19	7	H	50	50	IQ
20	8	H	70	80	IQ
21	8	H	50	60	IQ
22	9	M	40	50	IQ
23	9	H	30	40	ITU
24	10	H	20	35	PD
25	11	M	20	30	PD
26	10	H	40	35	DA
27	12	H	50	35	PD
28	12	M	70	60	IQ
29	10	M	65	55	CF
30	7	M	65	70	CF
31	8	H	70	65	DA
32	6	H	80	75	DA
33	5	H	30	45	DA
34	4	M	35	45	IQ
35	13	M	35	45	IQ
36	14	H	65	55	IQ
37	5	M	50	50	IQ
38	10	H	45	55	IQ
39	10	M	50	60	IQ
40	12	M	45	55	DA
41	13	M	50	55	DA
42	10	H	75	65	OMS
43	7	M	25	30	ITU
44	9	H	45	50	CVA
45	10	M	90	95	CVA
46	13	H	50	60	ITU
47	11	H	85	97	DA
48	15	H	30	45	EG
49	12	M	35	45	ITU
50	12	H	75	80	OMS
51	9	M	80	70	CVA
52	10	H	90	95	OMA
53	7	H	55	70	DA
54	13	M	45	50	DA
55	12	M	65	65	CVA
56	13	M	80	85	ITU
57	10	H	60	65	PD
58	6	M	95	95	ITU
59	4	H	50	55	CF
60	12	H	55	50	CF
61	8	M	70	60	ITU
62	9	M	70	85	IQ
63	10	M	75	65	PD
64	10	H	25	20	IQ
65	12	M	20	30	DA
66	6	H	10	15	PD
67	4	M	15	10	DA
68	14	M	45	35	IQ
69	13	M	80	75	IQ
70	10	H	75	70	CF
71	12	M	70	65	IQ
72	7	M	85	90	DA
73	7	H	80	85	CF
74	8	M	85	90	IQ
75	8	H	75	90	PD

Clave de identificación de la abreviaturas: (H= Hombre) (M = Mujer) (CVA = Catarro de vías altas) (DA = Dolor abdominal) (OMA = Otitis media aguda) (OMS = Otitis media serosa) (IQ = Intervención quirúrgica menor) (CF = Cefaleas transitoria) (PD= Problema dermatológico transitoria y menor) (ITU = Infección de tracto urinario) (EG = Esguince)

Tabla IX. Características generales del Grupo Control

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
76	10	H	35	40	DA
77	4	M	30	40	DA
78	5	H	15	20	IQ
79	6	H	70	65	IQ
80	11	M	75	65	ITU
81	9	M	75	65	ITU
82	5	M	85	90	IQ
83	6	M	65	65	IQ
84	8	H	75	85	IQ
85	4	M	25	10	ITU
86	6	H	45	45	ITU
87	8	M	85	75	DA
88	13	H	15	30	PD
89	10	H	95	95	CF
90	13	M	80	85	CVA
91	10	H	85	85	CVA
92	8	M	65	75	OMA
93	10	H	85	80	DA
94	6	M	25	35	IQ
95	7	H	85	95	DA
96	14	H	55	60	OMS
97	15	M	70	75	IQ
98	14	H	75	85	IQ
99	15	H	80	95	PD
100	7	H	30	35	CF
101	4	M	30	40	CF
102	11	H	65	75	PD
103	9	M	85	75	OMS
104	10	H	75	95	IQ
105	9	M	75	85	ITU
106	10	H	50	55	IQ
107	12	H	20	35	PD
108	12	M	60	55	DA
109	7	M	30	35	IQ
110	4	H	45	45	IQ
111	14	H	65	60	CF
112	13	H	25	20	CF
113	11	M	10	20	DA
114	4	H	15	20	PD
115	9	H	75	70	CF
116	7	M	80	65	CF
117	6	H	20	25	IQ
118	5	H	35	40	IQ
119	4	M	10	25	IQ
120	14	M	70	65	DA
121	6	H	55	60	DA
122	12	H	35	45	CF
123	11	M	45	55	ITU
124	8	H	70	85	ITU

Clave de identificación de la abreviaturas: (H= Hombre) (M = Mujer) (CVA = Catarro de vías altas) (DA = Dolor abdominal) (OMA = Otitis media aguda) (OMS = Otitis media serosa) (IQ = Intervención quirúrgica menor) (CF = Cefaleas transitoria) (PD= Problema dermatológico transitoria y menor) (ITU = Infección de tracto urinario) (EG = Esguince)

Tabla X. Características generales del Grupo Problema

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
1	7	H	70	75	370.42-0
2	8	H	85	80	780.54-3
3	12	M	40	45	780.54-3
4	12	M	50	50	780.55-9
5	13	M	65	70	780.55-9
6	14	H	70	75	780.55-0
7	8	M	65	75	780.55-0
8	9	H	55	60	370.42-4
9	9	M	65	65	307.46-2
10	7	M	85	85	493
11	14	M	95	95	296-301
12	14	H	95	90	780.55-9
13	13	H	40	35	307.47-0
14	12	M	65	75	307.46-0
15	13	H	85	85	346
16	4	H	70	55	780.52-9
17	12	M	55	50	780.52-9
18	12	M	95	95	370.41-1
19	7	H	75	70	370.41-1
20	9	H	70	85	780.52-6
21	8	H	60	65	307.46-1
22	9	M	65	70	729.82
23	8	H	50	45	307.47-0
24	10	H	20	15	370.41-1
25	11	M	30	15	307.47-3
26	10	H	45	45	307.46-0
27	11	H	65	75	306.8
28	11	M	75	80	307.46-0
29	11	M	95	95	780.54-3
30	8	M	75	70	370.45-3
31	7	H	75	75	493
32	6	H	80	70	370.41-1
33	5	H	70	65	307.47-3
34	4	M	30	40	780.52-9
35	12	M	10	10	307.46-1
36	14	H	65	65	346
37	5	M	50	55	493
38	11	H	65	75	370.41-1
39	10	M	90	80	788.36-0
40	7	M	80	95	370.45-3
41	8	H	75	90	296-301
42	5	H	65	80	370.41-1
43	6	M	55	50	370.45-3
44	8	H	45	55	780.52-9
45	9	M	90	95	370.41-1
46	14	H	75	80	307.46-1
47	12	H	80	90	307.47-3
48	14	H	50	55	306.8
49	13	M	55	55	370.41-1
50	13	H	75	85	307.46-1
51	10	M	85	80	780.52-6
52	11	H	80	95	307.46-1
53	8	H	75	80	370.41-1
54	14	M	35	50	788.36-0

Para la identificación de las claves numéricas ver la tabla de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, o el capítulo de resultados.

Tabla XI. Características generales del Grupo Problema

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
55	11	M	65	85	307.47-0
56	12	M	70	85	788.36-0
57	11	H	70	75	370.41-1
58	7	M	75	95	780.52-9
59	5	H	35	50	307.46-1
60	11	H	25	55	780.54-3
61	7	M	10	20	780.54-3
62	8	M	10	25	370.42-4
63	9	M	55	65	370.45-3
64	9	H	35	20	370.41-1
65	11	M	55	70	370.41-1
66	5	H	50	55	307.46-1
67	5	M	95	90	306.8
68	13	M	50	65	307.47-0
69	14	M	85	85	780.52-9
70	11	H	75	70	307.46-1
71	13	M	10	25	788.36-0
72	8	M	75	90	780.54-3
73	8	H	60	95	780.55-0
74	8	M	55	50	788.36-0
75	8	H	70	85	370.41-1
76	10	H	65	85	307.46-0
77	4	M	35	55	780.55-0
78	5	H	15	25	307.46-1
79	7	H	45	55	788.36-0
80	10	M	70	75	370.45-3
81	8	M	30	25	307.46-0
82	4	M	85	95	370.42-0
83	5	M	75	95	780.55-0
84	8	H	15	25	788.36-0
85	5	M	35	40	307.46-1
86	7	H	55	55	370.42-4
87	9	M	80	95	780.55-0
88	14	H	25	20	780.52-9
89	10	H	35	45	306.8
90	13	M	80	95	307.47-0
91	10	H	85	95	370.45-3
92	8	M	75	90	307.46-0
93	9	H	80	75	307.46-1
94	5	M	35	30	370.41-1
95	6	H	80	90	780.54-3
96	13	H	75	65	788.36-0
97	14	M	75	85	370.45-3
98	13	H	55	65	780.55-9
99	14	H	70	75	780.52-6
100	8	H	45	45	370.45-3
101	4	M	45	55	306.8
102	11	H	65	70	780.52-9
103	9	M	15	25	370.45-3
104	10	H	10	15	788.36-0
105	9	M	70	90	370.42-4
106	11	H	70	85	788.36-0
107	11	H	25	30	780.54-3

Para la identificación de las claves numéricas ver la tabla de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, o el capítulo de resultados.

Tabla XII. Características generales del Grupo Problema

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso (Percentil)	Talla (Percentil)	Diagnóstico
108	12	M	70	75	780.55-9
109	7	M	35	55	370.41-1
110	4	H	85	75	780.52-9
111	14	H	10	10	370.41-1
112	12	H	25	20	307.47-0
113	11	M	55	65	307.47-3
114	5	H	75	80	729.82
115	9	H	55	75	788.36-0
116	7	M	60	65	370.42-0
117	6	H	20	15	307.46-1
118	6	H	55	55	370.42-0
119	4	M	15	30	788.36-0
120	14	M	75	60	307.46-2
121	5	H	70	70	780.55-9
122	12	H	55	65	370.42-0
123	11	M	75	65	780.52-6
124	8	H	70	95	780.52-9

Para la identificación de las claves numéricas ver la tabla de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, o el capítulo de resultados.

Tabla XIII. Características generales del Grupo Epiléptico

Caso Número	Edad (Años)	Sexo (H/M)	Peso/Talla (Percentiles)	Trastornos del sueño	Diagnóstico neurológico
1	4	H	15/10	307.45-3	S. de West
2	5	M	25/10	780.55-1	S. de West
3	5	H	30/25	780.55-0	S. de Lennox
4	4	M	25/15	307.45-3	S. de West
5	6	H	15/10	307.45-3	EMP
6	10	M	30/20	780.55-1	EMP
7	9	H	45/30	307.45-3	EHI
8	8	M	65/50	307.45-3	EHI
9	7	M	30/30	780.55-0	S. de Lennox
10	6	H	40/35	307.45-3	EEPI

Para la identificación de las claves numéricas ver la tabla de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, o el capítulo de resultados. EMP: epilepsia mioclónica progresiva, EHI: encefalopatías epilépticas secundarias a sd. Hipoxia-isquemia, EEPI: epilepsias asociadas a sd. Piernas inquietas.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos, el material seleccionado tras ser sometido a los procedimientos metodológicos que se comentarán en el apartado correspondiente, fue nuevamente seleccionado, formándose una nueva agrupación con aquellos que presentaban características bioquímicas (Perfil secretor de melatonina) y actigráficas que les hiciese aptos para realizar un ensayo terapéutico con melatonina.

Con estas nuevas consideraciones el material seleccionado quedó formado de la siguiente manera:

- 1) Grupo de niños con epilepsias graves y alteraciones en el ritmo y secreción de melatonina (GE-aMT), formado los 10 pacientes incluidos en el (GE).
- 2) Un segundo grupo (GP-aMT) formado por 14 de los 124 pacientes pertenecientes al (GP), todos ellos tras realizar un perfil secretor de aMT de 24

horas mostraban evidencias de: a) Alteraciones en el ritmo de secreción. b) Insuficiente secreción de aMT. c) Desplazamiento de la acrofase.

Como queda resumido en las –figuras 16 y 17- con estos pacientes se procedió de acuerdo al esquema representado en el diseño experimental:

1) Grupo de pacientes epilépticos (GE-aMT), durante la primera semana toman un placebo media hora antes de acostarse, y se realiza un control actigráfico durante tres días.

2) Posteriormente se administrará 1-3 mg de aMT media hora antes de ir a la cama durante tres meses, realizándose controles de los perfiles circulantes de aMT de acuerdo al ritmo circadiano (1ª Muestra: 09.00 horas) (2ª Muestra: 13.00 horas) (3ª Muestra: 17.00 horas) (4ª Muestra: 21.00 horas) (5ª Muestra: 01.00 horas) (6ª Muestra: 05.00 horas), y controles actigráficos durante un periodo de una semana.

MÉTODOS EMPLEADOS



Métodos empleados

1) Métodos clínicos. Al tratarse de un problema clínico pediátrico y por las características del mismo, es evidente que en cada caso fue realizada una historia clínica y una exploración física completa, tanto para obtener datos positivos como para descartar otros problemas clínicos relacionados con los trastornos objetos de estudio.

2) Métodos analíticos.

a) Determinaciones bioquímicas y hematológicas generales. Los exámenes complementarios básicos fueron realizados en el laboratorio general de nuestro hospital (Servicios Centrales), que incluyeron un perfil bioquímico (Beckman SMA-12) y hematológico (Coulter Electronic).

b) Melatonina en plasma y 6-Sulfatoxi-Melatonina. Las determinaciones de melatonina plasmática y de su metabolito 6-Sulfatoxi-Melatonina en orina fueron realizadas mediante técnica de radioinmunoensayo. El procedimiento consta de tres partes fundamentales: 1) Incubación de la hormona contenida en las muestras problema en presencia de hormona marcada y del anticuerpo correspondiente. 2) Separación de la hormona libre de la unida al anticuerpo, y 3) Contaje de la radiactividad que contiene el complejo antígeno-anticuerpo, y cálculo matemático de los valores de la hormona en las muestras problema, por la interpolación de los valores de radiactividad obtenidos sobre los correspondientes a los estándares.

3) Método actigráfico.

Existen numerosos trabajos que han evaluado la fiabilidad y validez de la acelerometría o actigrafía como procedimiento de interés en la valoración de ciertas actividades humanas. *Patterson y cols* describieron que la actigrafía aplicada en la muñeca de los sujetos diferenciaba significativamente entre las actividades físicas y las sedentarias, tanto en correlación con los sistemas de registros conductuales, como con los cambios metabólicos, ingesta de oxígeno y frecuencia cardíaca. Más recientemente se ha demostrado la validez de la actigrafía en la evaluación de los ritmos de sueño, descanso y actividad (*Lockley y cols, 1999*). Hasta el punto de considerarse en la actualidad en algunos aspectos tan útil como la polisomnografía. El actígrafo permite la recogida de datos (intensidad y/o frecuencia de los movimientos corporales), mediante el muestreo hasta 10 veces por segundo de la señal eléctrica producida, con una aceleración superior, y con una duración desde 6 horas hasta 21 días ^{257, 258, 259,260}.

A continuación podemos ver tres ejemplos de la capacidad de registro y análisis de la actigrafía: actividad absoluta, media de actividad y observación pormenorizada. En la –figura 18- se representa gráficamente la actividad absoluta de un individuo durante cuatro días consecutivos. En la –figura 19- se representa un resumen de la actividad media correspondiente a los cuatro días y por último un resumen de la actividad absoluta –figura 20-. Con el sistema que hemos empleado en este proyecto, se han recogido además de las representaciones actimétricas, los parámetros puntuales que sirven para analizar las características del sueño en cada paciente y en cada uno de los momentos del estudio. El procedimiento ha sido altamente eficaz, en absoluto molesto para los pacientes y sólo podemos mencionar el deterioro de uno de los actígrafos por un mal uso de un adolescente.

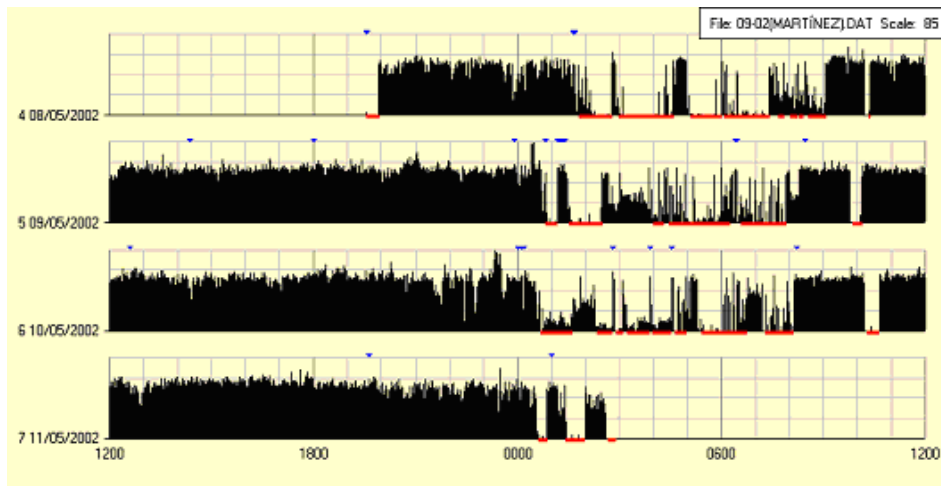


Figura18- Actividad absoluta durante cuatro días y noches

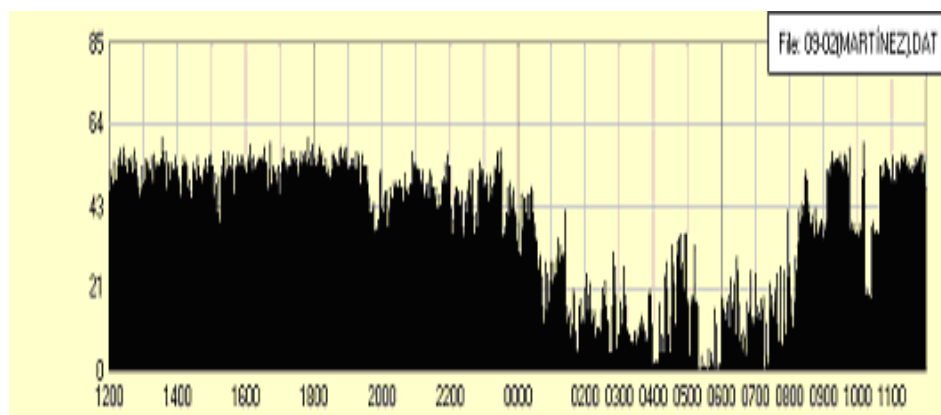


Figura 19- Actividad media de los cuatro días

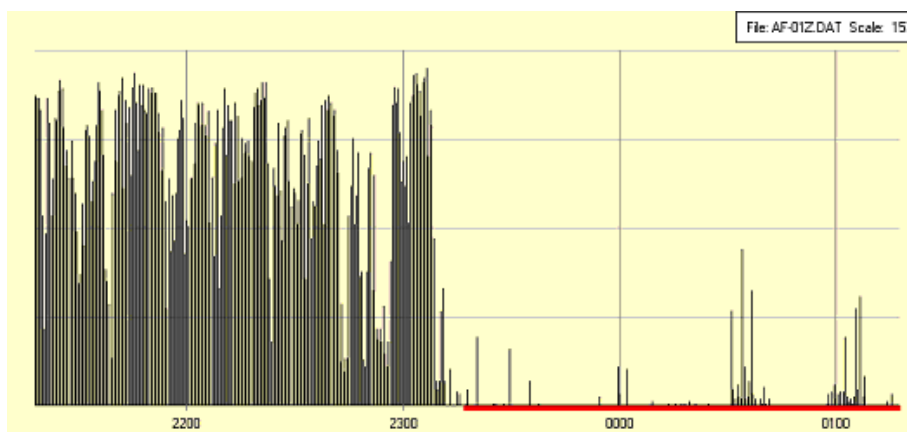


Figura 20- Registro de la actividad absoluta durante 4 horas

Como se puede ver, la actividad registrada (en este caso, el parámetro programado en el actígrafo ha sido la frecuencia, no la intensidad, de la actividad corporal de los sujetos) se puede analizar fácilmente. En primer lugar, respecto al ciclo circadiano total (24 horas) e infradianos para analizar la calidad del ciclo y la alternancia de períodos de actividad y descanso. Estos datos, se pueden correlacionar con la actividad física evaluada o medida por otros medios, como pueden ser los autocuestionarios o diarios de actividad.

La -figura 19- muestra la actividad media de los cuatro días registrados, lo que puede servirnos para la comparación de cada sujeto con una base de datos normativa, o lo que es más importante, con los demás registros actigráficos del mismo sujeto en condiciones semejantes a las observadas, o -al contrario- en ciclos distintos.

En consecuencia, la actigrafía proporciona un sistema de observación, registro y análisis de la actividad física altamente fiable y válido. En este aspecto, a diferencia de otros sistemas, ofrece la ventaja de ser ecológico, de bajo gasto y con capacidad para adaptarse a todas las condiciones del paciente. Además, la fiabilidad de los resultados le hace ser una herramienta de alto interés para la evaluación de los problemas que se intentan estudiar.

Actualmente se utilizan en estudios de investigación en los que se analiza la actividad física y reposo a lo largo del día en pacientes con diversos trastornos del sueño. Los actígrafos actualmente en uso son digitales o mecánicos, ambos generan una señal interna cada vez que se produce un movimiento de aceleración de cierta intensidad en la extremidad donde se coloca. Esta señal se registra de forma continua cada 0.1

segundo en la memoria a lo largo de varios días. Al finalizar el periodo de estudio estas señales pueden ser descargadas y analizadas por un ordenador. A través de una programación específicamente diseñada para tal fin, las señales son interpretadas y evaluadas, pudiendo convertirse en parámetros normalmente utilizados para la evaluación del sueño. Esta conversión del trazado de actividad motora es convertida en parámetros de sueño gracias a estudios previos en el que se ha confrontado el trazado obtenido mediante actigrafía y la actividad eléctrica cerebral registrada mediante polisomnografía obtenida simultáneamente. Este análisis matemático consistente en un modelo predictivo, basado esencialmente en análisis de regresión y análisis discriminante, ha podido identificar un patrón de actividad motora característica de "sueño" y de "vigilia" registrada mediante la AAC, coincidente con los periodos de sueño y vigilia detectados mediante polisomnografía. Los programas disponibles en el comercio utilizan algoritmos obtenidos a partir de esta confrontación de datos de actigrafía y polisomnografía en grupos de individuos sanos no agrupados por edad. A pesar de que esto pueda ser una limitación de este método al ser aplicado a pacientes de edad más avanzada o afectados de determinadas enfermedades orgánicas, se ha constatado una excelente correlación (superior al 90 % en adultos normales y cercana al 80% en sujetos con insomnio) entre los parámetros del sueño tales como eficacia del sueño y episodios de despertar nocturno obtenidos mediante la AAC y la polisomnografía.

En el proyecto que presentamos, el método seguido ha sido el proporcionado por (The Actiwatch® Activity Monitoring System. Cambridge Neurotechnology Ltd), el cual consta de tres partes: 1) El acelerómetro. 2) Un "interface" para lectura y cable conector. 3) Un Software (Actiwatch-Sleep analysis).

Nuestro estudio fue diseñado con el fin de analizar las características del sueño y comparar la distribución de la actividad motora a lo largo del día en pacientes en edad pediátrica. Para ello realizamos un estudio de actigrafía en el que se analizaron los parámetros de calidad del sueño y actividad motora diurna en dos grupos de pacientes con trastornos del sueño y en un grupo de niños sanos.

Los individuos estudiados fueron monitorizados por medio de un registro de actigrafía continua ambulatoria, utilizando un actígrafo comercial (The Actiwatch® Activity Monitoring System. Cambridge Neurotechnology Ltd). El actígrafo fue instalado en la muñeca no dominante durante 7 días consecutivos (de lunes a domingo) en la primera y tercera valoración de los pacientes y sólo durante tres días en la valoración intermedia (tras la administración de un placebo). El equipo utilizado es de un tamaño

similar a un reloj de pulsera, con fuente de energía suministrada por una batería interna. Contiene un sensor piezo-eléctrico capaz de detectar el movimiento de aceleración en torno a tres ejes de movimiento. La señal del sensor es registrada 20 veces por segundo y se almacena en la memoria el promedio de actividad que se ha producido en el periodo de un minuto. Los datos almacenados se descargan en un ordenador, utilizando un programa que viene con el equipo (Actiwatch-sleep analysis), pero que también está disponible en el comercio (Action 3, Ambulatory Monitoring Co., Ardsley, NY), podemos visualizar en pantalla o en papel impreso los datos recogidos expresados en unidades artificiales. Los periodos en los cuales el sujeto estudiado hace constar en el diario que no llevaba el actígrafo en la muñeca por cualquier razón son eliminados del registro de forma que se excluyen del análisis. Existen modelos distintos al que empleamos en esta experiencia, en los que además, el actígrafo va provisto de un sensor lumínico que capta la intensidad de la luz del medio ambiente y puede ser posteriormente visualizado en el ordenador mediante un canal específico para la señal luminosa. Existe otro canal donde pueden registrarse acontecimientos que el paciente quiera señalar presionando un botón externo.

ANÁLISIS DE DATOS



Análisis de los datos

Calidad del sueño. El programa es capaz de transformar los registros de movimiento captados por el acelerómetro en señal de actividad (vigilia) o de inactividad (sueño) – figura 21-. Esta transformación se realiza gracias a un algoritmo contenido en el software del programa que se obtuvo del análisis matemático comparativo entre el trazado de actigrafía y del obtenido simultáneamente mediante polisomnografía de un importante número de voluntarios sanos. Mediante esta transformación pudimos estudiar los siguientes parámetros. 1) *Tiempo en cama*: incluye el periodo que el sujeto yace en la cama con intención de dormir. 2) *Eficiencia del sueño*: cociente entre el tiempo que la señal indica que permanece dormido y el tiempo que ha permanecido en la cama. 3) *Número de despertares*: número de episodios de despertares que la señal detecta durante el tiempo que permanece en la cama. Los valores fueron calculados promediando los registros de 7, 3 y 7 noches respectivamente.

Actividad. Los niveles de actividad motora fueron evaluados de acuerdo a los periodos de tiempo recogidos en el diario. La distribución de la actividad diaria se analizó de tres formas diferentes:

a) Intervalo de tiempo. Se establecieron arbitrariamente el intervalo *noches* (tiempo en el que el individuo estudiado permaneció en cama con la intención de dormir). *Día* es el periodo, de las 24 horas, del día en el que el sujeto no estaba en la cama.

b) Análisis espectral de máxima entropía. Este procedimiento nos permite detectar la frecuencia dominante de actividad (pico más intenso de actividad del espectro) a lo largo de los días del estudio. En este análisis la varianza en los datos es repartida entre frecuencias y representada como la varianza de cada frecuencia. La representación gráfica de la densidad espectral aporta información acerca de las variaciones en los datos que producidos en periodos más largos o más cortos de 24 horas. Los ritmos con frecuencia circadiana tienen su pico espectral más intenso alrededor de cada 24 horas. Las frecuencias infradianas fueron definidas como frecuencias dominantes con valores 2 desviaciones estándar por encima del grupo control.

c) Análisis de Cosinor (Cosinor analysis). Mediante este procedimiento los datos son incorporados en una única curva que se define por la función que se expondrá en el apartado de métodos estadísticos. La frecuencia del ritmo se fijó en función del periodo dominante de actividad (aproximadamente 24 horas) que se calculó para cada individuo usando el análisis espectral de máxima entropía. La detección del ritmo es seleccionada mediante la prueba de la hipótesis nula de amplitud cero con

un test F. La bondad del ajuste representa el porcentaje de la varianza que puede ser explicada por el modelo. En realidad de todas las posibilidades de análisis de ritmos, sólo nos interesa para el proyecto que presentamos la aplicación del análisis de Cosinor, con la intención exclusiva de analizar la existencia del ritmo circadiano vigilia/sueño. En consecuencia en este proyecto no entraremos a analizar otras posibilidades ofrecidas por este método para poder estudiar ultradianos, etc.

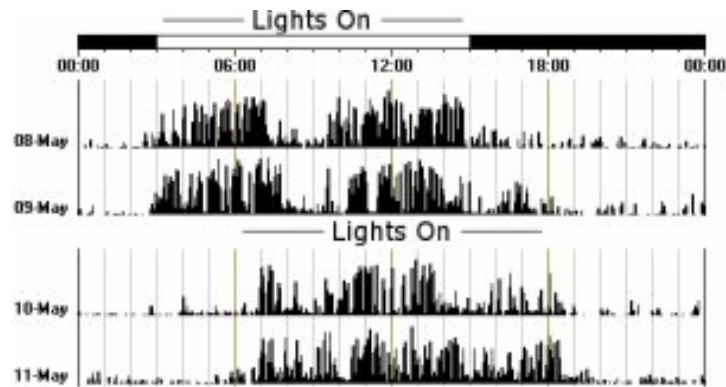


Figura 21- Representación actigráfica de los ciclos de luz y oscuridad

Métodos estadísticos. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la aplicación de las siguientes técnicas:

a) Análisis de la varianza ²⁶¹

El análisis de la varianza es un método que permite comparar varias medias en diversas situaciones; muy ligado por tanto al diseño de experimentos y, de alguna manera, es la base del análisis multivariante.

Fundamentos. Supónganse k muestras aleatorias independientes, de tamaño n , extraídas de una única población normal. A partir de ellas existen dos maneras independientes de estimar la varianza de la población:

- 1) Una llamada *varianza dentro de los grupos* (ya que sólo contribuye a ella la varianza dentro de las muestras), o *varianza de error*, o *cuadrados medios del error*, y habitualmente representada por *MSE* (*Mean Square Error*) o *MSW* (*Mean Square Within*) que se calcula como la media de las k varianzas muestrales. *MSE* es un cociente: al numerador se le llama suma de cuadrados del error y se representa por *SSE* y al denominador grados de libertad por ser los términos independientes de la suma de cuadrados.

2) Otra llamada *varianza entre grupos* (sólo contribuye a ella la varianza entre las distintas muestras), o *varianza de los tratamientos*, o cuadrados medios de los tratamientos y representada por *MSA* o *MSB* (*Mean Square Between*). Se calcula a partir de la varianza de las medias muestrales y es también un cociente; al numerador se le llama suma de cuadrados de los tratamientos (se le representa por *SSA*) y al denominador $(k-1)$ grados de libertad.

MSA y *MSE*, estiman la varianza poblacional en la hipótesis de que las k muestras provengan de la misma población. La distribución muestral del cociente de dos estimaciones independientes de la varianza de una población normal es una F con los grados de libertad correspondientes al numerador y denominador respectivamente, por lo tanto se puede contrastar dicha hipótesis usando esa distribución.

Si en base a este contraste se rechaza la hipótesis de que *MSE* y *MSA* estimen la misma varianza, se puede rechazar la hipótesis de que las k medias provengan de una misma población. Aceptando que las muestras provengan de poblaciones con la misma varianza, este rechazo implica que las medias poblacionales son distintas, de modo que con un único contraste se contrasta la igualdad de k medias.

Existe una tercera manera de estimar la varianza de la población, aunque no es independiente de las anteriores. Si se consideran las kn observaciones como una única muestra, su varianza muestral también es un estimador centrado de σ^2 : Se suele representar por *MST*, se le denomina varianza total o cuadrados medios totales, es también un cociente y al numerador se le llama suma de cuadrados total y se representa por *SST*, y el denominador $(kn - 1)$ grados de libertad.

Los resultados de un anova se suelen representar en una tabla como la siguiente -tabla XIV-:

Tabla XIV. Modelo de tabla (Análisis de la varianza)

Fuente de Variación	G.L.	SS	MS	F
Entre Grupos Tratamientos	$k-1$	SSA	$SSA/(k-1)$	MSA/MSE
Dentro Error	$(n-1)k$	SSE	$SSE/k(n-1)$	
Total	$kn-1$	SST		

El cociente F se usa para realizar el contraste de la hipótesis de medias iguales. La región crítica para dicho contraste es $F > F_{(k-1, (n-1) k) \alpha}$.

Es fácil ver en la tabla anterior que:

$$GL_{\text{error}} + GL_{\text{trata}} = (n - 1) k + k - 1 = nk - k + k - 1 = nk - 1 = GL_{\text{total}}$$

No es tan inmediato, pero las sumas de cuadrados cumplen la misma propiedad, llamada identidad o propiedad aditiva de la suma de cuadrados: $SST = SSA + SSE$

El análisis de la varianza se puede realizar con tamaños muestrales iguales o distintos, sin embargo es recomendable iguales tamaños por dos motivos: 1) La F es insensible a pequeñas variaciones en la asunción de igual varianza, si el tamaño es igual. 2) Igual tamaño minimiza la probabilidad de error tipo II.

Modelos de análisis de la varianza

El anova permite distinguir dos modelos para la hipótesis alternativa: 1) Modelo I o de efectos fijos en el que la H_1 supone que las k muestras son muestras de k poblaciones distintas y fijas. 2) Modelo II o de efectos aleatorios en el que se supone que las k muestras, se han seleccionado aleatoriamente de un conjunto de $m > k$ poblaciones.

La manera más sencilla de distinguir entre ambos modelos es pensar que, si se repitiera el estudio un tiempo después, en un modelo I las muestras serían iguales (no los individuos que las forman) es decir corresponderían a la misma situación, mientras que en un modelo II las muestras serían distintas.

Aunque las asunciones iniciales y los propósitos de ambos modelos son diferentes, los cálculos y las pruebas de significación son los mismos y sólo difieren en la interpretación y en algunas pruebas de hipótesis suplementarias.

Análisis de la varianza de dos factores

Es un diseño de anova que permite estudiar simultáneamente los efectos de dos fuentes de variación. En cualquier caso, el investigador puede estar interesado en estudiar si hay, o no, diferencia en la evolución según el sexo. En un anova de dos vías se clasifica a los individuos de acuerdo a dos factores (o vías) para estudiar simultáneamente sus efectos. Una observación individual se representa como: el primer subíndice indica el nivel del primer factor, el segundo el nivel del segundo factor y el tercero la observación dentro de la muestra. Los factores pueden ser ambos de

efectos fijos (se habla entonces de modelo I), de efectos aleatorios (modelo II) o uno de efectos fijos y el otro de efectos aleatorios (modelo mixto).

El modelo matemático de este análisis es:

$$\begin{array}{ll}
 Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + \varepsilon_{ijk} & \text{Modelo I} \\
 Y_{ijk} = \mu + A_i + B_j + (AB)_{ij} + \varepsilon_{ijk} & \text{Modelo II} \\
 Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha B)_{ij} + \varepsilon_{ijk} & \text{Modelo mixto}
 \end{array}$$

A las condiciones de muestreo aleatorio, normalidad e independencia, este modelo añade la de aditividad de los efectos de los factores. A los términos $(\alpha\beta)_{ij}$, $(AB)_{ij}$, $(\alpha B)_{ij}$, se les denomina interacción entre ambos factores y representan el hecho de que el efecto de un determinado nivel de un factor sea diferente para cada nivel del otro factor. La interacción indica, por tanto, que los efectos de ambos factores no son aditivos: cuando se dan juntos, su efecto no es la suma de los efectos que tienen cuando están por separado, por lo que, si en un determinado estudio se encuentra interacción entre dos factores, no tiene sentido estimar los efectos de los factores por separado. A la interacción positiva, es decir, cuando el efecto de los factores actuando juntos es mayor que la suma de efectos actuando por separado, en Biología se le denomina sinergia o potenciación y a la interacción negativa inhibición.

Contrastes de hipótesis en un análisis de la varianza de dos factores

Del mismo modo que se hizo en el anova de una vía, para plantear los contrastes de hipótesis habrá que calcular los valores esperados de los distintos cuadrados medios. Los resultados son expresados según el siguiente modelo de tabla - tabla XV-: Modelo I

Tabla XV. Análisis de la varianza

MS	Valor esperado
MSA	$\sigma^2 + \frac{nb}{a-1} \sum_{i=1}^a \alpha_i^2$
MSB	$\sigma^2 + \frac{na}{b-1} \sum_{j=1}^b \beta_j^2$
MSAB	$\sigma^2 + \frac{n}{(a-1)(b-1)} \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b (\alpha_i \beta_j)^2$
MSE	σ^2

Por lo tanto, los estadísticos MSAB/MSE, MSA/MSE y MSB/MSE se distribuyen como una F con los grados de libertad correspondientes y permiten contrastar, respectivamente, las hipótesis:

No existe interacción (MSAB/MSE)

$$H_0: (\alpha\beta)_{ij} = 0 \quad i=1, \dots, a \quad j=1, \dots, b$$

No existe efecto del primer factor, es decir, diferencias entre niveles del primer factor (MSA/MSE)

$$H_0: \mu_{.1} = \dots = \mu_{.a}$$

No existe efecto del segundo factor (MSB/MSE)

$$H_0: \mu_{.1} = \dots = \mu_{.b}$$

Si se rechaza la primera hipótesis de no interacción, no tiene sentido contrastar las siguientes. En este caso lo que está indicado es realizar un análisis de una vía entre las ab combinaciones de tratamientos para encontrar la mejor combinación de los mismos.

b) Análisis de Cosinor^{262, 263, 264}

El análisis de Cosinor, consiste en la representación de la extensión de datos por la función coseno que más se ajuste a la siguiente expresión:

$$y_i = M + A \cos(\omega t_i + \varphi)$$

Donde; y_i = valor del punto i , M = mesor o valor medio del ritmo, A = amplitud de la función, ω = frecuencia angular de la curva, φ = acrofase o tiempo en que se alcanza el valor máximo, t_i = tiempo en que se mide el punto i .

Dicha función es tal que la suma cuadrada de las diferencias de cada uno de los valores a la curva sea la mínima entre todas las posibles elecciones. Este análisis es una técnica potente porque puede tratar con tiempos de muestreo irregulares, integrados o puntuales y permite calcular los parámetros que nos definen el ritmo circadiano:

1) Mesor: concepto que expresa el valor medio de la función (se corresponde con la media aritmética de la extensión de datos). En la siguiente expresión se detalla la fórmula a aplicar para calcularlo.

$$\frac{n}{4\sigma^2} A^2 > F_{1-\alpha} \text{ con } F_{\alpha} \text{ en la distribución } F \text{ de Snedecor}$$

$$(2, n-3 ; g.l.)$$

2) Par amplitud-acrofase: la amplitud hace referencia al valor de la curva en cada uno de los puntos que la definen. La acrofase es el momento (hora) en la que se alcanza la máxima amplitud; se expresa en grados, considerando que las 24 horas se corresponden con 360 grados.

3) Varianza residual: la varianza residual se calcula mediante la siguiente expresión:

$$\sigma^2 = \frac{RSS}{n-3}$$

Donde RSS es la suma residual de cuadrados o suma de cuadrados de desviaciones a la curva.

4) Porcentaje de ritmo: evalúa el porcentaje de variabilidad de los datos representados por la curva coseno ajustada. Para calcularlo, se hace una comparación directa entre la variabilidad de los datos en torno a la curva ajustada (RSS) y la variabilidad total presente (TSS). Un porcentaje alto indica un buen ajuste de los datos a la función y, por tanto, habla en favor de la existencia de ritmo circadiano.

$$\text{Porcentaje de ritmo (\%V)} = \frac{TSS - RSS}{TSS} 100$$

Donde TSS es la suma total de cuadrados o suma de cuadrados de desviaciones a la media. Un ajuste perfecto sería aquel en el que el porcentaje de ritmo fuese del 100% (en ese caso RSS sería cero). En el mismo sentido, el análisis del coseno investiga si los datos son mejor descritos por una curva coseno que por una línea recta. El ajuste significativo de los datos a la curva (indica la existencia de ritmo circadiano) se define como aquel en el que la amplitud de la curva ajustada es significativamente distinto de cero. Si se cumple el supuesto anterior admitiremos la existencia de ritmo circadiano.

Resumiendo, el análisis del coseno es una técnica versátil y, cuando se usa adecuadamente, potente. Al igual que cualquier otro método, debe ser

utilizado con el debido reconocimiento de sus limitaciones y de los factores que pueden socavar la validez de los resultados.

RESULTADOS



Resultados

I. Análisis descriptivo de los datos

Del total de pacientes reclutados para el desarrollo del presente proyecto (N = 258), como se deduce de las características de los mismos descritas en el capítulo de material, el 48.06% (n = 124) presentaba trastornos del sueño (Pacientes incluidos en el Grupo Problema: GP), otro porcentaje similar 48.06% (n = 124) eran niños normales y por tanto sin problemas de este tipo (Pacientes incluidos en el Grupo Control: GC) y el resto 3.87% (n = 10) eran pacientes con epilepsias graves (Grupo Epilépticos: GE) que además presentaban importantes problemas de sueño.

Mediante la elaboración de la historia clínica, exploración física y datos obtenidos a través de la primera valoración actimétrica (valoración de los primeros siete días de exploración), se pudo analizar caso a caso toda la información proporcionada por el **Actiwatch Sleep analysis**, que entre otros aspectos ofrece la siguiente información: 1) Representación gráfica del actigrama individual. 2) Análisis de frecuencias (Transformación de Fourier). 3) El periodograma. 4) Datos ofrecidos por el análisis del sueño: a) Momento de irse a la cama. b) Momento de levantarse. c) Tiempo de permanencia en la cama. d) Momento de inicio del sueño. e) Momento en que finaliza el sueño. f) Sueño asumido en teoría. g) Tiempo real de sueño. h) Porcentaje del tiempo de sueño real. i) Tiempo real despierto. j) Porcentaje de tiempo despierto. k) Eficiencia del sueño en porcentaje. l) Latencia del sueño.

Con el manejo de esta información y siguiéndose los criterios aceptados en la actualidad por la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, se obtuvieron los resultados que a continuación se describen.

Tras la realización de la primera valoración de los pacientes considerados en el GP, encontramos un primer grupo constituido por el 54.8% que presentaban distintos tipos de disomnias (n = 68), un segundo grupo formado por el 39.5% que presentaban parasomnias (n = 49) y un tercer grupo integrado por el 5.64% que presentaban trastornos del sueño relacionados con otros problemas médicos.

Entre los pacientes que finalmente fueron clasificados como portadores de distintos tipos de **disomnias**, se encontraron a su vez las siguientes formas clínicas:

a) Trastornos intrínsecos del sueño. Se consideran así a los trastornos primarios del sueño cuya causa proviene del interior del propio organismo. En algunos casos el trastorno puede ser precipitado o exacerbado por factores externos, como es el caso de la hipersomnia postraumática, pero la enfermedad (la hipersomnia) permanece más allá de la curación del proceso traumático. En general se puede decir que los trastornos intrínsecos del sueño que cursan con insomnio son poco frecuentes en la infancia y la adolescencia. En cambio, los que cursan con hipersomnias son importantes y frecuentes a esta edad, destacando entre los mismos: la narcolepsia, la hipersomnia recurrente o síndrome de Kleine-Levine y el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño. En la experiencia que presentamos los trastornos intrínsecos del sueño encontrados fueron los siguientes:

- a) Insomnio psico-fisiológico (370.42-0) en cinco pacientes, lo que representó el 7.35% de las disomnias y el 1.93% del total de trastornos encontrados.
- b) Síndrome de apnea obstructiva del sueño (780.54-3) en ocho pacientes, todos ellos relacionados con claros problemas otorrinolaringológicos que requirieron atención especializada y que finalmente fueron resueltos definitivamente en 6 casos, problema que significó el 11.7% de las disomnias y el 3.10% del conjunto de trastornos de la muestra que se aporta.
- c) Finalmente entre los trastornos intrínsecos del sueño, encontramos 10 pacientes (14.7% de las disomnias y 3.87% del total de la muestra) con trastornos intrínsecos del sueño no especificado (780.52-9).

b) Trastornos extrínsecos del sueño. Son problemas originados por causas externas al organismo, lo que significa que la desaparición de la causa que los motivó lleva consigo la normalización del sueño. Se incluyen en esta categoría una serie de trastornos que cursan sobre todo con insomnio y que son muy frecuentes en niños menores de dos años. El trastorno asociado al inicio del sueño es la principal causa de insomnio en la infancia, calculándose que afecta al 15-20% de los niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los tres años. En concreto en nuestra experiencia y siguiendo la terminología internacional los resultados encontrados fueron los siguientes:

- a) Higiene inadecuada del sueño (370.41-1) lo presentaban 16 pacientes, lo que representa el 23.5% de las disomnias y el 6.2% del total de la muestra.
- b) Trastornos del sueño ligado a un factor ambiental (780.52-6), este trastorno lo encontramos en 4 casos, lo que representó el 5.88% de las disomnias y el 1.55% del total de la muestra.
- c) Trastornos del sueño ligado a horarios demasiado rígidos (370.42-4), lo encontramos también en 4 pacientes, lo que representó el 5.88% de las disomnias y el 1.55% del total de la muestra.

c) Trastornos del sueño relacionados con el ritmo circadiano. En este apartado se incluyen un conjunto de trastornos que cursan con un desajuste del horario del periodo de sueño en relación con el ciclo de 24 horas. En la mayoría de la población, éste se produce entre las 22-24 horas y las 7-9 de la mañana aproximadamente, en la experiencia que se aporta encontramos los siguientes trastornos:

- a) Un patrón de vigilia-sueño irregular (370.45-3) en 9 pacientes, lo que representa el 13.23% de las disomnias que se aportan y el 3.48% del total de la muestra.
- b) Síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0) en 6 niños, lo que representa el 8.82% de las disomnias y el 2.32% del total de la muestra.
- c) Trastornos del ritmo circadiano no especificado (780.55-9) lo encontramos en otros 6 pacientes lo que igualmente representó en porcentajes un 8.82% de las disomnias y un 2.32% de la muestra.

Resultados que de forma resumida se recogen en la -tabla XVI-, en la que se incluyen la identificación de los trastornos con sus claves según la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, el número de casos y el porcentaje que representa cada trastorno en su grupo (disomnias).

Tabla XVI. Descripción de las Disomnias encontradas

Trastornos de sueño	Claves C.I.T.S.	Nº casos	%
Insomnio psico-fisiológico	370.42-0	5	7.35
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	780.54-3	8	3.10
Trastornos del sueño intrínseco no especificado	780.52-9	10	3.87
Higiene inadecuada del sueño	370.41-1	14	6.20
Trastorno del sueño ligado a un factor ambiental	780.52-6	4	1.55
Trastornos del sueño ligado a horarios demasiado rígidos	370.42-4	4	1.55
Patrón de vigilia sueño irregular	370.45-3	9	3.48
Síndrome de la fase de sueño retrasada	780.55-0	6	2.32
Trastorno del ritmo circadiano no especificado	780.55-9	6	2.32

Porcentualmente, las parasomnias fueron algo menos frecuentes que las disomnias, ya que sólo encontramos 49 niños portadores de distintos tipos de parasomnias, si bien hay que decir que probablemente este dato sea sesgado, porque algunas de sus formas nos constan que no han sido remitidas directamente para su estudio, sino derivadas a otras consultas o no remitidas (Bruxismo, enuresis).

Las parasomnias se describen como aquellos trastornos que acontecen mientras el niño duerme. Estos trastornos con una clínica mayoritariamente motora serían la expresión de una activación del sistema nervioso central, que se traduce por medio del aparato locomotor y el sistema nervioso autónomo. Se trata de un grupo de trastornos muy frecuentes en la infancia, aunque pueden persistir e incluso iniciarse en la edad adulta. En el niño suelen manifestarse de forma benigna, sin representar ningún riesgo de consideración para el niño. Las parasomnias como ya describíamos en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño se han clasificado en cuatro grandes grupos teniendo en cuenta el estadio del sueño en el que se producen.

En la experiencia que presentamos, entre las distintas parasomnias diagnosticadas nos encontramos con los siguientes tipos:

- a) Despertar confusional (307.46-2) lo encontramos en dos pacientes, lo que representó el 4.08% de las parasomnias de nuestro estudio y el 0.77% de la muestra.
- b) Sonambulismo (307.46-0) encontramos en 6 pacientes, lo que significó el 12.2% de las parasomnias y el 2.32% de la muestra objeto de estudio.
- c) Terrores nocturnos (307.46-1) fueron descritos en 12 de los 49 niños con parasomnias, lo que representó el 24.48% de todas las parasomnias y el 4.65% de la muestra estudiada.
- d) Calambres nocturnos en miembros inferiores (729.82) lo presentaron sólo dos adolescentes, lo que significa en términos relativos un 4.08% de las parasomnias y un 0.77% de la muestra.
- e) La presencia de pesadillas nocturnas (307.47-0) fue detectada en 6 casos, lo que representa el 12.24% de las parasomnias y el 2.32% de la muestra.
- f) Somniloquias (307.47-3) fueron detectadas en 4 de los 49 pacientes con parasomnias, lo que representa el 8.16% de las parasomnias y el 1.55% de la muestra.
- g) El bruxismo (306.8) fue encontrado en 5 niños, lo que representó el 10.2% de las parasomnias y el 1.93% de la muestra.
- h) En 12 de los niños estudiados por trastornos del sueño el problema fue la enuresis nocturna (780.36-0), lo que significa en términos relativos el 24.48% de las parasomnias y el 4.65% de la muestra.

En la -tabla XVII- recogemos de forma resumida estos datos. En esta tabla como en la anterior se expresan los tipos de trastornos encontrados, la clave según la C.I.T.S., el número de casos y el porcentaje relativo que éste representa.

Tabla XVII. Descripción de las Parasomnias encontradas

Tipos de trastornos del sueño	Clave C.I.T.S.	Nº de casos	%
Despertar confusional	307.46-2	2	4.08
Sonambulismo	307.46-0	6	12.24
Terros nocturnos	307.46-1	12	24.48
Calambres nocturnos en miembros inferiores	729.82	2	4.08
Pesadillas Nocturnas	307.47-0	6	12.24
Somniloquias	307.47-3	4	8.16
Bruxismo	306.8	5	10.20
Enuresis nocturna	788.36-0	12	24.48

Finalmente en el GP, habíamos descrito con anterioridad que 7 pacientes (14.28%) del total de este grupo presentaban trastornos del sueño asociados con otros problemas clínicos. En concreto las alteraciones encontradas fueron las siguientes:

- a) Trastornos del sueño asociado a trastornos afectivos (296-301), en dos casos, lo que representa el 4.08% de las parasomnias y el 0.77% de la muestra.
- b) Trastornos del sueño relacionado con cefaleas nocturnas (346) fueron encontradas en otros 2 pacientes, 4.08% de las parasomnias y 0.77% de la muestra.
- c) Trastornos del sueño relacionado con el asma nocturno (493), estuvieron presente en 3 pacientes, lo que significó el 6.12% de las parasomnias y el 1.16% de la muestra.

Datos que se expresan también en la -tabla XVIII-.

Tabla XVIII. Trastornos del sueño asociados a problemas médicos

Tipos de trastornos del sueño	Clave C.I.T.S.	Nº de casos	%
Trastornos afectivos	296-301	2	4.08
Cefaleas nocturnas	346	2	4.08
Asma nocturna	493	3	6.12

Con respecto al grupo de niños con epilepsias graves (GE), formado por 10 pacientes (3.87%) de la muestra, recordemos que en la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño se considera un apartado especial, en concreto el (320-389), que recoge los asociados a problemas neurológicos. De todos ellos probablemente los que merezcan más la atención en patología infantil sean precisamente los trastornos epilépticos. Se sabe que la relación entre epilepsia y sueño es recíproca. Por una parte, los trastornos propios del sueño pueden desencadenar una crisis epiléptica (es conocido el efecto epileptógeno de la privación de sueño) y, por otra parte, en algunas formas de epilepsia las crisis tienen lugar, de manera preferente durante el sueño, como sucede en la epilepsia generalizada tipo "Gran mal" o la epilepsia parcial

con sintomatología compleja. En la epilepsia rolándica, una forma de epilepsia parcial benigna de la infancia, las crisis se presentan casi exclusivamente durante el sueño, y es durante éste cuando encontramos en el electroencefalograma signos intercricos patognomónicos. Las crisis epilépticas nocturnas alteran la arquitectura del sueño pudiendo ocasionar de manera secundaria una sintomatología de insomnio o somnolencia diurna excesiva. En definitiva, cuando finalizamos la primera valoración en los niños del GE, encontramos los siguientes trastornos del sueño:

- a) En 6 casos un patrón de vigilia/sueño irregular (307.45-3), lo que representa el 60% de este grupo y el 2.32% de la muestra.
- b) En 2 pacientes se evidenció un síndrome de la fase de sueño retrasada (780.55-0), lo que significaba el 20% del grupo y el 0.77% de la muestra.
- c) En otros 2 casos se encontraron evidencias de un síndrome de la fase de sueño adelantada (780.55-1), lo que representa el 20% del GE y el 0.77% de la muestra -tabla XIX-.

Tabla XIX. Trastornos del sueño asociados a epilepsia

Tipos de trastornos del sueño	Clave C.I.T.S.	Nº de casos	%
Patrón de vigilia sueño irregular	307.45-3	6	60
Síndrome de la fase de sueño retrasada	780.55-0	2	20
Síndrome de la fase de sueño adelantada	780.55-1	2	20

II. Análisis comparativo entre los tres grupos

En este apartado se recogen los resultados obtenidos al ser comparados los valores obtenidos tras la exploración actigráfica y tras la recogida de orina de 24 horas en periodos de 12 horas según las variaciones circadianas (Día/Noche) en los tres grupos de niños considerados hasta el momento: GC, GP y GE.

Determinaciones urinarias de 6-Sulfatoxi-aMT

1) Valores de referencia correspondientes al grupo control (GC): a) 17.6 +/- 11.4 pg/ml en la muestra de las horas diurnas. b) 72+/-15.5 pg/ml en las muestras nocturnas. c) 41.17 pg/ml en orina de 24 horas.

2) Valores de la 6-Sulfatoxi-aMT en muestras de orina correspondientes al grupo de niños con trastornos del sueño (GP): a) Muestras de orina correspondientes a los periodos comprendidos entre las 09.00 horas y las 21.00 horas (27.4+/-7.8 pg/ml). b)

Muestras de orina correspondiente a los periodos comprendidos entre las 21.00 horas y las 09.00 horas (49.8+/- 22.4 pg/ml). c) Muestras de orina correspondientes a las 24 horas del día (33.7+/-15.4 pg/ml).

3) valores de 6-Sulfatoxi-aMT en el grupo de niños con epilepsias (GE): a) Muestras de orina correspondientes a los periodos comprendidos entre las 09.00 horas y las 21.00 horas (17+/-8.9 pg/ml). b) Valores correspondientes a los periodos comprendidos entre las 21.00 horas y las 09.00 horas (30.4 +/- 13.4 pg/ml). c) Valores correspondientes a las muestras de orina recolectada durante 24 horas (25.6 +/- 11.7 pg/ml).

En las -tablas XX, XXI, XXII, XXIII- se recoge un resumen de estos datos así como su correspondiente análisis estadístico (Análisis de la varianza) entre los diferentes grupos y contrastes posteriores (Test de Bonferroni). Como se podrá comprobar sólo expresamos el valor de la (F) de Snedecor para el anova y el valor de la (t) de la distribución de Bonferroni con su nivel de significación estadística si la hubiera.

Tabla XX. 6-Sulfatoxi-aMT. Valores medios en cada grupo

Factor Tiempo	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
M. Diurnas	17.6+/-11.4	27.4+/-7.8	17+/-8.9
M. Nocturnas	72+/-15.5	49.8+/-22.4	30.4+/-13.4
M. De 24 horas	41.17+/-14.3	33.7+/-15.4	25.6+/-11.7

Tabla XXI. 6-Sulfatoxi-aMT. Muestras diurnas. (F = 31.92)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 7.79;***	t = 0.18; NS
Grupo Problema	t= 7.79;***		t = 3.24; *
Grupo Epilepsia	t = 0.18; NS	t = 3.24; *	

Tabla XXII. 6-Sulfatoxi-aMT. Muestras nocturnas. (F = 52.88)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 9.01;***	t = 6.62 ; **
Grupo Problema	t= 9.01;***		t = 3.08; *
Grupo Epilepsia	t = 6.62 ; **	t = 3.08; *	

Tabla XXIII. 6-Sulfatoxi-aMT. Orinas de 24 horas. (F = 10.77)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 7.47;***	t = 3.20 ; *
Grupo Problema	t= 7.47;***		t = 1.66 ; NS
Grupo Epilepsia	t = 3.20 ; *	t = 1.66 ; NS	

N.S.= No Significativo; * = p < 0.05; ** = p < 0.01; *** = p < 0.001

En el Grupo Problema (GP), formado como ya ha sido descrito por 124 niños, se han podido diferenciar distintos patrones de producción y eliminación de melatonina y sus metabolitos, los cuales merecen la pena que sean comentados en un apartado

especial, en este sentido hemos podido distinguir cuatro patrones de producción y eliminación sustancialmente distintos:

1) Un primer grupo en el que el perfil excretor de la 6-Sulfatoxi-aMT en muestras de orina era similar al del grupo control, en el que se incluyeron finalmente 76 pacientes (61.29% del grupo de pacientes con trastornos del sueño) distinguiéndose a su vez las siguientes determinaciones en las muestras parciales y globales:

- a) Valores de la 6-Sulfatoxi-aMT en muestras de orina recogidas entre las 09.00 horas y las 21.00 horas 17.6 ± 7.4 pg/ml.
- b) Determinaciones encontradas en las muestras de orina recogidas entre las 21.00 horas y las 09.00 horas 74.6 ± 13.8 pg/ml.
- c) Determinaciones correspondientes a las muestras de orina recogidas en la orina de 24 horas 39.9 ± 8.6 pg/ml.

2) Un segundo grupo en el que en términos generales se podría afirmar que existe una escasa producción de melatonina, en el que se incluyeron un total de 12 pacientes (9.67% del grupo de pacientes con trastornos del sueño), en este grupo las determinaciones parciales y globales arrojaron los siguientes valores:

- a) En las muestras de orina recogidas en los periodos comprendidos entre las 09.00 horas y las 21.00 horas 13.6 ± 8.4 pg/ml.
- b) En las muestras de orina recogidas en las horas nocturnas (21.00 horas y 09.00 horas), unas cifras medias de 40.4 ± 8.2 pg/ml.
- c) En las muestras de orina correspondientes a la totalidad de la diuresis de 24 horas, los valores de este metabolito de la aMT fueron de 26.8 ± 6.5 pg/ml.

3) Un tercer grupo integrado por 18 pacientes (14.5% del grupo de pacientes con trastornos del sueño) en el que se demostró la ausencia de variación circadiana en la producción y eliminación de estos metoxi-indoles, grupo en el que encontraron los siguientes datos:

- a) En las muestras recogidas durante el periodo diurno, unos valores medios de 6-S-aMT de 38.4 ± 8.4 pg/ml.
- b) En las muestras recogidas durante el periodo nocturno unos valores medios de 41.6 ± 7.8 pg/ml.
- c) En las muestras de orina correspondientes al periodo de 24 horas unos valores medios de 39.6 ± 7.9 pg/ml.

4) Por último, se encontró un cuarto grupo en el que las cifras medias de aMT eran significativamente superiores a las correspondientes del grupo control, en consecuencia se trata de un grupo hiperproductor de aMT, en este grupo los valores medios encontrados en cada una de las muestras fueron los siguientes:

- a) En las muestras diurnas (09.00 horas hasta las 21.00 horas) unos valores medios de 56.8 +/-12.4.
- b) En las muestras nocturnas (21.00 horas hasta las 09.00 horas), unos valores medios de 94 +/- 33.8 pg/ml.
- c) En las muestras de orina correspondientes al periodo completo de 24 horas, unas cifras medias de 68.9 +/- 17.4 pg/ml.

En las -tablas XXIV, XXV, XXVI y XXVII-, se expresa de forma resumida los datos obtenidos en el análisis estadístico correspondiente, expresándose solamente el valor de la (F) de Snedecor del análisis global y el valor de (t) en las comparaciones posteriores al anova.

Tabla XXIV. Distintos patrones de producción de aMT (GP)

Factor Tiempo	aMT Normal	aMT Baja	aMT sin ritmo circadiano	aMT Elevada
M. Diurnas	17.6+/-7.4	13.6+/-8.4	38.4+/-8.4	56.8+/-12.4
M. Nocturnas	74.6+/-13.8	40.4+/-8.2	41.6+/-7.8	94+/-33.8
M. De 24 horas	39.9+/-8.6	26.8+/-6.5	39.6+/-7.9	68.9+/-17.4

Tabla XXV. 6-S-aMT. Análisis comparativo en muestras diurnas

Test de Bonferroni	aMT Normal	aMT Baja	aMT sin ritmo circadiano	aMT Elevada
aMT-Normal		t = 1.51; NS	t=9.83;***	t=17.5;***
aMT-Baja	t = 1.51; NS		t=7.81;***	t=13.61;***
aMT-Sin ritmo	t= 9.83;***	t=7.81;***		t=6.48;***
aMT-Elevada	t=17.5;***	t=13.61;***	t=6.48;***	

Tabla XXVI. 6-S-aMT. Análisis comparativo en muestras nocturnas

Test de Bonferroni	aMT Normal	aMT Baja	aMT sin ritmo circadiano	aMT Elevada
aMT-Normal		t = 6.4 ; **	t = 7.2 ; ***	t = 4.30 ; *
aMT-Baja	t = 6.4 ; **		t = 0.18 ; NS	t = 8.36 ; ***
aMT-Sin ritmo	t = 7.2 ; ***	t = 0.18 ; NS		t = 9.14 ; ***
aMT-Elevada	t = 4.30 ; *	t = 8.36 ; ***	t = 9.14 ; ***	

Tabla XXVII. 6-S-aMT. Análisis comparativo en orinas de 24 horas

Test de Bonferroni	aMT Normal	aMT Baja	aMT sin ritmo circadiano	aMT Elevada
aMT-Normal		t = 4.17 ; *	t = 0.11 ; NS	t = 10.9 ; ***
aMT-Baja	t = 4.17 ; *		t = 3.04 ; *	t = 11.19 ; ***
aMT-Sin ritmo	t = 0.11 ; NS	t = 3.04 ; *		t = 8.71 ; ***
aMT-Elevada	t = 10.9 ; ***	t = 11.19 ; ***	t = 8.71 ; ***	

N.S. = No Significativo; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Estudio actigráfico

Como ya se ha descrito en el método, para el análisis estadístico entre los grupos al ser variables continuas, se aplicó un test de comparación múltiple de medias (Análisis de la varianza) y en aquellas situaciones en las que encontramos un valor para la (F) experimental superior al correspondiente teórico de la tabla de Snedecor, se procedió al análisis posterior al ANOVA, en el caso que nos ocupa al tratarse de un desigual número de casos empleamos el test de Bonferroni. Seguidamente describimos las primeras estimaciones para cada variable, valor experimental de la F experimental y su nivel de significación en relación a la F teórica y posteriormente expresaremos en las tablas respectivas los resultados de las comparaciones entre grupos con su nivel de significación. En primer lugar como se indica en la -tabla XXVIII-, representamos los valores medios de las variables actigráficas para cada uno de los grupos de estudio.

Tabla XXVIII. Valores medios en cada uno de los grupos

	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epiléptico
Momento acostarse	22:15+/-45'	22:33+/-42'	20:40+/-38'
Momento levantarse	08:12+/-22'	08:08+/-24'	09:05+/-32'
Tiempo en cama	09h52'+/-38'	09h35'+/-36'	11h58'+/-36'
Inicio del sueño	22:19+/-42'	22:40+/-42'	20:50+/-35'
Termina el sueño	08:09+/-21'	07:52+/-22'	08:35+/-34'
Sueño teórico	09h30'+/-30'	09h18'+/-29'	11h34'+/-30'
Tiempo real de sueño. (TRS)	09h20'+/-27'	08h40'+/-25'	10h45'+/-25'
TRS (%)	98.24+/-0.7	93.1+/-0.8	92.9+/-1.1
Tiempo despierto (TD)	00:08+/-6'	00:35+/-20'	00:48+/-23'
TD (%)	1.40+/-0.11	6.8+/-0.15	7.1+/-0.23
Eficiencia del sueño	94.5+/-0.85	90.4+/-0.9	89.8+/-1.2
Tiempo de latencia	00:03+/-1'	00:10+/-2.5'	00:12+/-3.1'
Despertares	1.3+/-1.7	3.4+/-2.3	3.9+/-1.8

Resultados que de forma detallada pasamos a describir:

a) Momento de acostarse, en relación a esta variable encontramos tras la realización del análisis de la varianza un valor de F experimental de 35.6 y en consecuencia con un alto nivel de significación al ser comparado con la correspondiente F teórica ($p < 0.0001$) -tabla XXIX-.

b) Momento de levantarse, variable de gran importancia para la interpretación del estudio del sueño en la infancia, en la experiencia que presentamos ofreció al comparar las tres medias de la tabla precedente un valor de F experimental de 110.29, y en consecuencia altamente significativo ($p < 0.0001$) -tabla XXX-.

c) Tiempo de permanencia en cama. Como se puede comprobar en la tabla anterior, los valores medios correspondientes a cada uno de los grupos de estudio ofrecieron un valor de F de 63.91 y un valor de $p < 0.0001$ -tabla XXXI-.

d) Inicio del sueño. El momento de inicio del sueño ofreció igualmente diferencias entre los tres grupos de estudio considerados, habiéndose obtenido un valor de F experimental en el análisis de la varianza de 31.99, en consecuencia con diferencias estadísticamente significativas entre los mismos ($p < 0.0001$) -tabla XXXII-.

e) Finalización del sueño. También el análisis de esta variable ofreció diferencias entre los tres grupos, con un valor de F de 594.1 y ($p < 0.0001$) -tabla XXXIII-.

f) Sueño teórico. La contabilización del sueño teórico en los tres grupos de niños considerados ofreció una diferencia de medias estadísticamente significativa, con un valor de F experimental de 91.78 y un valor de ($p < 0.0001$) -tabla XXXIV-.

g) Tiempo real de sueño. El tiempo que finalmente durmieron los niños pertenecientes a cada uno de los grupos de estudio, también permitió encontrar diferencias estadísticamente significativas, al encontrar un valor de F experimental de 243.9 y un valor de ($p < 0.0001$) -tabla XXXV-.

h) Tiempo real de sueño en porcentaje. En relación a esta variable, las diferencias entre los valores medios se acentuaron mucho más, encontrándose un valor de F experimental de 1433.6 y ($p < 0.0001$) -tabla XXXVI-.

i) Tiempo que permanece el niño despierto. Como en los casos anteriores la variable que estudiamos también ofreció diferencias significativas entre las medias de los tres grupos de estudio. Valor de F = 113.4 ($p < 0.0001$) -tabla XXXVII-.

j) Tiempo que permanece el niño despierto expresado en porcentaje. Las diferencias advertidas anteriormente fueron mucho más llamativas, al ofrecer la F experimental un valor de 51045.4 ($p < 0.0001$) -tabla XXXVIII-.

k) Eficiencia del sueño expresado como porcentaje. En la misma línea de los resultados comentados con anterioridad, en este caso igualmente se encontró un valor de F experimental superior al valor teórico 702.3 y un valor de $p < 0.0001$ -tabla XXXIX-.

l) Tiempo de latencia del sueño. Variable de gran interés para la clasificación de algunos trastornos del sueño, ofreció así mismo diferencias entre los tres grupos, al haberse advertido un valor de F estadísticamente significativo ($F = 433.8$; $p < 0.0001$) - tabla XL-.

m) Número de despertares durante la noche. Como era de esperar por la propia clasificación de los grupos de estudio considerados, esta variable ofreció un valor experimental de 36.52, en consecuencia estadísticamente significativos ($p < 0.0001$) - tabla XLI-.

Tabla XXIX. Momento de acostarse. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 1.95$; NS	$t = 7.68$; ***
Grupo Problema	$t = 1.95$; NS		$t = 8.43$; ***
Grupo Epilepsia	$t = 7.68$; ***	$t = 8.43$; ***	

Tabla XXX. Momento de levantarse. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 12.72$; ***	$t = 9.97$; ***
Grupo Problema	$t = 12.72$; ***		$t = 5.06$; *
Grupo Epilepsia	$t = 9.97$; ***	$t = 5.06$; *	

Tabla XXXI. Tiempo en cama. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 2.31$; NS	$t = 10.44$; ***
Grupo Problema	$t = 2.31$; NS		$t = 11.30$; ***
Grupo Epilepsia	$t = 10.44$; ***	$t = 11.30$; ***	

Tabla XXXII. Inicio del sueño. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 2.27$; NS	$t = 7.08$; **
Grupo Problema	$t = 2.27$; NS		$t = 7.96$; ***
Grupo Epilepsia	$t = 7.08$; **	$t = 7.96$; ***	

Tabla XXXIII. Finalización del sueño. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 34.4$; ***	$t = 5.30$; *
Grupo Problema	$t = 34.4$; ***		$t = 8.0$; ***
Grupo Epilepsia	$t = 5.30$; *	$t = 8.0$; ***	

Tabla XXXIV. Sueño teórico. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		$t = 1.98$; NS	$t = 12.7$; ***
Grupo Problema	$t = 1.98$; NS		$t = 13.5$; ***
Grupo Epilepsia	$t = 12.7$; ***	$t = 13.5$; ***	

Tabla XXXV. Tiempo real de sueño. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 17.1;***	t= 10.35 ;***
Grupo Problema	t= 17.1;***		t= 16.9 ;***
Grupo Epilepsia	t= 10.35 ;***	t= 16.9 ;***	

Tabla XXXVI. Tiempo real (%). Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 52.3;***	t= 21.0 ;***
Grupo Problema	t= 52.3;***		t= 0.79 ; NS
Grupo Epilepsia	t= 21.0 ;***	t= 0.79; NS	

Tabla XXXVII. Tiempo despierto. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 14;***	t= 8.04 ;***
Grupo Problema	t= 14;***		t= 2.61 ; NS
Grupo Epilepsia	t= 8.04 ;***	t= 2.61 ; NS	

Tabla XXXVIII. Tiempo despierto (%). Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 312.1;***	t= 127.2; ***
Grupo Problema	t= 312.1;***		t= 6.69 ; **
Grupo Epilepsia	t= 127.2 ;***	t= 6.69; **	

Tabla XXXIX. Eficiencia del sueño (%). Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 32.2;***	t= 16 ;***
Grupo Problema	t= 32.2;***		t= 2.05 ; NS
Grupo Epilepsia	t= 16 ;***	t= 2.05 ; NS	

Tabla XL. Tiempo de latencia. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 28.1;***	t= 13.9 ;***
Grupo Problema	t= 28.1;***		t= 3.1 ; *
Grupo Epilepsia	t= 13.9 ;***	t= 3.1 ; *	

Tabla XLI. Despertares. Análisis comparativo.

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 8.2;***	t= 3.92 ; *
Grupo Problema	t= 8.2;***		t= 0.75 ; NS
Grupo Epilepsia	t= 3.92 ; *	t= 0.75 ; NS	

N.S.= No Significativo; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

III. Perfil secretor de melatonina

Como se ha indicado en el diseño experimental, en función de las características clínicas, neurosecretoras y actimétricas en el grupo problema, y en todos los casos del grupo epiléptico, se procedió a la realización de un perfil secretor de melatonina, técnica que permite con sólo 6 determinaciones (equidistantes en el tiempo,

aproximarnos al conocimiento del tipo de secreción de cada paciente) y poder definir si hay o no variación de tipo circadiana.

En el GP finalmente se incluyeron 18 pacientes, los cuales ofrecieron los valores plasmáticos de aMT circulantes que se recogen en la -Tabla XLII-. Una lectura inicial de estos datos y el perfil encontrado en cada caso permite distinguir los siguientes patrones:

a) Un primer grupo formado por cuatro pacientes (casos 1, 9, 12,16), en los que se consideró que el perfil secretor era muy similar al del grupo control, con unos niveles medios circulantes en rangos de normalidad y una acrofase en las horas apropiadas. En base a esta argumentación, estos pacientes no continuaron en el estudio y no pasaron a la fase siguiente.

b) Un segundo grupo formado por cuatro pacientes (casos 2, 7, 13, y 18) -figura 22- que presentaban como característica común un perfil bajo en los niveles circulantes de aMT, lo que induce a pensar que presentan una doble circunstancia que puede indicar la terapia exógena con aMT, por un lado la escasa producción y por otro la ausencia de ritmicidad de tipo circadiana.

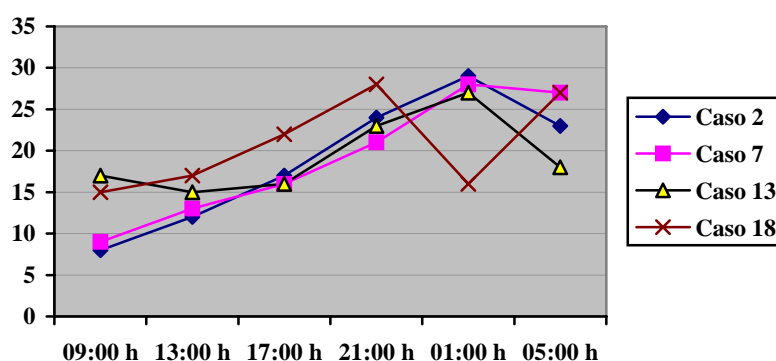


Figura 22- Cuatro casos del grupo problema (GP) caracterizados por la presencia de un bajo perfil de aMT (Obsérvese como incluso en las horas de máxima producción no se sobrepasan los 30 pg/ml) y ausencia de ritmo circadiano. Circunstancias que indicaron la posibilidad de realizar un ensayo con N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina

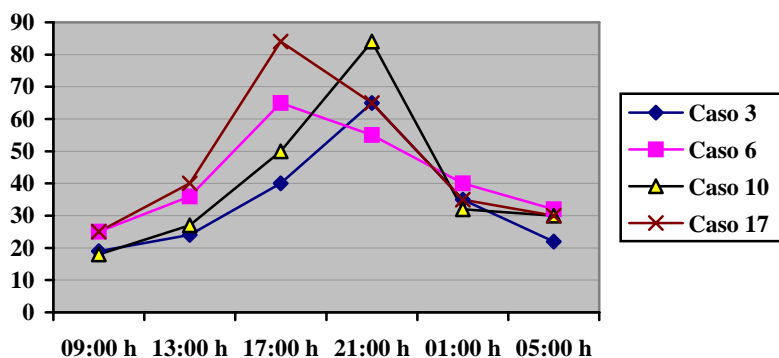


Figura 23- Cuatro casos del grupo problema (GP) caracterizados por la presencia de una acrofase (Momento en el que se produce la máxima producción de aMT) adelantada, obsérvese como este acontecimiento se produce entre las 01:00 horas y las 21:00 horas, aunque en todos ellos se confirma la existencia de ritmo circadiano. Circunstancias que indicaron la posibilidad de realizar un ensayo con N-Acetil-5-Metoxi-Triptamina, con la finalidad de ajustar la fase a las horas apropiadas.

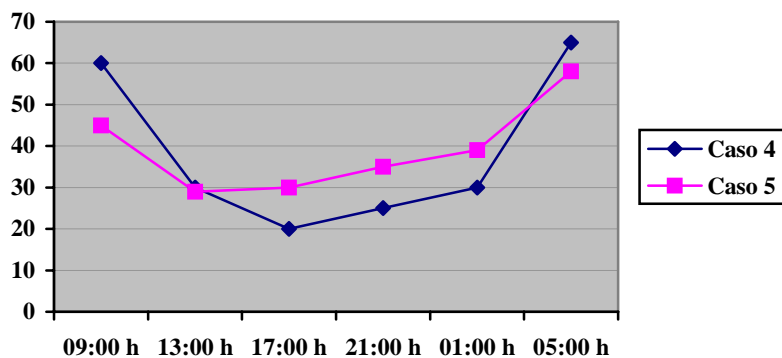


Figura 24- Representación gráfica del perfil secretor correspondiente a los casos 4 y 5 del grupo problema, se puede apreciar que se trata de dos situaciones similares caracterizadas por la existencia de una acrofase retrasada. El pico de máxima producción de melatonina (Acrofase) se produce entre las 05:00 y las 09:00 horas, por las mismas observaciones hechas en la figura anterior, estos pacientes son candidatos a ser tratados con aMT.

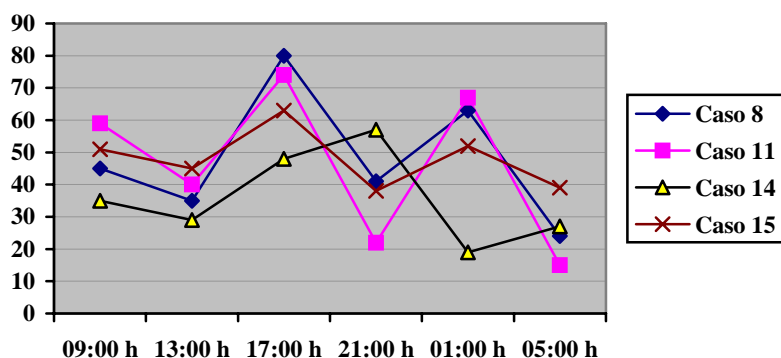


Figura 25- En esta imagen se recogen cuatro casos del grupo problema caracterizados por la presencia de:
 1) Una producción normal de aMT en términos generales. 2) La ausencia de ritmicidad de tipo circadiana.
 Se trata igualmente de pacientes candidatos para realizar un ensayo con aMT.

c) Un tercer grupo formado por cuatro pacientes (casos 3, 6, 10 y 17) –figura 23- en los que el dato de mayor relevancia se centra en la existencia de un pico de máxima producción de aMT antes de las horas naturales en las que ocurre este fenómeno (entre las 02.00 y las 04.00 horas).

d) Un cuarto grupo constituido por dos pacientes (casos 4 y 5) –figura 24- en los que el fenómeno es el contrario al del grupo precedente, ya que en este caso la acrofase se encuentra retrasada con picos de producción máxima después de las 04.00 horas.

e) Finalmente un quinto grupo en el que no se pudo definir ritmicidad, pero si unos niveles circulantes aceptables (casos 8, 11, 14 y 15) –figura 25-.

Tabla XLII. Perfil secretor de aMT en niños del (GP)

Caso Número	09.00 h. pg/ml	13.00 h. pg/ml	17.00 h. pg/ml	21.00 h. pg/ml	01.00 h. pg/ml	05.00 h. pg/ml
1	15	25	37	48	74	62
2	8	12	17	24	29	23
3	19	24	40	65	35	22
4	60	30	20	25	30	65
5	45	29	30	35	39	58
6	25	36	65	49	40	32
7	9	13	16	21	28	27
8	45	35	80	41	63	24
9	17	28	33	39	63	53
10	18	27	50	84	32	30
11	59	40	74	22	67	15
12	13	26	38	49	64	43
13	17	15	16	23	27	18
14	35	29	48	57	19	27
15	51	45	63	38	52	39
16	17	30	40	51	65	61
17	25	40	84	65	35	30
18	15	17	22	28	16	27
Media +/-	27.39+/-	27.83+/-	42.94+/-	42.78+/-	43.22+/-	36.44+/-
D.E.	17.18	9.39	22.26	17.92	18.42	16.40

En este mismo GP, como expresamos en la –figura 26-, la secreción de aMT ofreció unos valores medios que fueron sucesivamente de: 27.39 +/- 17.18 pg/ml a las 09:00 horas, 27.83 +/- 9.39 pg/ml a las 13:00 horas, 42.96 +/- 22.26 pg/ml a las 17:00 horas, 42.78 +/- 17.92 pg/ml a las 21:00 horas, 43.22 +/- 18.42 pg/ml a las 01:00 horas y 36.44 +/- 16.40 pg/ml a las 05:00 horas.

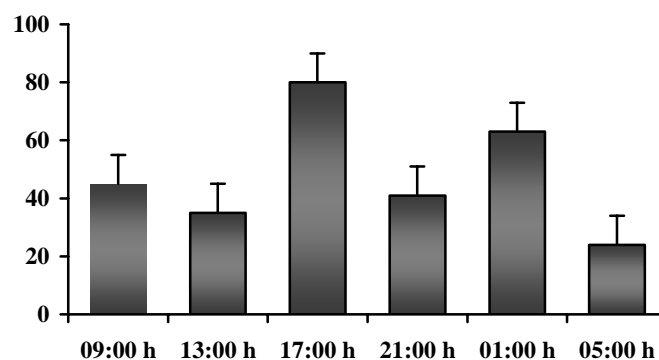


Figura 26- Valores medios de la secreción de aMT en el grupo de niños seleccionados (GP). Se trata de un perfil completamente atípico con un momento de máximo nivel a las 17:00 horas. El perfil que se ofrece es un buen reflejo de los que subyacen en cada caso en particular.

En el grupo de niños con epilepsias graves y trastornos del sueño, la situación era más homogénea y diferente que en el GP, describiéndose unos perfiles de aMT en general con dos características comunes, una disminución clara del nivel de producción de aMT y una acrofase o desplazada o ausente. En la -tabla XLIII- se recogen los datos correspondientes a los perfiles de aMT en el curso de las seis determinaciones realizadas durante 24 horas.

En este mismo GE, los valores medios para cada uno de los momentos en los que se realizó el estudio fueron claramente inferiores a los correspondientes al grupo control, con unas cifras de: 29.50 +/- 17.06 pg/ml a las 09:00 horas, 19 +/- 11.82 pg/ml a las 13:00 horas, 40.20 +/- 22.43 pg/ml a las 17:00 horas, 37.10 +/- 12.97 pg/ml a las 21:00 horas, 29.70 +/- 6.93 pg/ml a las 01:00 horas y 33.30 +/- 18.93 pg/ml a las 05:00 horas. Como se puede apreciar en la -figura 27- claramente diferente a las de referencia.

Tabla XLIII. Perfil secretor de aMT en niños con epilepsias graves (GE)

Caso Número	09.00 h. pg/ml	13.00 h. pg/ml	17.00 h. pg/ml	21.00 h. pg/ml	01.00 h. pg/ml	05.00 h. pg/ml
1	8	4	13	48	26	23
2	26	43	24	25	28	20
3	50	23	53	22	47	56
4	20	13	55	30	24	12
5	45	15	25	30	35	65
6	57	13	28	37	27	54
7	17	25	63	58	23	20
8	24	31	71	48	30	17
9	10	6	11	50	28	26
10	38	17	54	23	29	40
Media +/-	29.50 +/-	19 +/-	40.20 +/-	37.10 +/-	29.70 +/-	33.30 +/-
D.E.	17.06	11.82	22.43	12.97	6.93	18.93

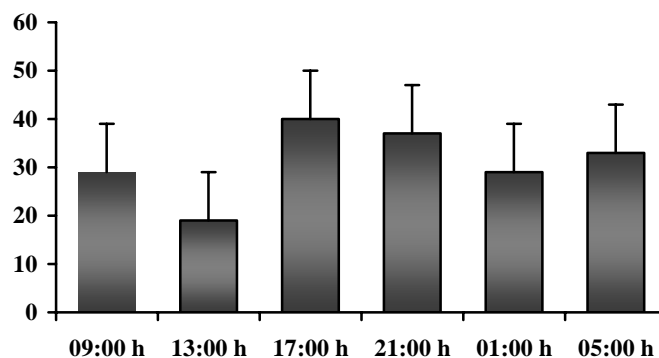


Figura 27- Representación gráfica de los valores medios de melatonina en el grupo de niños epilépticos. Se trata de una representación media de seis casos, en los que la producción en general es baja (Obsérvese como en las horas de máxima producción escasamente se llega a 35 pg/ml).

IV. Resultados tras administración del placebo

Como se puede comprobar en el diseño experimental, para tener referencias de cada paciente sometido finalmente a tratamiento con aMT, previamente y durante una semana se ensayó con un placebo preparado por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital, procediéndose tras este periodo, tanto en el grupo seleccionado de pacientes con trastornos del sueño (n = 14 niños), como en el GE (n = 10 niños) a realizar una valoración en muestras urinarias de la eliminación de 6-Sulfatoxi-aMT, así como a una nueva valoración actimétrica por un periodo de tres días, obteniéndose los resultados que seguidamente se detallan.

Determinaciones urinarias de 6-Sulfatoxi-aMT

En muestras urinarias recogidas para la cuantificación de la eliminación de 6-Sulfatoxi-Melatonina y valoración rítmica de su eliminación encontramos:

- a) Grupo de pacientes con trastornos del sueño seleccionados:
 - 1) En muestras recogidas durante el periodo de tiempo comprendido entre las 09:00 horas y las 21:00 horas una excreción de 21.6 +/- 7.1 pg/ml.
 - 2) En muestras recogidas durante el periodo comprendido entre las 21:00 horas y las 09:00 horas 38.4 +/- 17.6 pg/ml.
 - 3) Y finalmente en la valoración de la orina recogida durante las 24 horas 29.8 +/- 11.8 pg/ml.

b) Grupo de pacientes con epilepsias graves y trastornos del sueño:

1) Muestras diurnas (09:00 horas y 21:00 horas) unas cifras de 18.8 +/- 6.4 pg/ml.

2) Muestras nocturnas (21:00 horas y 09:00 horas) unas tasas de eliminación de 33.4 +/- 15.6 pg/ml y

3) Muestras procedentes de orina de 24 horas 27.4 +/- 10.4 pg/ml.

-Tabla XLIV-.

Tabla XLIV. 6-Sulfatoxi-aMT. Valores medios en cada grupo (Tras placebo)

Factor Tiempo	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
M. Diurnas	17.6+/-11.4	21.6+/-7.1	18.8+/-6.4
M. Nocturnas	72+/-15.5	38.4+/-17.6	33.4+/-15.6
M. De 24 horas	41.17+/-14.3	29.8+/-11.8	27.4+/-10.4

Exploración actigráfica

Tras la realización de esta nueva exploración, en este caso de más corta duración (72 horas), se obtuvieron los resultados que se recogen en la -tabla XLV-, donde se puede destacar como elementos de mayor interés:

a) En el grupo de niños seleccionados con problemas de sueño, un perfil de sueño claramente inferior al del grupo general del que fueron seleccionados, circunstancia por otra parte esperable puesto que se trataba de pacientes con unas características que hacían presumir unos datos como los que se presentan.

b) En el grupo de niños epilépticos (GE), los datos no variaron de forma significativa en relación a la determinación precedente.

Tabla XLV. Actimetría valores medios (Tras placebo)

	Grupo Control n = 124	Grupo Problema n = 14	Grupo Epiléptico n = 10
Momento acostarse	22:15+/-45'	22:45+/-52'	20:43+/-32'
Momento levantarse	08:12+/-22'	07:12+/-27'	09:07+/-30'
Tiempo en cama	09h52'+/-38'	08h27'+/-36'	11h56'+/-34'
Inicio del sueño	22:19+/-42'	22:53+/-41'	20:52+/-34'
Termina el sueño	08:09+/-21'	07:41+/-22'	08:32+/-28'
Sueño teórico	09h30'+/-30'	07h48'+/-29'	11h40'+/-26'
Tiempo real de sueño (TRS)	09h20'+/-27'	06h53'+/-21'	10h48'+/-25'
TRS (%)	98.24+/-0.7	88.2+/-2.8	92.5+/-1.6
Tiempo despierto (TD)	00:08+/-6'	00:55+/-12'	00:52+/-23'
TD (%)	1.40+/-0.11	11.7+/-15	7.42+/-0.33
Eficiencia del sueño	94.5+/-0.85	81.45+/-1.9	90.8+/-1.2
Tiempo de latencia	00:03'+/-1'	00:18'+/-2.5'	00:11'+/-2.'
Despertares	1.3+/-1.7	6.2+/-2.3	3.3+/-1.5

V. Resultados tras la administración de melatonina

Por último para realizar el ensayo final con la administración de una dosis de melatonina de 3 mg/día, treinta minutos antes de irse el niño a la cama y durante un periodo de tres meses consecutivos, se seleccionaron aquellos pacientes que reunían criterios establecidos a priori y que fueron comentados con anterioridad:

- 1) Existencia de trastornos del sueño.
- 2) Evidencia de una alteración en la secreción de melatonina, ya sea en su producción global o en su ritmo de secreción.

En definitiva, este ensayo se realizó con una muestra muy reducida de pacientes, en concreto 14 del grupo problema y los 10 que desde un principio formaron el grupo de niños con epilepsias graves.

Finalizado el ensayo se volvió a realizar una última valoración con los tres tipos de variables ya descritas con anterioridad:

- a) Perfil plasmático con muestras obtenidas cada 4 horas durante un periodo de 24 horas (Seis determinaciones de aMT).
- b) Perfil urinario en muestras de orina de procedencia diurna, nocturna y orina total de 24 horas.
- c) Valoración actimétrica de siete días. Obteniéndose con esta última valoración los resultados siguientes:

Perfil secretor de aMT

Como se puede apreciar en la -tabla XLVI- y -figura 28-, la administración de 3 mg de melatonina al día durante un periodo de tres meses, permitió obtener unas cifras circulantes claramente superiores a las que ofrecían estos pacientes antes de su administración e incluso muy superiores a las presentadas por el grupo de niños normales. Probablemente el aspecto de mayor interés clínico haya sido la correspondencia de estos hallazgos con la mejoría clínica de la situación como se comprobará posteriormente, fenómenos que a nuestro entender se debe no sólo a la administración de aMT, sino de igual manera a la forma de administración que permite obtener acrofases en las horas oportunas y una variación circadiana de acuerdo a los periodos de luz oscuridad que son propios del ser humano.

Tabla XLVI. Perfil secretor de aMT en el GP tras administrar aMT

Caso Número	09.00 h. pg/ml	13.00 h. pg/ml	17.00 h. pg/ml	21.00 h. pg/ml	01.00 h. pg/ml	05.00 h. pg/ml
1	85	73	61	49	128	115
2	110	89	71	51	165	140
3	150	129	84	43	195	180
4	140	101	69	38	201	175
5	150	111	71	51	225	180
6	101	89	63	57	140	135
7	145	127	73	60	250	195
8	63	53	35	45	89	80
9	58	48	32	43	99	75
10	105	73	43	52	170	135
11	120	89	58	58	165	135
12	121	97	62	41	180	140
13	111	88	59	39	190	135
14	138	107	68	47	204	170
Media +/- D.E.	114.07+/- 30.05	91 +/-24	60.6 +/- 14.79	48.14+/- 7.07	171.5+/- 45.53	142.14+/- 35.99

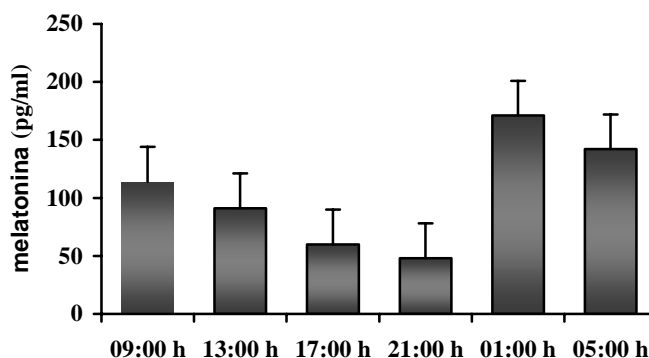


Figura 28- Valores medios de melatonina en seis momentos del día tras la administración de 3 mg/día de aMT durante tres meses. Es evidente que: 1) Las tasas circulantes son muy superiores a las iniciales o las del grupo control. 2) Se produce una clara y significativa variación de tipo circadiana.

Resultados que en gran medida son superponibles a los encontrados en el grupo de niños con epilepsias, en los que hemos podido apreciar acontecimientos totalmente superponibles a los referidos en el grupo anterior - tabla XLVII- y -figura 29-.

Tabla XLVII. Perfil secretor de aMT en niños del (GE) tras aMT

Caso Número	09.00 h. pg/ml	13.00 h. pg/ml	17.00 h. pg/ml	21.00 h. pg/ml	01.00 h. pg/ml	05.00 h. pg/ml
1	80	61	63	53	135	130
2	124	103	89	59	180	175
3	133	103	94	68	203	180
4	94	73	83	70	175	140
5	114	84	79	45	194	164
6	84	59	63	51	160	130
7	104	84	73	62	184	154
8	145	120	99	78	240	180
9	115	99	75	70	185	160
10	101	83	78	71	215	154
Media +/- D.E.	109.4+/- 20.91	86.90+/- 19.54	79.60+/- 12.03	62.70+/- 10.52	187.1+/- 28.94	156.70+/- 18.87

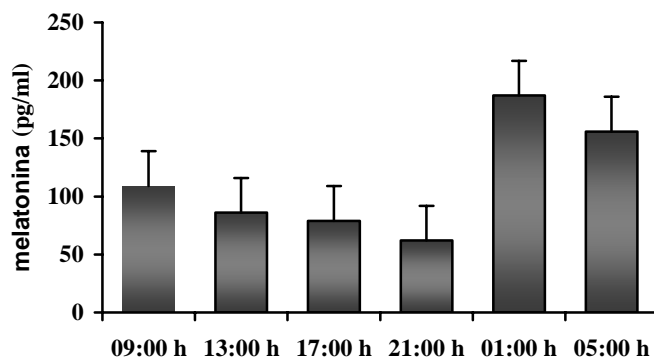


Fig.-29. Valores medios de melatonina en el grupo de niños con epilepsias graves y trastornos del sueño tras la administración de 3 mg/día de aMT durante tres meses. En general se puede considerar que la valoración que hacíamos en la (Figura 26) es igualmente válida en este caso, ya que se cumplen ambos acontecimientos: 1) Elevación de tasas de aMT, y 2) Presencia de ritmo circadiano.

Excreción urinaria de 6-Sulfatoxi-aMT

En correspondencia con los resultados ya expresados en las cifras plasmáticas de aMT, las eliminaciones en orina alcanzaron tanto en el grupo de niños problema como en el grupo de niños con epilepsias graves valores significativamente superiores a los mostrados por ambos grupos con anterioridad, así como a los ofrecidos por el grupo de niños normales. Paralelamente y como se recoge tanto en las -tablas XLVIII-LI-, como en la -figura 29- se vuelve a encontrar un ritmo circadiano en los niveles y eliminación de aMT y su metabolito 6-S-aMT.

Tabla XLVIII. 6-Sulfatoxi-aMT. Valores medios tras administrar aMT

Factor Tiempo	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
M. Diurnas	17.6+/-11.4	70.1+/-13.1	51.3+/-18.4
M. Nocturnas	72+/-15.5	228.6+/-59.4	150.4+/-68.8
M. De 24 horas	41.17+/-14.3	128.2+/-53.4	92.4+/-39.4

Tabla IXL. 6-Sulfatoxi-aMT. Muestras diurnas. (F = 143.82)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 15.37;***	t = 8.46; ***
Grupo Problema	t= 15.37;***		t = 3.75; *
Grupo Epilepsia	t = 8.46; ***	t = 3.75; *	

Tabla L. 6-Sulfatoxi-aMT. Muestras nocturnas. (F = 250.36)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 22.37;***	t = 2.49 ; NS
Grupo Problema	t= 22.37;***		t = 13.24; ***
Grupo Epilepsia	t = 2.49 ; NS	t = 13.24; ***	

Tabla LI. 6-Sulfatoxi-aMT. Orinas de 24 horas. (F = 106.6)

Test de Bonferroni	Grupo Control	Grupo Problema	Grupo Epilepsia
Grupo Control		t= 13.46;***	t = 6.79 ; **
Grupo Problema	t= 13.46;***		t = 3.77 ; *
Grupo Epilepsia	t = 6.79 ; **	t = 3.77 ;	

N.S.= No Significativo; * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$

Exploración actigráfica

Con respecto a la última exploración actigráfica realizada, como expresamos en la -tabla LII-, los resultados son clarificadores a la hora de poder interpretar el ensayo con aMT en la inducción del sueño en ambos tipos de pacientes. Como resumen final del análisis de este tipo de variables podemos afirmar que la actigrafía expresada por ambos grupos de pacientes es muy similar a la presentada por el grupo de niños normales tomados como referencia, con la excepción de:

- 1) Tres pacientes del grupo problema (21.42%) en los que a pesar de haberse modificado su perfil secretor de aMT, tanto los patrones de sueño subjetivos como los objetivos por medio de la exploración actigráfica no corroboraron estos resultados, permaneciendo con trastornos del sueño de similares características a los que presentaban al inicio del estudio.
- 2) Tres pacientes del grupo epiléptico con trastornos del sueño, en los que encontramos un fenómeno similar al del grupo anterior, lo que permite concluir que la eficacia fuese sólo del 70% y el fracaso de la terapia del 30%.

Tabla LII. Valores medios en cada uno de los grupos tras aMT

	Grupo Control n = 124	Grupo Problema n = 14	Grupo Epiléptico n = 10
Momento acostarse	22:15+/-45'	22:20+/-32'	21:03+/-42'
Momento levantarse	08:12+/-22'	07:58+/-22'	09:35+/-20'
Tiempo en cama	09h52'+/-38'	09h38'+/-24'	12h32'+/-43'
Inicio del sueño	22:19+/-42'	22:23+/-10'	21:05+/-24'
Termina el sueño	08:09+/-21'	07:45+/-12'	09:15+/-20'
Sueño teórico	09h30'+/-30'	09h22'+/-20'	12h10'+/-36'
Tiempo real de sueño (TRS)	09h20'+/-27'	09h10'+/-21'	11h55'+/-21'
TRS (%)	98.24+/-0.7	97.2+/-4.8	97.9+/-4.6
Tiempo despierto (TD)	00:08+/-6'	00:12+/-10'	00:15+/-20'
TD (%)	1.40+/-0.11	2.7+/-2.5	2.1+/-2.3
Eficiencia del sueño	94.5+/-0.85	95.15+/-2.9	95.07+/-2.2
Tiempo de latencia	00:03+/-1'	00:5.6+/-3.5'	00:6+/-3.5'
Despertares	1.3+/-1.7	2.2+/-2.4	2.3+/-2.5

DISCUSIÓN



Discusión

Consideraciones epidemiológicas

De alguna manera ya hemos comentado la importancia de los trastornos del sueño en la infancia, de todas formas creemos que por la trascendencia de los mismos y la influencia que éstos pueden ejercer sobre los hábitos cotidianos, necesarios para un normal crecimiento y desarrollo, vamos a describir algunos aspectos que consideramos de interés. En principio, veamos –figura 30- lo que puede ser un perfil de distribución del sueño normal, considerando tanto el sueño diurno como el nocturno en niños normales de distintas edades.

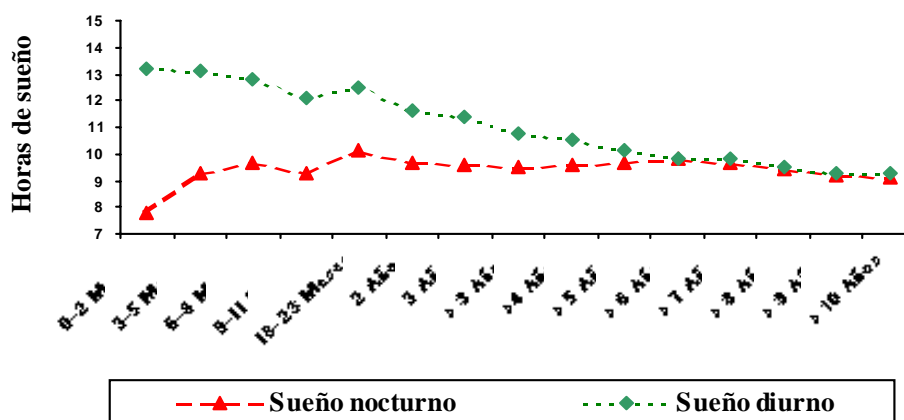


Figura 30- Horas de sueño nocturno y diurno en distintas edades

Sirvan estos comentarios iniciales para destacar que las características del sueño en la infancia difieren de forma sustancial con las del adulto, en el que se vienen publicando resultados de encuestas incluso a nivel nacional que hablan de una prevalencia en torno al 30% de la población.

En un informe técnico realizado por grupos de expertos de la WHO²³¹ (Para más información consultar la Oficina de la WHO Salud y medio ambiente), (Copenhague, 20 Enero de 2004), advierten sobre la influencia que los trastornos del sueño tienen sobre las enfermedades cardiovasculares, así como el impacto que determinados agentes estresantes ambientales tienen sobre el sueño, tanto del adulto como del niño. En el citado informe se indica que en los países de la Unión Europea casi un 20% de la población (80 millones de personas) sufre problemas de estrés y sueño con claras influencias sobre la salud.

Dentro de esta compleja problemática *Ramchandani y cols*²³², informan que los problemas para conciliar el sueño y la existencia de despertares nocturnos son los trastornos más comunes en niños pequeños, afectando a casi un 20% de los niños con edades comprendidas entre 1 y 3 años y cerca del 10% de los niños entre 4 y 5 años. Como se puede ver en la -figura 31-, los despertares nocturnos superan en promedio al 50% de la población infantil.

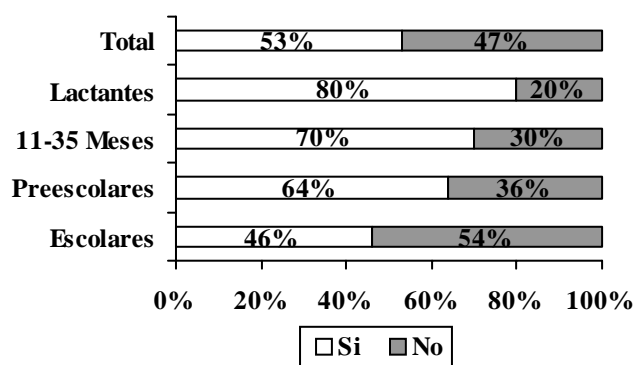


Figura 31- Porcentaje de niños que se despiertan durante la noche en distintas edades.

Por otra parte, estos mismos autores hacen una revisión sistemática para evaluar los tratamientos que se han propuesto para resolver los problemas del despertar nocturno en niños, llegando a las siguientes conclusiones:

- 1) No se ha demostrado que ningún tratamiento sea mejor que otros.
- 2) El tratamiento farmacológico (Fármacos tradicionales) es eficaz sólo a corto plazo y para algunos niños.
- 3) La intervención a nivel conductual parece ser el procedimiento de más garantías a medio y largo plazo.
- 4) De todas formas recomiendan que cada caso debe tratarse de forma individualizada por las particularidades y posibles variaciones que puede ofrecer el niño, la familia y la alternativa elegida.

En este mismo sentido *Owens y cols*²³³ tras realizar una amplia encuesta a pediatras, han comunicado igualmente algunos datos de interés, como pueden ser:

- 1) El número de niños con problemas de sueño, fue muy superior en los de menor edad (0-2 años) que en otras edades.
- 2) En determinados trastornos como el insomnio el pediatra prescribe medicación en un 39 % de los casos.

3) Entre las prescripciones se han incluido: clonidina, antihistamínicos, benzodiacepinas, hidrato de cloral, hipnóticos, antipsicóticos, anticonvulsivantes (Valproato sódico, topiramato, fenobarbital).

Consideraciones que ponen de manifiesto no sólo la magnitud del problema sino también la disparidad de criterios existentes en muchos de sus aspectos. En este orden de ideas parece pertinente el trabajo y la propuesta que presentamos de utilizar la melatonina para el tratamiento de los trastornos del sueño en los niños.

En nuestra experiencia y como queda recogido en las -tablas XVI y XVII-, las disomnias más frecuentes fueron la higiene inadecuada del sueño (14 casos), los trastornos del sueño intrínseco no especificados (10 casos), la existencia de un patrón de vigilia-sueño irregular (9 casos) y el síndrome de apnea obstructiva del sueño (8 casos), mientras que las parasomnias más frecuentes fueron los terrores nocturnos y la enuresis, cada uno de ellos con (12 casos). En relación a estas consideraciones creemos que es importante perfilar dos matices: a) El uso dispar de la terminología en los trabajos que se barajan, lo que obedece al manejo de unas fuentes metodológicas y de información no apropiadas (en la actualidad hay varios grupos internacionales que han dictado y publicado una lista de trastornos aceptados y los criterios diagnósticos correspondientes). b) La muestra que presentamos, tiene un sesgo a la hora de su extrapolación a la población general, debido a varias circunstancias; fueron enviados la gran mayoría por pediatras, sin duda había otros pacientes en los que el problema fundamental dejaba en un segundo lugar los trastornos del sueño, como después comentaremos nuestro objetivo no era realizar una valoración de tipo epidemiológica, etc. A pesar de tener una población con un promedio de edad mayor, los despertares nocturnos fueron más frecuentes entre la población que estudiamos, y como se pudo comprobar el número de veces que se despertaban los niños fueron respectivamente de 3.4 (GP) y de 3.9 (GE), cifras que experimentaron un cambio sustancial en los pacientes que recibieron melatonina. De momento, creemos que éste es un primer argumento para defender su empleo en el niño.

En la misma línea de las recomendaciones hechas por el Comité de Expertos de la WHO²³¹, deben considerarse como factores perturbadores de la calidad del sueño, el ruido ambiental, el tabaco, habitabilidad, hábitos nutricionales, ambiente familiar, nivel económico, grado de estrés, etc. En este sentido han sido publicados algunos datos de interés, como puede ser el hecho de que el niño tenga o no su propia cama, como se puede apreciar en la -figura 32-, aún quedan algunos niños, que a pesar de las recomendaciones difundidas siguen sin tener su propia cama, e incluso la presencia

en el dormitorio de determinados elementos potencialmente perturbadores -figura 33-, etc.

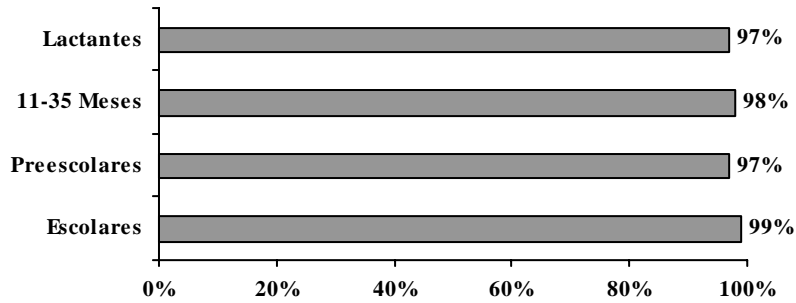


Figura 32- Porcentaje de niños que duermen en su propia cama.

Circunstancias que deben contemplarse tanto a la hora de hacer estudios poblacionales, como al estudiar a un paciente en concreto. En España, *Villo y cols*²³⁴ han manifestado que el insomnio infantil es el trastorno del sueño más frecuente, y dentro de éste las dificultades para conciliar el sueño y los numerosos despertares nocturnos. Estos trastornos afectan al 20 % de los niños entre 1 y 3 años y al 10 % entre 4 y 5 años^{235, 236}. La causa más habitual de este tipo de insomnio radica en un problema de tipo educacional que no permite al niño una adecuada maduración en el ritmo del sueño ^{237,238} aunque siempre hay que descartar otras posibles causas como el síndrome de apnea obstructiva del sueño ²³⁹.

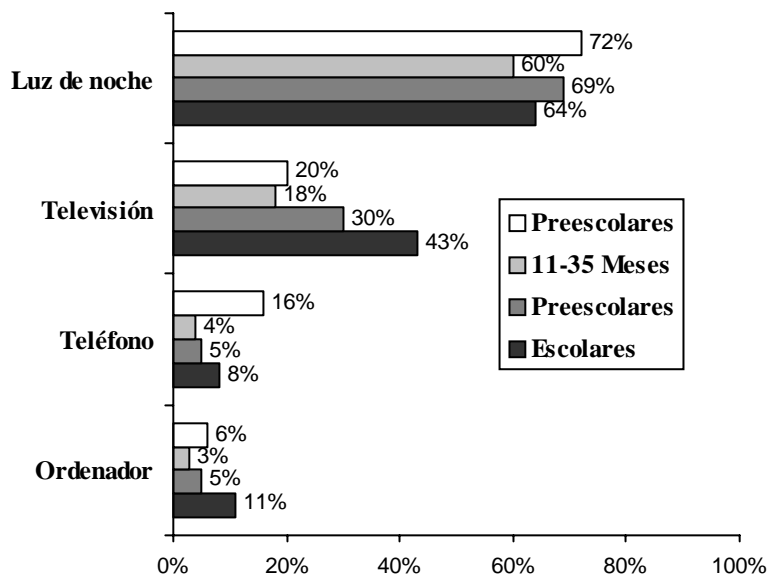


Figura 33- Elementos presentes en la habitación potencialmente perturbadores

*Convertini y cols*²⁴⁰ en una encuesta realizada a padres de niños sanos encuentran trastornos del sueño en el 37.4%, con una prevalencia de disomnias del 23.7%, siendo el miedo a dormir y la resistencia a dormir los trastornos más frecuentes. -tabla LIII-.

Tabla LIII. Prevalencia de disomnias por grupos etarios.

Disomnias	n	% de la población general n= 203	% En niños con T.S. n = 76	Grupo 1 (2-3 años) n = 72	Grupo 2 (4-5 años) n = 51	Grupo 3 (6-11 años) n = 80
Insomnio	0	0	0	0	0	0
Hipersomnia	1	0,49	1,3	0	1	0
T.RitmoS/V	3	1,47	3,9	2	1	0
R.D/M.D	44	21,6	57,8	19	13	12

Además, de los 25 niños que compartían la cama con los padres u otro adulto, 64% presentaban dificultades para dormir (16/25), mientras que los que dormían solos o con otro niño, las referían en el 33,7% porcentaje estadísticamente significativo (60/178): χ^2 : 8,55; $p= 0,0035$.

En el trabajo que presentamos pudimos comprobar que 49 de los 124 pacientes con trastornos del sueño presentaban parasomnias, pero hay que recordar que esta cifra no es representativa de nuestra población porque es una población sesgada (como ya anunciábamos) entre otras razones, al ser remitida precisamente para estudio por problemas de este tipo. De todas formas los datos aportados por otras series son también elevados, por ejemplo *Convertini y cols*²⁴⁰ -tabla LIV- en una encuesta realizada a padres refieren que un 26,4% de la muestra presentaba algún tipo de parasomnia, cifras similares a las de Kahn²⁴¹ que refiere un 29%.

Tabla LIV. Prevalencia de parasomnias por grupos etarios.

Parasomnias	n	% de la población general n= 203	% En niños con T.S. n = 76	Grupo 1 (2-3 años) n = 72	Grupo 2 (4-5 años) n = 51	Grupo 3 (6-11 años) n = 80
Pesadillas	17	8.3	22.1	10	3	4
Terrores Nocturnos	15	7.3	19.5	7	3	5
Sonambulismo	7	3.4	9.1	2	1	4
Bruxismo	11	5.4	14.3	5	3	
Enuresis	4	1.97	5.2	-	-	

Dentro de este grupo de trastornos hay a su vez referencias dispares con autores que encuentran en las pesadillas las alteraciones más frecuentes 10%-50% en niños con edades comprendidas entre 3-6 años²⁴², mientras que otros observan resultados muy distintos: *Smedje*²⁴³ detecta un 3,1% en niños de 5 a 7 años, *Beltramin*²⁴⁴ encuentra un 38% en el mismo grupo etario, *Pin Arboledas* un 30% desde los 2 años y *Pedreira* un 55% en un grupo de 233 niños de 6 a 11 años, con un pico máximo a los 9 años²⁴⁵. En cuanto a los terrores nocturnos, las cifras son muy similares 7,4%, con mayor prevalencia en el grupo de menor edad, coincidiendo con *Pedreira*²⁴⁵, que encontró un 7%; por su parte *Beltramin*²⁴⁴ constató un 5,4% en un grupo de niños de 1 a 5 años. Respecto a las demás manifestaciones de parasomnias, se observa que un 12.2% (De las parasomnias) y 2.32% del total de los trastornos del sueño de nuestra muestra presentaba sonambulismo, cifra mayor a la de otros autores. *Kahn*²⁴¹ ha detectado un 5% y *Blade*²⁴⁶ 9,7%. Los datos correspondientes a niños enuréticos no son superponibles a los referidos por otros autores (En este sentido es importante considerar la edad), publicando una incidencia del 2% de niños de 6 a 11 años, cifra que coincide con el trabajo de *Kahn*²⁴¹, pero no con el de *Smedje*²⁴³ que menciona un 5,3% en niños de 5 a 7 años, ni con el de *Blade*²⁴⁶ que informa un 5,3% en niños entre 5 y 12 años.

Por otra parte y en relación a la cohabitación, *Convertini y cols*²⁴⁰, refieren que el 86,7% de los niños compartían la habitación con los padres u otros familiares, hecho generalmente más relacionado con factores socioambientales (elevado número de convivientes, cantidad de habitaciones), que con trastornos del sueño. Resultados similares a los ya referidos con anterioridad por otros trabajos similares ^{241, 246,247} En cambio y como hemos representado en la -figura 33-, afortunadamente la mayoría de los niños duermen solos, porque el colecho si que creemos que es un factor a considerar como elemento favorecedor de la aparición de trastornos del sueño. En la aportación de *Convertini y cols*²⁴⁰, es significativo que de los 25 niños que compartían la cama, 16 (64%) presentaban dificultades para dormir, mientras que las referían el 33,7% de los 178 que dormían solos o con otros niños. Sin embargo, otros autores no encontraron asociación entre colecho y trastornos del sueño ^{245 242}. Se especula que la mayor prevalencia de trastornos del sueño, en niños que compartían la cama, informada en varias publicaciones se debería a una inseguridad del niño en relación con su madre, con sentimientos ambivalentes de ella hacia su hijo entrelazando actitudes positivas con sensaciones de resentimiento, que llevan al niño a demorar la posibilidad de lograr la regulación del sueño por sí mismo ^{244, 246, 248,249}. No se pueden dejar de mencionar aquí los factores culturales, ya que muchas familias de costumbres tan distintas a las occidentales, como es el caso de las asiáticas, tienen como modalidad habitual de crianza el compartir la habitación y la cama con sus hijos, sin

que ello sea vivido como un problema, aspectos que han sido corroborados por *Latz*, quien si bien encontró alta prevalencia de colecho en la población japonesa, no se asoció *per se* con trastornos del sueño²⁵⁰.

Aspectos metodológicos

En este sentido necesariamente debemos comenzar estos comentarios argumentando que el sueño en la infancia difiere de forma sustancial de las características del adulto y esto hace que los procedimientos empleados para su estudio en el adulto, no siempre serán igualmente útiles en el niño. En consecuencia creemos que la actimetría por su fiabilidad y fácil empleo será, como así lo están documentado distintos grupos un procedimiento de gran utilidad^{251, 252,253}.

En este orden de ideas, repasemos algunas diferencias importantes, en los primeros quince años de la vida se producen más cambios en la estructura del sueño y en las funciones fisiológicas asociadas a él que en el resto de la vida²⁵⁴. La cantidad de horas de sueño diurno y nocturno disminuye gradualmente a lo largo de la infancia^{255,256}. El ciclo sueño-vigilia tiene una duración de 25 horas aproximadamente, pero el oscilador interno está entrenado para adecuarse a las 24 horas mediante señales cronológicas como las actividades sociales, los horarios de comida y, especialmente, la luz ambiental²⁵⁷. Desde el punto de vista fisiológico, el sueño se divide en dos períodos alternantes de agitación y calma que se suceden con regularidad a lo largo de la noche²⁵⁸: 1)

El sueño activo o REM, responsable de la actividad onírica, que desempeña un papel primordial en la retención mnésica^{258,259}; en este estado los niños se despiertan fácilmente y se generan los sueños y las pesadillas.

2) El sueño calmo o no REM, en el que se lleva a cabo la síntesis proteica, la reparación energética y la secreción de hormona de crecimiento. Aquí se presentan trastornos del sueño del grupo de las parasomnias como; sonambulismo, bruxismo y enuresis^{255, 258}

Una vez finalizado el proyecto, somos conscientes que quizás hubiese sido más útil haber realizado un estudio de carácter poblacional para definir la prevalencia de cada uno de los trastornos del sueño en nuestra comunidad, pero se trata de un trabajo que metodológicamente es muy laborioso e inicialmente se escapaba de nuestras pretensiones, pero ya podemos adelantarles que estamos en ello. De hecho, ya se ha hecho la estimación de la población andaluza para aplicar la oportuna teoría de muestreo y disponemos de una encuesta construida con los criterios recomendados por las asociaciones internacionales en fase de validación. Encuestas en las que hemos tenido que incluir entre otros aspectos algunas situaciones que se

han descrito relacionadas con los trastornos del sueño, como pueden ser; la dermatitis atópica ²⁴⁸, antecedentes patológicos perinatales²⁶⁰, alteraciones del temperamento del niño y ansiedad por parte de los padres²⁶⁰, así como alteraciones de la higiene normal del sueño, la cohabitación en el dormitorio de los padres²⁶¹ y posibles situaciones de estrés que puedan influir sobre la dinámica de sueño del niño –figura 34-.

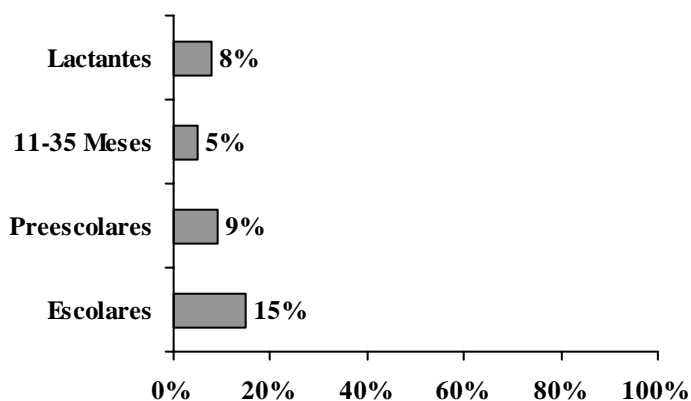


Figura 34- Porcentajes de padres que piensan que las situaciones de estrés familiar afectan a las características del sueño en el niño

Por otra parte se ha de destacar la importancia que tiene la aplicación de las técnicas estadísticas más oportuna para una correcta interpretación de los datos, y en este sentido, en concordancia con otros grupos de ámbito nacional entendemos que tanto las técnicas de monitorización continua como la valoración del análisis de Cosinor para estudiar los fenómenos que siguen un ritmo biológico son obligatorios para el análisis de los datos, si bien su manejo no está exento de dificultades.

En definitiva y bajo una perspectiva metodológica, hay que decir que estamos ante un tema, que en su vertiente pediátrica, está siendo sometido a una profunda revisión y en los próximos años, probablemente como consecuencia de la identificación de criterios válidos en el niño y la incorporación de nuevos procedimientos diagnóstico y terapéuticos, va a experimentar una transformación definitiva^{262, 263,264, 265, 266, 267}.

Consideraciones cronobiológicas del ciclo sueño-vigilia

Actualmente son perfectamente conocidas las estructuras anatómicas responsables del mantenimiento del ciclo vigilia-sueño –figura 35-. Se trata de una función fisiológica

profundamente relacionada con estructuras a nivel de hipotálamo y tronco cerebral, siendo el hipotálamo y la sustancia reticular mesencefálica-protuberancial adyacente las que determinan la regulación circadiana del ciclo sueño-vigilia. Sin embargo, el conocimiento anatómico no aclara la ritmicidad del funcionamiento de estas áreas, ni el porqué de sus fluctuaciones. La comprensión de los ritmos biológicos es de gran importancia para entender el proceso nosológico y el mantenimiento de la salud. La mayoría de los procesos biológicos se encuentran sometidos a la regulación de un reloj interno perfectamente sincronizado con los ciclos día/noche externos. De esta forma, las secreciones endocrinas, la regulación de la temperatura, los procesos sensoriales o cognitivos, se encuentran sincronizados con los ciclos de luz/oscuridad de 24 horas. La persistencia de estos ritmos cíclicos aún cuando el estímulo externo lumínico es transitoriamente inhibido sugiere que las estructuras reguladoras poseen un ritmo interno de funcionamiento dependiente, pero autónomo, del estímulo externo. La ubicación anatómica de estas estructuras pudo realizarse al comprobar que la lesión de los núcleos ventromediales del hipotálamo origina la supresión de los ritmos circadianos ²⁶⁸. Experimentos simultáneos realizados por *Stephan y cols* ²⁶⁹, identificaron la estructura responsable como el núcleo supraquiasmático del hipotálamo –figura 35-.

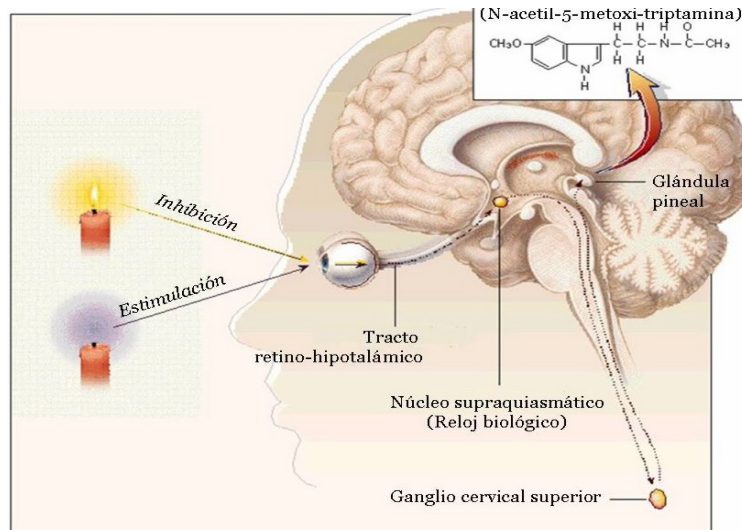


Figura 35- Estructuras anatómicas relacionadas con los ritmos circadianos.

Entre las funciones propuestas para el núcleo supraquiasmático en humanos están la regulación de la secreción rítmica de hormona del crecimiento, la excreción de calcio en orina, el control de la temperatura y la regulación del ciclo sueño-vigilia. Diversos estudios de experimentación animal sugieren la existencia de dos centros reguladores de ritmos circadianos diferentes ²⁷⁰. Según estos estudios, los reguladores circadianos se

encargarían del control de la temperatura corporal, regulación del cortisol plasmático, excreción de potasio en la orina y la regulación del sueño REM. El marcapasos de regulación de la temperatura corporal tiene un ritmo paralelo al ritmo de sueño-vigilia, se caracteriza por ser extremadamente estable y puede ser considerado como marcapasos principal de los ritmos circadianos del humano ²⁷¹. El ritmo circadiano de regulación de la temperatura tiene una duración estable de 25 horas cuando es desincronizado del ritmo de luz-oscuridad. Otros ritmos que se ajustarían igualmente a un ritmo estable de 25 horas en ausencia de estímulo lumínico son la secreción de cortisol o la excreción urinaria de electrolitos ²⁷². A diferencia de los periodos rotacionales de la tierra (24 horas), los periodos de 25 horas se corresponderían con los periodos del día lunar. El estadio vital en que se consigue una regulación efectiva de los ciclos de sueño-vigilia está en relación con el momento en que se consigue una mielinización efectiva de las fibras preópticas y una maduración del SNC suficiente para asumir su control. Clásicamente se ha supuesto que los recién nacidos prematuros tenían retraso en la adquisición del control del ritmo sueño-vigilia; sin embargo, estudios recientes han demostrado que no existen diferencias significativas entre recién nacidos a término y pretérmino en la regulación del ciclo sueño-vigilia cuando consideramos la edad postconcepcional corregida para la edad gestacional; en estos mismos estudios la periodicidad del ritmo sueño-vigilia se observó en el 50% de los recién nacidos pretérminos a las 11 semanas de edad postconcepcional, y en el 50% de los recién nacidos a término a las 5 semanas de edad postconcepcional ²⁷³. Nuestro grupo igualmente publicó en su día el ritmo de adquisición circadiana de la melatonina tanto en prematuros como en recién nacidos a término.

El momento del día ejerce una influencia fundamental sobre la distribución de los estadios del sueño, así el sueño REM ocurre preponderantemente durante las horas matutinas, en tanto el sueño de ondas lentas ocurre asociado a los periodos de vigilia previos. La sincronización de todos los ritmos circadianos del organismo parece realizarse a través del ritmo circadiano de luz-oscuridad, la exposición a la luz, independientemente del momento, tiene un efecto sincronizador de todos los ritmos circadianos del organismo. Diversos estudios han mostrado como la privación de sueño, aunque sólo sea por una noche tiene un efecto terapéutico, aunque poco duradero sobre los pacientes con depresión endógena ²⁷⁴, este efecto antidepressivo podría ser consecuencia de la modificación del ritmo circadiano, ya que diversos estudios han comprobado que el ritmo sueño-vigilia estaría adelantado en los pacientes con depresión y que mediante el tratamiento con antidepressivos retrasaría el ritmo hasta su posición original ²⁷⁵. Estos mismos estudios parecen indicar que la melatonina exógena puede tener un papel importante en la resincronización del ritmo

circadiano. A diferencia de otras aportaciones de la literatura, nuestro trabajo posee en este sentido las siguientes características:

- 1) Se estudia un variado número de problemas sobre una muestra previamente seleccionada.
- 2) Se ha incluido en el proyecto un grupo control con la misma edad y sexo que el grupo problema.
- 3) Como se puede comprobar en la -tabla XVI-, incluimos en el trabajo 9 casos que presentaban un patrón de vigilia-sueño irregular (3.48%), 6 casos (2.32%) que fueron diagnosticados finalmente de un síndrome de fase de sueño retrasada y otros 6 casos (2.32%) que presentaban un trastorno del ritmo circadiano no especificado.
- 4) En los pacientes seleccionados se realizó tanto un perfil de los niveles circulantes de aMT durante 24 horas, como un estudio de la eliminación urinaria de 6-S-aMT igualmente tanto durante el día como la noche.

Características que permiten afirmar que en los trastornos del sueño deben tenerse en consideración los problemas de ritmo, como elementos fundamentales, así como su relación con la producción de aMT.

Especialmente importante son estos aspectos en los niños que presentan problemas de tipo neurológicos, porque en ellos, además de producirse variaciones en la producción de carácter cuantitativo, es frecuente encontrar modificaciones del ritmo de producción con modificaciones de la acrofase, en concreto véase en la -tabla XIX- que los trastornos del sueño del (GE) fueron: 6 niños con un patrón de vigilia-sueño irregular (60%), 2 niños con un síndrome de fase de sueño adelantada (20%) y otros 2 niños (20%) con una fase de sueño retrasada. Entendemos que en estos casos la mejor manera de poder tratarse pasa por conocer la producción y eliminación de aMT y fundamentalmente el ritmo de producción y momento de la acrofase. Sólo de esta manera se podrán hacer comparaciones y valoraciones de la eficacia del procedimiento, en concreto si repasamos algunas de las publicaciones pediátricas que tratan el problema se puede comprobar que en la mayoría de las aportaciones los resultados son difícilmente comparables: a) *Jan JE y cols* ²⁷⁶ dan una dosis que oscila entre 2 y 10 mg. b) *Lapierre y cols* ²⁷⁷ bajan la dosis experimental a sólo 0.5 mg, pero la administran entre las 17:30 y las 19:30. c) *Camfield* ²⁷⁸ aporta durante 10 semanas 0.5-1 mg a las 18:00 horas. d) En cambio, *Etzioni* ²⁷⁹ probablemente sigue una pauta más similar a la nuestra al administrar 3 mg antes de acostarse, a un sólo paciente afecto de una tumoración pineal.

Si alguna experiencia es evidente sobre el papel sincronizador de la aMT sobre los ritmos circadianos, es su demostrada utilidad en la desincronización que se produce en los viajes transatlánticos "Jet-Lag", en estos casos precisamente el mecanismo patogénico por el que se produce el síndrome es el desplazamiento de la acrofase en la producción de melatonina^{280,281}.

Influencia de la melatonina sobre los ritmos sueño-vigilia y posibilidades futuras

La Clasificación de los Trastornos del Sueño publicada en 1.990 se fundamenta en los trastornos de los adultos, y como venimos argumentando existen notables diferencias entre el sueño del niño y el del adulto:

- a) El neonato pasa prácticamente el 50% del tiempo total de sueño en fase REM, proporción que irá disminuyendo en los primeros años de la vida.
- b) Determinados trastornos del sueño van íntimamente ligados a los normales procesos de desarrollo, en consecuencia alcanzará un significado y protagonismo especialmente importante durante la infancia, como pueden ser, la enuresis y los terrores nocturnos.
- c) Quizás el acontecimiento de mayor impacto fuese la asociación del síndrome de la muerte súbita, atribuidos en 1.973 por *Guilleminault, Demont y Monod*, a apneas durante el sueño.

Con ello, queremos insistir en la conveniencia de utilizar estas aportaciones como fuente de conocimientos para el estudio del niño y a la inversa, ya que el niño suele ofrecer un panorama bastante más complejo. Bajo nuestro punto de vista, en el problema que atendemos, necesariamente debemos recurrir inicialmente a experiencias desarrolladas en adultos, de hecho la primera aportación que relacionó la toma de aMT como posible tratamiento del insomnio es relativamente reciente, comprobándose como pequeñas dosis de melatonina indujeron el sueño en voluntarios sanos²⁸². De todas formas, ya antes el propio Lerner (descubridor de la melatonina) advirtió como la inyección de melatonina a sus pacientes les causaba una clara tendencia al sueño. Actualmente la inducción del sueño es la propiedad de la melatonina más aceptada. Es conocido como los distintos medicamentos que se han empleado para combatir el insomnio (antihistamínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, etc.) tienen numerosos y a veces importantes efectos secundarios como: taquicardia, sequedad de mucosas, pesadez, amnesias, distorsión de las fases del sueño, etc.^{283,284}. En cambio, en diversos trabajos se ha podido comprobar como la melatonina no posee efectos secundarios reconocibles. En este sentido, se han

realizado diversos experimentos encaminados a descubrir posibles efectos secundarios de la melatonina, entre los cuales destacan por su interés los siguientes ²⁸⁵:

- a) A pesar de administrarse cantidades muy altas, no ha sido posible definir la dosis letal 50 (DL50) de la aMT, al no advertirse efectos negativos en animales de laboratorio.
- b) En un trabajo realizado en ancianos mayores de 80 años se pudo demostrar que dosis tan elevadas como 50 mg de melatonina no tenían efectos negativos en esferas tan determinantes como la memoria, capacidad de concentración o actividad motora ²⁸⁶.
- c) En un ensayo doble ciego en voluntarios sanos que tomaron durante dos meses 10 mg/día (tres a cinco veces la dosis recomendada para inducir sueño) no se advirtieron efectos secundarios sobre aspectos comportamentales, capacidades, así como sobre diversos parámetros hematológicos y bioquímicos ²⁸⁷.
- d) Se ha podido comprobar que con el tiempo dosis terapéuticas (2 mg) no pierden actividad y continúan ejerciendo su acción inductora del sueño sin ninguna dificultad.
- e) Sólo han sido referidas además de la somnolencia un cierto estado de cansancio cuando se han administrado en voluntarios dosis de 240 mg ²⁸⁸.
- f) Quizás el dato de mayor interés para su futuro uso pediátrico es que se ha podido demostrar que como posible fármaco inductor del sueño, funciona prácticamente igual con dosis altas, dosis normales e incluso con dosis tan pequeñas como 0.1-0.3 mg, lo que le convierte desde un punto de vista pediátrico en un agente especialmente interesante ²⁸⁹.
- g) Incluso se ha descrito que una dosis de 0.5 mg tomada durante meses por un paciente con desajuste del ritmo circadiano sueño-vigilia, es capaz de regularlo e inducir un ritmo de aproximadamente 24 horas ²⁹⁰.

En este orden de ideas, es interesante la lectura del trabajo de *Sahelian*²⁹¹ específicamente dedicado al estudio de la melatonina y el sueño, y más aún la revisión publicada por *Jan y cols* ²⁹² referida al empleo de aMT en los trastornos del sueño en la infancia. Se ha publicado un estudio doble ciego, controlado con placebo, acerca de la eficacia de 5 mg de melatonina durante un mes, en 40 niños de 6-12 años de edad con trastorno para la inducción del sueño de más de 1 año de duración. Sólo en el grupo tratado se obtuvo un acortamiento significativo del tiempo transcurrido hasta apagar la luz, con acortamiento del tiempo de inicio del sueño (tanto según el diario de sueño como el registro actigráfico) y un incremento del tiempo total de sueño. Se observó además un adelanto del momento horario de

ocurrencia del pico de melatonina. Como efecto secundario se anotó cefalea leve en 2 niños, en los primeros días del ensayo. Dieciocho meses después de terminado, 13 de los 38 niños en los que se realizó un seguimiento, habían suspendido la medicación al normalizarse el patrón de sueño. Sólo uno no encontró mejoría a largo plazo. Un niño desarrolló una epilepsia generalizada leve cuatro meses después del inicio del estudio ²⁹³.

En niños con retraso psicomotor severo (con frecuencia asociado a epilepsia y/o ceguera) se observa con elevada frecuencia un patrón irregular de sueño y una excreción urinaria muy baja de 6-sulfatoxi-melatonina con ausencia de variación circadiana ^{294,295}, hallazgos que de alguna manera se han corroborado en el trabajo que presentamos. En el conjunto de estudios publicados en este tipo de pacientes, bajo tratamiento con melatonina se observa un incremento del porcentaje de sueño nocturno, con mejor eficiencia, manteniéndose inalterado el tiempo total de sueño en 24 horas al descender los periodos de sueño diurnos ²⁹⁴, sin ocurrencia de efectos secundarios ^{296,297}. En esta línea algunos trabajos concluyen que la melatonina sólo es útil en los trastornos del sueño de origen circadiano²⁹⁸, con frecuencia debidos a un trastorno visual por eliminación del efecto sincronizador de la exposición a la luz ²⁹⁹. Razones, que a la luz de los resultados que presentamos y las más recientes aportaciones que se vienen haciendo en adultos, nos parecen insuficientes, puesto que como se puede apreciar en los resultados, la aMT se ha mostrado útil; en trastornos intrínsecos del sueño que cursan con alteración del ritmo circadiano, escasa producción hormonal o desajuste de fase. De su utilidad como inductora del sueño se ha propuesto como una buena alternativa para lograr la sedación farmacológica en distintos procedimientos como pueden ser; realización de un EEG, etc.³⁰⁰ en base a que no altera la macroestructura del sueño, notándose únicamente una reducción del tiempo de latencia al mismo. También se ha demostrado útil para la realización de otros procedimientos diagnósticos ³⁰¹.

Por otra parte, y en lo que hasta el momento se conoce, la melatonina se ha mostrado tan eficaz como cualquiera de los somníferos empleados en el mercado, aún no estando totalmente aclarado el mecanismo íntimo a partir del cual produce esta interesante acción.

De todas formas si que hay explicaciones indirectas de gran interés:

- a) Es sobradamente conocido como el ritmo natural circadiano de la actividad del hombre sueño/vigilia sigue un periodo aproximado de 24 horas, íntimamente relacionado con la producción de melatonina, de tal manera que

incluso la presencia de luz durante la noche hará que desaparezca la producción de melatonina y el individuo se despierte.

b) Ha sido demostrado que el descenso de la temperatura corporal crea lo que se llama la *"antesala del sueño"*. La temperatura empieza a descender al caer la noche, admitiéndose que la melatonina es la hormona responsable de este descenso que facilita la relajación muscular propia de la *"antesala del sueño"*.

c) Además en los mecanismos íntimos del sueño se ha involucrado a determinadas aminas biógenas y péptidos cerebrales, estrechamente relacionados estructural y funcionalmente con la melatonina.

Teóricamente se podrían definir dos posibles indicaciones para la administración terapéutica de melatonina:

1) Cuando exista una escasa producción hormonal, que en principio sólo la encontraríamos en pocos niños.

2) Cuando se compruebe la existencia de un trastorno en el ritmo de producción, circunstancia en la que podremos encontrar con un importante número de niños, los cuales pueden presentar a su vez manifestaciones tan variadas como los trastornos del sueño normal, cólicos periumbilicales, apneas del sueño, terrores nocturnos, trastornos convulsivos, etc. ^{302,303}.

En consecuencia creemos que existen claras evidencias de la relación melatonina-sueño, así como un amplio e importante grupo de situaciones que habitualmente encontramos en nuestros pacientes pediátricos³⁰⁴, (convulsiones graves, encefalopatías progresivas, Síndrome de Angelman, etc.) que pudieran ser candidatos a su empleo, por lo que ante la ausencia demostrada de efectos secundarios puede estar indicado iniciar tratamientos con aMT.

Aunque en general es el descenso del pico nocturno de melatonina o la modificación de la fase de máxima secreción el marcador bioquímico de las patologías asociadas a la malfunción epifisaria, en algunos casos se ha relacionado una patología orgánica con el incremento de los niveles circulantes de la hormona pineal. Es el caso del síndrome de fatiga crónica en adolescentes y del autismo infantil. Un síntoma con frecuencia asociado con elevada frecuencia al síndrome de fatiga crónica es la menor calidad del sueño ³⁰⁵. En adolescentes afectados se ha comprobado un incremento significativo de la concentración salivar de melatonina entre las doce de la noche y las dos de la madrugada. No se detectaron diferencias en el horario de inicio del sueño ni en su duración total. Aunque en un subgrupo de niños con autismo

se ha encontrado una hipersecreción de melatonina que sería responsable de la inhibición de la hormona hipotalámica liberadora de corticotropina ³⁰⁶ (CRH, con resultado de descenso de ACTH y beta-endorfina hipofisaria) e incremento de serotonina, se ha indicado la posible eficacia de la melatonina en pacientes autistas con trastornos del sueño ³⁰⁷. En el Síndrome de Angelman la melatonina disminuye la actividad motora nocturna y facilita el sueño. El progresivo conocimiento de los factores implicados en el desarrollo del ritmo de melatonina en los lactantes y de las posibles repercusiones de su alteración, lideradas por los trastornos del sueño, va abriendo paso a estudios acerca de la utilidad de distintas formulaciones de melatonina y de análogos de la hormona pineal. En niños con trastorno de mantenimiento del sueño se ha demostrado la mayor eficacia de preparaciones de melatonina de liberación controlada, aunque en los trastornos de conciliación del sueño es más eficaz la melatonina de liberación rápida.

Tabla. LV. Ensayo con aMT

	n	Basal	Placebo	aMT
Latencia (h)	25	1.6 (1.6)	0.7 (1)	0.3 (0.9)
Sueño Nocturno Total	25	4.4 (1.7)	7 (2.2)	7.9 (1.4)
Sueño diurno (h)	25	1 (1.5)	0.7 (1.7)	0.6 (0.9)
Despertares noche	25	2.2 (1.5)	1.5 (2.1)	0.9 (1)
Despertar precoz	25	13 (5)	6 (0.43)	2 (0.2)

Coppola G and Col. Brain Development. 2004, 26:373-376

*Dodge y Wilson*³⁰⁸ realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego con un grupo control, en el que compararon la eficacia de la administración de melatonina sintética durante seis semanas a 20 niños con trastornos del desarrollo y alteraciones del sueño, respecto a un grupo control a los que se les administró un placebo. Todos los niños, excepto dos, conciliaron el sueño de forma más rápida cuando recibieron la melatonina. La duración del sueño mientras recibían la sustancia era significativamente mayor que durante el período de placebo, y no se recogió ningún efecto adverso, datos indicativos de que la melatonina podría ser eficaz en estos niños con trastornos del sueño y alteraciones del desarrollo. Se ha demostrado que bajas dosis de melatonina producen efectos beneficiosos sobre el sueño de individuos jóvenes y sanos³⁰⁹. Se administró a seis pacientes dosis de melatonina comprendidas entre 0,3 y 1 mg en tres horas al día: 18:00, 20:00 y 21:00. Estos pacientes cumplimentaron un cuestionario de calidad de sueño, según la *Stanford Sleepiness Scale*, e inmediatamente después de la última dosis fueron sometidos a un registro polisomnográfico. Se encontraron unos descensos significativos en las latencias del sueño tras el tratamiento con melatonina a las 18 y las 20 horas, a la vez que mejoraba

la eficacia del sueño y reducía el despertar intermitente. Sin embargo, a las 21 horas, la administración de 0,3 mg de melatonina incrementaba la latencia del comienzo del sueño y 1 mg de melatonina no mostraba efecto sobre las variables del sueño. El sueño es muy importante y es tan estrecha la relación que guarda con la epilepsia y las crisis epilépticas que modifica el registro electroencefalográfico hasta el extremo de que, por regla general, activa las anomalías paroxísticas cuando existen, y es capaz de producir numerosas modificaciones morfológicas, cuantitativas y cualitativas en la actividad paroxística de un paciente afecto de crisis epilépticas. Por este motivo, siempre ha existido la creencia de que la privación de sueño tiene una clara influencia sobre la actividad epileptógena.

De la misma forma, se ha objetivado que la administración de 5 mg de melatonina en adolescentes causa un significativo aumento tanto de la calidad del sueño como de la fase REM de éste ³¹⁰, estos mismos autores refieren que la aMT puede tomarse durante el día o al atardecer, ya que no aumenta su somnolencia por las mañanas, extremo que no compartimos entre otras razones porque es esencial una adaptación del pico plasmático (Acrofase) a las condiciones fisiológicas para lograr un ajuste de fase y lograr una sincronización de ritmos. Por otra parte, en experiencias previas de nuestro grupo, pudimos comprobar en un grupo de adultos voluntarios, como la ingesta en horas matutinas producía una somnolencia marcada.

Como resumen final de este aspecto creemos que hay suficiente evidencia para considerar la aMT como un producto útil en los trastornos del sueño, lo que falta por definir son aspectos concretos de la dosificación, momento de administración, controles necesarios e indicaciones precisas.

Papel neuroprotector de la melatonina

Relaciones evidentes

Es conocido que muchos pacientes epilépticos presentan los ataques convulsivos con cierta periodicidad³¹¹, y que más del 60% de las epilepsias están asociadas de forma temporal con el ciclo sueño-vigilia ³¹². Fenómenos debidos según algunos autores a alteraciones electroencefalográficas producidas por el sueño o el despertar, o por un cambio en la sensibilidad convulsiva a lo largo de las 24 horas del día, independientemente del estado de vigilia del paciente, según otros. Mediante monitorización EEG ³¹³ se ha determinado la existencia de una correlación entre la periodicidad EEG y la sensibilidad convulsiva ^{314, 315}.

Puesto que otras funciones biológicas periódicas son reguladas por estructuras neuronales, incluyendo el núcleo supraquiasmático y la glándula pineal, se ha investigado si los ritmos en la sensibilidad convulsiva pudieran estar modulados por estas estructuras cerebrales, encontrándose numerosas evidencias (sobre todo en experimentación animal) que apoyan la participación de la glándula pineal en la patología convulsiva:

- a) Las ratas tienen una sensibilidad diferente para las convulsiones audiogénicas dependiendo de la hora del día en que son expuestas a los estímulos.
- b) El mandril fotosensitivo parece tener un ritmo de sensibilidad para la inducción de convulsiones que se correlaciona con su ritmo diario de cortisol³¹⁶.
- c) Se ha observado un ritmo de complejos puntas-ondas en el EEG de ratas que dependía del ciclo luz-oscuridad ³¹⁷.
- d) Se ha implicado a la melatonina en su capacidad para modificar el ritmo circadiano de la catalepsia inducida por ketamina y las ausencias inducidas por gamma-hidroxibutirato en pollos ³¹⁸.
- e) Las ráfagas de luz o la exposición a otros ritmos distintos de luz inducen convulsiones en ciertos pacientes epilépticos ^{319, 320}, así como en el babuino fotosensitivo³²¹ y en el gato.
- f) *Ehlers y Killam* ³¹⁶ encontraron que la exposición constante a la luz eliminó el ritmo de sensibilidad convulsiva en mandriles que normalmente es observado en un fotoperiodo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los mandriles mantenidos bajo luz constante presentan un aumento de la sensibilidad convulsiva con relación a otros expuestos al fotoperiodo comentado.
- g) De forma natural ocurren cambios estacionales del fotoperiodo, con aumento o disminución en la duración del día según la época del año. Estos cambios pueden ser responsables de alteraciones temporales en la actividad convulsiva ^{322, 323}. Por otra parte, se ha sugerido que existe un componente estacional y/o lunar de la epilepsia en humanos³²³ y en modelos experimentales animales³²⁴. Incluso se ha llegado a afirmar mediante estudios epidemiológicos que el hombre es más susceptible a las convulsiones durante los meses de verano.

Experimentación animal

Hay cuatro formas principales de producir convulsiones en animales de experimentación: convulsiones genéticamente determinadas, por inducción eléctrica, por administración de compuestos químicos y por extirpación de la glándula pineal. *Bindoni y Rizzo* obtuvieron en 1965 un registro con características convulsivas en el hipocampo de conejos pinealectomizados, tras estimulación del hipocampo

contralateral. Así mismo, tras la extirpación de la glándula pineal la actividad eléctrica cerebral hace al animal más susceptible a los cuadros convulsivos³²⁵. Las descargas paroxísticas de ondas lentas de gran amplitud también se observan tras la inyección intraventricular de un anticuerpo anti-melatonina. Esto indicaría que la melatonina de secreción endógena puede ser una sustancia inhibidora en el SNC ³²⁶.

En el babuino papio-papio, animal que experimenta crisis convulsivas después de un estímulo lumínico, la melatonina tiene un efecto tranquilizante dosis-dependiente que se asocia a un leve descenso de la sensibilidad a la luz, modificando el patrón electroencefalográfico de descargas e incrementando el período de latencia³²¹. En ratas hembras pinealectomizadas se describen descargas paroxísticas en corteza, similares a las convulsivas³²⁷. Por extirpación quirúrgica de las paratiroides seguida días después de pinealectomía, el 80% de las ratas desarrollan convulsiones intermitentes^{325, 327}. El jerbo exhibe convulsiones después de una simple pinealectomía sin necesidad de extirpar las paratiroides previamente ³²⁸. En ninguna de las dos especies se modifican las convulsiones con extractos pineales. La administración de melatonina por implante subcutáneo en el jerbo pinealectomizado sí tiene propiedades antiepilépticas³²⁹, no ocurriendo así en la rata ³³⁰. *Philo* concluyó que la producción disminuida de noradrenalina cortical en gerbos pinealectomizados promueve la actividad convulsiva, sin embargo la disminución de los niveles de catecolaminas en jerbos intactos no produce convulsiones, por lo que se requiere algo más que la disminución del contenido de noradrenalina. Un hecho interesante es que los jerbos utilizados durante los meses de verano presentaron importantes y masivas convulsiones violentas tónico-clónicas, mientras que los utilizados durante los meses de invierno presentaron convulsiones leves. Por otra parte, los extractos pineales inducen una desincronización generalizada del EEG y elevan el umbral convulsivo para el estímulo eléctrico cortical en el encéfalo aislado del gato³²⁸.

El efecto sedante y anticonvulsivante de la melatonina se pone indirectamente de manifiesto por su capacidad de reducir los efectos estimulantes de las anfetaminas, y potenciar los producidos por los barbitúricos e hidrato de cloral en ratones. El potencial anticonvulsivante de la melatonina se ha ensayado en la prevención de varios tipos de convulsiones experimentales ante diversos estímulos [inyecciones de pentilentetrazol (PTZ), estímulo eléctrico de la amígdala, etc.]. *Albertson y cols*³³¹ demostraron en la rata que la melatonina posee una mayor capacidad anticonvulsivante en las convulsiones provocadas por PTZ que en las desarrolladas por estímulo eléctrico de la amígdala. Con dosis de melatonina que no provocan sedación sólo se obtiene un descenso de la duración y número de descargas posteriores a la crisis ("afterdischarges"), mientras que

las dosis asociadas a sedación y/o ataxia, además disminuyen la gravedad del cuadro convulsivo. La melatonina posee propiedades anticonvulsivantes significativas, aunque no es tan eficaz como los barbitúricos, benzodiazepinas y ácido valproico³³¹. Aunque en nuestra opinión esta afirmación deberá ser matizada en el futuro, sobretudo cuando nos referimos a niños. Tanto el ácido valproico como las benzodiazepinas elevan el contenido cerebral de GABA, mecanismo que explicaría su poder anticonvulsivante. En cambio, pequeñas dosis de melatonina aumentan la concentración de GABA en la corteza cerebral e hipotálamo de conejo, mientras que dosis superiores la disminuyen³³¹.

Experiencia clínica

En el ser humano se han realizado algunos estudios acerca del potencial anticonvulsivante de la administración de dosis farmacológicas de melatonina. Previamente volvamos a recordar que las convulsiones epilépticas se distribuyen según un ritmo circadiano³³², y la alteración de los ciclos normales³³³ por alteración del sueño³³⁴, estrés, alcohol, embarazo, etc., pueden precipitar un aumento de la frecuencia convulsiva. *Anton-Tay*^{335, 336}, observó que dosis mayores de 2 gramos/día reducen la actividad de puntas y la frecuencia convulsiva en pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal, aunque estos pacientes siguieron necesitando otros fármacos anticonvulsivos para el control de la enfermedad. La actividad de puntas fue reemplazada por ondas lentas theta, en la circunvolución del hipocampo y en la corteza temporal. Ésta fue la primera aportación de la literatura que relacionaba en el hombre melatonina y convulsiones. Otros autores³³⁷ cuantificaron la actividad eléctrica de niños con convulsiones, observando que durante la administración de melatonina en infusión continua esta actividad disminuía, para aumentar de nuevo 30 minutos después de terminada la infusión. En esta misma línea nuevas experiencias de laboratorio demuestran que la administración de melatonina se traduce en la aparición de sueño y sedación^{338, 339}. Además su administración ha ido seguida de otros efectos neurológicos como pueden ser sedación, somnolencia, sensación de bienestar y disminución de la actividad EEG^{340, 341, 342, 343}. En experimentaciones clínicas se está utilizando entre otros trastornos en el tratamiento de las alteraciones del sueño (objetivo fundamental de este trabajo), el "jet-lag", y para los desórdenes afectivos estacionales³⁴⁴, así como en la enfermedad de Parkinson, donde se ha comprobado que la administración continua de melatonina da lugar a un control del tremor y a somnolencia³⁴⁵, además de una mejoría para la realización de las actividades diarias. También se ha puesto en relación a la melatonina con ciertos síndromes depresivos, observando que cuanto más bajos son los niveles de melatonina en suero y orina, mucho más pronunciados son los síntomas de estos pacientes^{346, 347}. En modelos

animales se ha llegado a la conclusión de que la melatonina disminuye la excitabilidad neuronal y parece ser un anticonvulsivante natural^{324, 326, 331,348}.

Molina y cols^{349, 350} comunicaron una disminución del ritmo circadiano de aMT en niños con convulsiones epilépticas, el cual desaparece totalmente en otro grupo de niños afectados de convulsiones febriles. Junto a la desaparición del ritmo circadiano, se pudo comprobar que tanto los niños con epilepsia como los afectados de convulsiones febriles presentan una tasa significativamente mayor de melatonina en suero tras la aparición de una crisis^{351, 352}. Se ha comunicado una correlación lineal entre los niveles séricos de melatonina y la duración del episodio convulsivo, resultados que se interpretan como una respuesta pineal inmediata para lograr el cese de la convulsión, que indicaría una posible acción directa de la melatonina sobre la excitabilidad neuronal como neurotransmisor inhibitorio, entrando a formar parte de los mecanismos implicados en la génesis del período postictal refractario³⁵². Otro aspecto de interés en este sentido ha sido aportado por *Sánchez y cols*³⁵³, los cuales comunicaron una elevación de las tasas de aMT a los 60 minutos de la crisis y normalización de los niveles a las 24 horas de la misma.

En esta misma línea nuestro grupo de investigación decidió iniciar tratamiento con melatonina en una niña de un año de vida que desde el primer mes presentaba una epilepsia mioclónica progresiva que no se había podido controlar con múltiples tratamientos ensayados con los anticonvulsivantes conocidos. Esta niña llegaba a tener de 15 a 20 episodios diarios, presentando en varias ocasiones un status convulsivo. Tras el tratamiento con melatonina se produjo una disminución de la frecuencia e intensidad de las crisis. Tras casi tres años de tratamiento y por presentar una elevación de las transaminasas se ha retirado la aMT y nuevamente presenta crisis en mayor número e intensidad³⁵⁴. *Champney*³⁵⁵ ha referido, por su parte, otra experiencia similar a la que describimos en una niña de las mismas características. Hay otras evidencias que sustentan un papel por parte de la melatonina como protector celular (efecto que en última instancia se vería reflejado en un mayor dintel convulsivo), y en este sentido deben ser mencionados su capacidad para inducir el sueño, su acción inhibitoria general y su potente acción como antioxidante. Por último ha sido igualmente comunicada una estrecha relación entre los metabolitos del triptófano vía de los metoxi-indoles (cuyo mayor representante es la melatonina) y los metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina de los que son sobradamente conocidos sus efectos sobre el SNC, tanto en un sentido anti como proconvulsivante, relación que se ve claramente modificada tanto en su ritmo de producción como en su magnitud en niños afectados de manifestaciones convulsivas³⁵⁶.

Mecanismos de acción de la melatonina

Niles y cols ³⁵⁷ demuestran que la administración semicrónica de melatonina a ratas induce una mayor afinidad del GABA por su receptor, sin disminuir el número de receptores, y concluyen que los efectos psicofarmacológicos de la melatonina están, al menos en parte, relacionados con su capacidad para aumentar la transmisión GABAérgica mediante la modulación de la actividad del receptor GABA. En la rata, la eliminación de la melatonina circulante mediante pinealectomía disminuye y altera el ritmo circadiano de los receptores benzodiazepínicos³⁵⁸, y aumenta el número de receptores GABA, invirtiendo su ritmo circadiano³⁵⁹. La administración de melatonina revierte estos cambios, y produce un aumento en los niveles de GABA y de serotonina en el hipotálamo^{360, 361}.

Se ha demostrado una interacción entre la melatonina y péptidos corticotropos y opioides con el receptor cerebral de GABA-benzodiazepinas. La potenciación de este sistema neurotransmisor inhibitorio podría explicar, en parte, su efecto anticonvulsivante. Existe un ritmo circadiano melatonin-dependiente de los receptores cerebrales GABA_A y benzodiazepínicos ³⁶². La inyección de melatonina disminuye la concentración cerebral de GABA_A³⁶³, modifica la unión del GABA_A y benzodiazepinas a las membranas celulares ³⁶², y aumenta la velocidad de recambio del GABA_A cerebral, y sus efectos electrofisiológicos³³². Estas acciones explican los efectos hiperpolarizantes de la melatonina, aportados en estudios electrofisiológicos en diferentes áreas cerebrales^{331, 335}, apoyando el papel anticonvulsivante para este indol. La estimulación GABAérgica de baja intensidad despliega una respuesta hiperpolarizante debido al flujo aumentado de cloro. La estimulación de alta intensidad produce una salida de HCO₃⁻ y una corriente despolarizante que, consecuentemente, produce una excitación en vez de una inhibición. Este doble papel de las neuronas GABAérgicas puede explicar el efecto proconvulsivante de las altas dosis de melatonina. La administración de melatonina restablece su propio ritmo circadiano, y puede resincronizar la actividad cerebral. Restaurar los ritmos circadianos puede ser crucial para la normalización de esta actividad ³⁶⁴. En este sentido ya hemos comentado con anterioridad la importancia de este evento y su posible significado clínico.

Otro mecanismo de acción podría estar en relación con el catabolismo de melatonina a kinurenina producido en el SNC³⁶⁵. La kinurenina y su metabolito, el ácido kinurénico, se han implicado en el control de la actividad convulsiva ^{366, 367, 368}. La kinurenina, administrada centralmente, produce convulsiones³⁶⁶. Por el contrario, el ácido

kinurénico retrasa la aparición de convulsiones en ratas ³⁶⁹, e inhibe la convulsiones audiogénicas en ratones³⁷⁰. El mecanismo específico de la acción del ácido kinurénico es desconocido, aunque es un antagonista no selectivo de receptores de aminoácidos excitatorios^{371, 372}. Creemos que estas aportaciones son otras evidencias que hablan a favor de la necesidad de administrar la melatonina sólo en horas nocturnas, nuestro grupo ha comunicado una teoría de metabolización de estos productos que funciona a modo de una doble compuerta, de tal manera que durante las horas diurnas se deriva hacia la producción de kinureninas y durante la noche hacia los metoxi-indoles. Convencidos de este aspecto y como así ha sido recomendado por otros autores en el adulto, la administración de aMT a nuestros pacientes se realiza media hora antes de ir a dormir.

Algunos investigadores han relacionado los cambios hormonales del organismo con las convulsiones³⁷³. En algunas mujeres hay una evidente correlación entre las convulsiones y el ciclo menstrual, disminuyendo alrededor de éste. El tratamiento con anticonceptivos puede disminuir las convulsiones en estas pacientes³⁷⁴. La formación de kinurenina a partir de triptófano en la periferia se modifica en relación a la fase del ciclo menstrual³⁷⁵, esto podría producir modificaciones en los niveles centrales de kinurenina provocando un cambio en la susceptibilidad convulsiva. Por el contrario, las convulsiones pueden modificar el balance hormonal del plasma, específicamente los niveles de prolactina y cortisol^{376,377,378}. La modificación de los niveles hormonales según la estación del año es una conocida función de la glándula pineal³⁷⁹. Estos cambios podrían influir en la sensibilidad convulsiva.

Estudios bioquímicos y electrofisiológicos sostienen que los efectos anticonvulsivantes y depresores de la melatonina sobre la actividad neuronal pueden depender también de sus funciones antioxidante y anticitotóxicas, actuando como un aceptor de radicales libres³⁸⁰ y regulando los receptores glutamatérgicos cerebrales ^{381, 382}. Los radicales libres son compuestos químicos que tienen un electrón impar en su órbita externa, lo que les hace altamente reactivos. A partir del oxígeno se producen radicales hidroxilo (OH) que pueden ser muy tóxicos en el interior de las células. La estimulación excesiva de receptores cerebrales NMDA y el subtipo kainato de glutamato induce muerte celular³⁸³ por mecanismos exocitotóxicos. La activación NMDA produce óxido nítrico que puede ser perjudicial para las neuronas³⁸⁴. Por otra parte, la activación del kainato induce la producción de radicales libres. Cantidades altas de óxido nítrico son metabolizadas a peroxinitritos que, como radicales hidroxyl, inducen peroxidación de lípidos y muerte neuronal. Bajo condiciones normales, estos radicales libres son bloqueados por los antioxidantes endógenos, incluida la

melatonina. Sin embargo, una estimulación anormal de los receptores NMDA y kainato, que parece ocurrir en las convulsiones epilépticas³⁸⁵, produce un exceso de radicales libres, agotando la disponibilidad de antioxidante del organismo. El resultado es la producción de peroxidación de lípidos, más formación de radicales libres y muerte neuronal. La melatonina puede, no sólo contrarrestar los efectos del oxígeno producidos durante los eventos de excitotoxicidad, sino también reducir la actividad de la sintetasa de óxido nítrico ^{386, 387}. Estudios in vitro han mostrado una capacidad de la melatonina para neutralizar radicales hidroxilos mayores que el glutathion ³⁸⁸, y para neutralizar radicales peróxidos mayores que la vitamina E ^{389, 390}. Por otra parte, el efecto protector celular de la melatonina se ha puesto de manifiesto al reducir el daño producido en el DNA tras la exposición de animales a radiaciones ionizantes³⁹¹.

Por otra parte, queremos comentar la intensa producción de artículos que en los últimos años han aparecido acerca de la utilidad de esta interesante neurohormona en distintas situaciones patológicas que afectan al niño, con un nexo común entre los mismos caracterizado por la presencia de algún problema de tipo neurológico^{392, 393, 394, 395, 396, 397, 398}.

En definitiva, parece lógico admitir la existencia de un papel neuroprotector de la melatonina. Lo que resulta más difícil, de momento, es definir su utilidad como fármaco anticonvulsivante por diversas razones:

- a) La falta de ensayos clínico humanos.
- b) Resolver los problemas de dosificación.
- c) Descartar la posibilidad -hasta la actualidad no demostrada- de efectos adversos.
- d) Definición de las dosis e indicaciones precisas.

Aspectos que en fechas próximas serán aclaradas y podrá definirse si es o no útil como tratamiento anticonvulsivante. De cualquier forma, buscar una droga anticonvulsivante sin efectos tóxicos capaz de antagonizar los receptores glutamatérgicos es un punto clave en la investigación de la epilepsia. Aunque son necesarios más estudios, pensamos que la melatonina puede ser una de estas vías de investigación. La potenciación del complejo receptor GABA_A-benzodiazepinas por la melatonina más su inhibición por los receptores glutámicos y su papel como antioxidante, hacen de ella una prometedora droga anticonvulsivante (o al menos neuroprotectora), sola o en combinación con otros anticonvulsivantes clásicos. Además, la falta de efectos secundarios demostrada hasta ahora, es otro factor importante para su uso clínico en el tratamiento de la epilepsia. A priori, el uso de melatonina en los tratamientos

anticonvulsivantes podría ser ventajoso, porque induciría una modulación de los sistemas endógenos que podrían ser capaces de modificar la sensibilidad convulsiva.

CONCLUSIONES



Conclusiones

1) En base a los datos obtenidos en esta experiencia, así como a la información aportada por la literatura, creemos que los trastornos del sueño en la infancia son un grupo de problemas con las siguientes particularidades:

- a) Presentan una considerable prevalencia
- b) Son trastornos no bien conocidos
- c) Deficientemente tratados

2) La actimetría, en ausencia de unidades de sueño, bastante más complejas, puede convertirse en un recurso metodológico y práctico de primera magnitud, considerándose en función de los resultados obtenidos en este trabajo como un instrumento fiable, de fácil uso y barato a la hora de atender niños con trastornos del sueño.

3) Un considerable número de pacientes con trastornos del sueño, están relacionados con alteraciones en la secreción de melatonina, tanto desde el punto de vista cuantitativo -menor producción-, como cualitativo -trastorno del ritmo-.

4) Por su inocuidad, bajo costo y eficacia, la administración de melatonina está indicada en pacientes con trastornos del sueño en los que además concurren una o más de las siguientes condiciones:

- a) Escasa producción global de aMT
- b) Ausencia de ritmo circadiano
- c) Existencia de una acrofase adelantada
- d) Existencia de una acrofase retrasada

BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

Introducción

Historia de las investigaciones sobre el sueño

- 1.- Kohlschütter E. Messungen der Festigkeit des Schlafes. Zeitschrift rational Medizin 1862; 17: 209-253.
- 2.- Michelson E. Untersuchungen ueber die Tiefe des Schlafes. Psychologisch Arbeiten 1897; 2: 84-117.
- 3.- Loomis AL, Harvey EN, and Hobart GA. Cerebral status during sleep as studied by human brain potentials. J Exp Psychol 1937;12:127-144
- 4.- Aserinsky E. The discovery of REM sleep. J Hist Neurosci 1996 Dec; 5(3):213-27
- 5.- Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003 Fall;15(4):454-5.
- 6.- Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1957 Nov;9(4):673-90.
- 7.- Jouvet M. The paradoxical phase of sleep. Int J Neurol. 1965; 5(2):131-50

Aspectos epidemiológicos

- 8.- Simone F and cols. Educational compaign on the sleep of young children. Pediatrics 1987;42:(8)603-608
- 9.- Kann A and cols. Sleep problems in healthy preadoslents. Pediatrics 1989; Sep 84 (3) 542-546
- 10.- Valdizan JR, Vergara JM, Rodríguez Arrondo JP y Sáenz de cabezón A. Encuesta de opiniones del sueño realizadas a padres de niños escolarizados de 4 a 14 años de la provinvia de Zaragoza. Revista Española de Neurofisiología Clínica 1990; Vol.III (3-4)72-73
- 11.- National Sleep Foundation. 2004 Sleep in America. WBA, March 2004

Aspectos genéticos

- 12.- Honda Y, Doi Y, Juji T and Satake M. Narcolepsy and HLA: positive DR2 as a prerequisite for the development of narcolepsy. Folia Psychiatr Neurol 1984; Jpn 38:, 360.

- 13.- Montagna P, Cirignotta F, Sacquegna T, Martinelli P, Ambrosetto G, Lugaresi E. "Painful Legs and moving toes" associated with polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983 May;46(5):399-403.
- 14.- Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Lenzi PL, Lugaresi E. Insomnia: an epidemiological survey. *Clin Neuropharmacol* 1985;8 Suppl 1:S49-54.
- 15.- Abe K, Shimakawa M. Genetic and developmental aspects of sleeptalking and teeth-grinding. *Acta Paedopsychiatr* 1966 Nov;33(11):339-44.
- 16.- Abe K, Shimakawa M. Predisposition to sleep-walking. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1966;152(5):306-12
- 17.- Abe K, Shimakawa M. Genetic-constitutional factor and childhood insomnia. *Psychiatr Neurol (Basel)* 1966;152(6):363-9.

Definición

- 18.- Moruzzi G. The functional significance of sleep with particular regard to the brain mechanisms underlying consciousness. In: *Brain Mechanisms and Conscious Experience*, Eccles JC (ed), New York, Springer Verlag, 1966, (pp. 345-388).
- 19.- Niedermeyer E. Terminología de los estudios del sueño. *Trastornos del sueño* 1994; 1:10-12.
- 20.- LIVINGSTON R. Funciones neurológicas superiores: sueño. *Trastornos del sueño* 1994; 1:6-10.

Fases del sueño

- 21.- Breger L. Functions of dreams. *Journal of Abnormal Psychology*. Monograph nº 641, 1967.
- 22.- Claparède E. La fonction du sommeil. *Revista di Scienza*, 1908, 2: 141-158.
- 23.- Di Nisi J, Muzet A, Ehrhart J, Libert JP. Comparison of cardiovascular responses to noise during waking and sleeping in humans. *Sleep*, 1990, 13: 108-120.
- 24.- Roffwarg H, Muzio J, Dement W. Ontogenic development of human sleep-dream cycle. *Science*, 1966, 152: 604-618.
- 25.- Keefe FB, Johnson LC, Hunter EJ. EEG and autonomic response pattern during waking and sleep stages. *Psychophysiology*, 1971, 8: 198-212.
- 26.- Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. *Journal of Applied Physiology* 1955; 8: 1-10.
- 27.- Krueger JM and Obál F Jr (1993a) A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res* 2, 63-69.

- 28.- Dijk DJ and Czeisler CA (1995a) Circadian control of the EEG in non-REM sleep. *Sleep Res* 24, 518.
- 29.- Dijk DJ and Czeisler CA (1995b) Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 15, 3526-3538.
- 30.- Dijk DJ and Duffy JF (1999) Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Ann Med* 31, 130-140.
- 31.- Borbély AA and Achermann P (1999) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14, 557-568.
- 32.- Dijk DJ and Beersma DG (1989) Effects of SWS deprivation on subsequent EEG power density and spontaneous sleep duration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 72, 312-320.

Fisiología del sueño

- 33.- Adrien J (1995) The serotonergic system and sleep-wakefulness regulations. In: *Pharmacology of Sleep, Handbook of Experimental Pharmacology*, ed. A. Kales, pp 91-116. Berlin: Springer-Verlag.
- 34.- Benington JH and Heller HC (1994) Does the function of REM sleep concern non-REM sleep or waking? *Prog Neurobiol* 44, 433-449.
- 35.- C. Cirelli and G. Tononi (1998) Differences in gene expression between sleep and waking as revealed by mRNA differential display. *Brain Res Mol Brain Res* 56, 293-305.
- 36.- D. J. Dijk (1997) Physiology of sleep homeostasis and its circadian regulation. In: *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice*, ed. W. J. Schwartz, pp 10-33. Basel: Karger.
- 37.- D. J. Dijk and C. A. Czeisler (1994) Paradoxical timing of the circadian rhythm of sleep propensity serves to consolidate sleep and wakefulness in humans. *Neurosci Lett* 166, 63-68.
- 38.- T. Endo, C. Roth, H. P. Landolt, E. Werth, D. Aeschbach, P. Achermann and A. A. Borbély (1998) Selective REM sleep deprivation in humans: effects on sleep and sleep EEG. *Am J Physiol* 274, R1186-1194.
- 39.- B. E. Jones (1993) The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Prog Brain Res* 98, 61-71.
- 40.- M. Kerkhofs, E. Van Cauter, A. Van Onderbergen, A. Caufriez, M. O. Thorner and G. Copinschi (1993) Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *Am J Physiol* 264, E594-598.
- 41.- U. Kim, M. V. Sanchez-Vives and D. A. McCormick (1997) Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science* 278, 130-134.

- 42.- O. Hayaishi (1991) Molecular mechanisms of sleep-wake regulation: roles of prostaglandins D2 and E2. *FASEB J* 5, 2575-2581.
- 43.- O. Hayaishi (1998) Prostaglandins and sleep. In: *Sleep-Wake Disorders*, eds K. Meier-Ewert and H. Okawa, pp 1-10. New York: Plenum Press.
- 44.- J. M. Krueger and F. Obál Jr (1993b) Growth hormone-releasing hormone and interleukin-1 in sleep regulation. *FASEB J* 7, 645-652.
- 45.- J. M. Krueger and F. Obál Jr (1997) Sleep regulatory substances. In: *Sleep Science: Integrating Basic Research and Clinical Practice*, ed W. J.Schwartz, pp 175-194. Basel: Karger.
- 46.- J. M. Krueger, F. Obál Jr and J. Fang (1999a) Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *J Sleep Res* 8, (Suppl 1) 53-59.

Particularidades del sueño durante la infancia

- 47.- Adair R, Zuckermann B, Bauchner H, Philipp B, Levenson S. Reducing night waking in infancy: A primary care intervention. *Pediatrics* 1992;89:585-8.
- 48.- Ferber R. *Solve your child's Sleep Problems*. New York: Simon and Schuster, 1985.
- 49.- Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Sleep problems in early childhood: continuities, predictive factors and behavioural correlates. *Paediatrics* 1987;80:664-71.
- 50.- Adair R, Bauchner H, Philipp B, Levenson S, Zuckermann B. Night waking during infancy: The role of parental presence at bedtime. *Pediatrics* 1991;87:500-4.
- 51.- Ramchadani P, Wiggs L, Webb V, Stores G. Systematic review of treatments for settling problems and night waking in young children. *BMJ* 2000; 320:209-13.
- 52.- Blum NJ, Carey WB. Trastornos del sueño en lactantes y niños pequeños. *Pediatrics in Review* 1996; 17:123-128.

Trastornos del sueño en Pediatría

- 53.- Ajuriaguerra J, Marcelli D. *Manual de Psicopatología del niño*. Segunda edición. Barcelona: Ed. Masson, SA; 1987:78-87.
- 54.- Rodrigo Alfageme M. Trastornos del sueño en el niño y adolescente. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Rubio Roldán LA, Clemente Pollán J. *Pediatría Extrahospitalaria. Manual de diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Ed Díaz de Santos; 1989:313-318.
- 55.- Carey WB. Breast feeding and night waking. *J Pediatr* 1995; 87:327.
- 56.- Dahl RE, Bernhisel-Broadbent J, Scanlon-Holdford S, Sampson HA. Sleep disturbance in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149(8): 856-860.

- 57.- Atkinson E, Vetere A, Grayson K. Sleep disruption in young children. The influence of temperament on the sleep patterns of pre-school children. *Child Care Health Dev* 1995; 21(4): 233-246.
- 58.- Rath FH Jr, Okum ME. Parent and children sleeping together: Cosleeping prevalence and concerns. *Am J Orthopsychiatr* 1995; 65(3): 411-418.
- 59.- Ferber R. Sleep, sleeplessness, and sleep disruptions in infants and young children. *Ann Clin Res.* 1985; 17(5):227-34. .

Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño

60.- American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, revised. Diagnostic and Coding Manual. One Westbrook Corporate Center, Suite 920, Westchester, IL 60154-5767, U.S.A.

Insomnio conductual o psicofisiológico (370.42-0)

- 61.- Coleman RM. Diagnosis, treatment and follow-up of about 8,000 Sleep/Wake disorder patients. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: Natural history, epidemiology, and long-term evolution*. New York: Raven Press, 1983; 87-97.
- 62.- Hauri PJ. A cluster analysis of insomnia. *Sleep* 1983; 6(4): 326-338.
- 63.-Hauri P, Fischer J. Persistent psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep* 1986; 9(1): 38-53.
- 64.- Reynolds CF, Taska LS, Sewitch DE, et al. Persistent psychophysiological insomnia: Preliminary research diagnostic criteria and EEG sleep data. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 804-805.
- 65.- Sugerman JL, Stern J, Walsh JK. Waking function in psychophysiological and subjective insomnia [abstract]. In: Chase MH, Webb WB, Wilder-Jones R, eds. *Sleep research*. Los Angeles, California: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1984; 13: 169.
- 66.- Walsh JK, Nau SD, Sugerman J. Multiple sleep latency test findings in five diagnostic categories of insomnia [abstract]. In: Chase MH, Webb WB, Wilder
- 67.- Jones R, eds. *Sleep research*. Los Angeles, California: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1984; 13: 173.

Insomnio por patología psiquiátrica (290-319)

68.- Ganguli R, Reynolds CF 3d, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated, schizophrenics. A comparison with delusional and nondelusional

- depressives and with healthy controls. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 36–44.
- 69.- Van Kammen DP, van Kammen WB, Peters JL, et al. CSF MHPG, sleep and psychosis in schizophrenia. Clin Neuropharmacol 1986; 9(Suppl 4): 575–577.
- 70.- Zarcone VP. Sleep and schizophrenia. In:Williams RL, Karacan I, Moore CA, eds. Sleep disorders; diagnosis and treatment. New York: John Wiley, 1988; 165–188.
- 71.- Zarcone VP Jr, Benson KL, Berger PA. Abnormal REM latencies in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1987; 44: 45–48.
- 72.- Mendelson WB. Human sleep: research and clinical care. New York: Plenum Publishers, 1987; 323–342.
- 73.- Reynolds CF 3d, Shaw DM, Newton TF, Coble PA, Kupfer DJ. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety: a preliminary comparison with depressed outpatients. Psychiatry Res 1983; 8: 81–89.

Insomnio de causa ambiental (780.52-6).

- 74.- Cantrell RW. Prolonged exposure to intermittent noise: audiometric, biochemical, motor, psychological and sleep effects. Laryngoscope 1974; 84: 1–55.
- 75.- Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, et al. Sleep-wake disorders based on polysomnographic diagnosis. A national cooperative study. JAMA 1982; 247: 997–1003.
- 76.- Haskell EH, Palca JW, Walker JM, Berger RJ, Heller HC. The effects of high and low ambient temperatures on human sleep stages. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981; 51: 494–501.
- 77.- Roth T, Kramer M, Trinder J. The effect of noise during sleep on the sleep patterns of different age groups. Can Psychiatr Assoc J 1972; 17: S197–S201.
- 78.- Thiessen GJ, Lapointe AC. Effect of continuous traffic noise on percentage of deep sleep, waking, and sleep latency. J Acoust Soc Am 1983; 73: 225–229.

Insomnio por dependencia de drogas (780.54-6)

- 79.- Friedman PA. Poisoning and its management. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, eds. Harrison's principles of internal medicine, 11th ed. New York: McGraw-Hill, 1987.
- 80.- Kilburn KH, Seidman BC, Warshaw R. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. Arch Environ Health 1985; 40:229–233.

81.- Valciukas JA, Lilis R, Eisinger J, Blumberg WE, Fischbein A, Selikoff IJ. Behavioral indicators of lead neurotoxicity: Results of a clinical field survey. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 41: 217–236.

Insomnio de causa respiratoria (780.53-0) (780.51-0) (493)

82.- Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979; 300: 513–517.

83.- Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr* 1982; 100: 31–40.

84.- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 552–558.

85.- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27: 465–484.

86.- Hudgel DW. Clinical manifestations of the sleep apnea syndrome: In: Fletcher EC, ed. *Abnormalities of respiration during sleep*. Orlando: Grune & Stratton, 1986; 21–37.

87.- Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6: 633–650.

88.- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230–1235.

89.- Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 217–221.

90.- Cherniack NS. Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981; 305: 325–330.

91.- Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–858.

92.- Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G, Partinen M. Central sleep apnea and partial obstruction of the upper airway. *Ann Neurol* 1987; 21: 465–469.

93.-Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90: 165–171.

94.- Catterall JR, Rhind GB, Stewart IC, Whyte KF, Shapiro CM, Douglas NJ. Effect of sleep deprivation on overnight bronchoconstriction in nocturnal asthma. *Thorax* 1986; 41: 676–680.

95.- Clark TJH. The Philip Elleman lecture. The circadian rhythm of asthma. *Br J Dis Chest* 1985; 79:115–124.

- 96.- Douglas NJ. Asthma. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 591–600.
- 97.- Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 18–22

Insomnio por alteración del movimiento (307.47.4) (780.52-5), (780.52-4) (307.3) (307.47-0)(780.56-2)(780.59-0) (780.59-1)

- 98.- Broughton R. Human consciousness and sleeping/waking rhythms: A review and some neuropsychological considerations. *J Clin Neuropsychol* 1982; 4: 193–218.
- 99.- Broughton R. Neurology and dreaming. *Psychiatr J Univ Ottawa* 1982; 7: 101–110.
- 100.- Gastaut H, Broughton R. A clinical and polygraphic study of episodic phenomena in sleep: The Sakel lecture. *Recent Adv Biol Psychiatry* 1965; 7: 197–221.
- 101.- Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. Basel: Karger, 1980.
- 102.- Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10: 868–873.
- 103.- Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Adv Neurol* 1986; 43: 295–307.
- 104.- Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and waking disorders: Indications and techniques*. Menlo Park, California: Addison-Wesley, 1982; 265–295.
- 105.- Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P. Nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Advances in neurology*. In: Fahn S et al., eds. *Myoclonus*. New York: Raven Press, 1986; 295–306.
- 106.- Lugaresi E, Coccagna G, Berti-Ceroni G, Ambrosetto C. Restless legs syndrome and nocturnal myoclonus. In: Gastaut H, Lugaresi E, Berti-Ceroni G, Coccagna G, eds. *The abnormalities of sleep in man; proceedings of the 15th European meeting on electroencephalography*. Bologna: Auto Gaggi Editore, 1968; 285–294.
- 107.- De Lissovoy V. Head banging in early childhood. *Child Dev* 1962; 33: 43–56.
- 108.- Klackenburg G. Rhythmic movements in infancy and early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1971; 224: 74–83.
- 109.- Sallustro F, Atwell CW. Body rocking, head banging, and head rolling in normal children. *J Pediatr* 1978; 93: 704–708.
- 110.- Thorpy MJ, Glovinsky PB. Headbanging (jactatio capitis nocturna). In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 648–654
- 111.- Lee BI, Lesser RP, Pippenger CE, et al. Familial paroxysmal hypnogenic dystonia. *Neurology* 1985; 35: 1357–1360.

- 112.- Lugaresi E, Cirignotta F. Hypnogenic paroxysmal dystonia: Epileptic seizures or a new syndrome? *Sleep* 1981; 4: 129–138.
- 113.- Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P. Nocturnal paroxysmal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 375–380.

Insomnio por trastornos circadianos (307.45-0) (780.55-0)

- 114.- Aschoff J, Hoffman K, Pohl H, Wever R. Re-entrainment of circadian rhythms after phase shifts of the Zeitgeber. *Chronobiologia* 1975; 2: 23–78.
- 115.- Sleep and wakefulness in international aircrews. *Aviat Space Environ Med* 1986; 57: whole supplement.
- 116.- Klein KE, Wegmann HM, Hunt BI. Desynchronization of body temperature and performance circadian rhythm as a result of outgoing and homecoming transmeridian flights. *Aerospace Med* 1972; 43: 119–132.
- 117.- Sasaki M, Endo S, Nakagawa S, Kitahara T, Mori A. A chronobiological study on the relation between time zone changes and sleep. *Jikei Med J* 1985; 32: 83–100.
- 118.- Winget CM, DeRoshia CW, Markley CL, Holley DC. A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 1984; 55: 1085–1096.
- 119.- Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, et al. Chronotherapy: resetting the circadian clock of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 1981; 4: 1–21.
- 120.- Lingjaerde O, Bratlid T, Hansen T. Insomnia during the “dark period” in northern Norway. An explorative, controlled trial with light treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 506–512.
- 121.- Thorpy MJ, Korman E, Spielman AJ, Glovinsky PB. Delayed sleep-phase syndrome in adolescents. *J Adolesc Health Care* 1988; 9: 22–27.
- 122.- Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, et al. Delayed sleep-phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 737–746.

Insomnio por alteraciones del sistema nervioso central. (345)(330-337)

- 123.- Degan R, Niedermeyer E, eds. *Epilepsy, sleep and sleep deprivation*. Amsterdam: Elsevier, 1984.
- 124.- Fisch BJ, Pedley TA. Generalized tonic-clonic epilepsies. In: Luders H, Lesser RP, eds. *Epilepsy: Electroclinical syndromes*. New York: Springer-Verlag, 1987; 151–185.
- 125.- Janz D. The grand mal epilepsies and the sleep-waking cycle. *Epilepsia* 1962; 3: 69–109.

- 126.- Luders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Benign focal epilepsy of childhood. In: Luders H, Lesser R, eds. *Epilepsy: Electro-clinical syndromes*. New York: Springer-Verlag, 1987; 303–346.
- 127.- Sterman MB, Shouse MW, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press, 1982.
- 128.- Hansotia P, Wall R, Berendes J. Sleep disturbances and severity of Huntington's disease. *Neurology* 1985; 35: 1672–1674.
- 129.- Jankel WR, Allen RP, Niedermeyer E, Kalsher MJ. Polysomnographic findings in dystonia musculorum deformans. *Sleep* 1983; 6: 281–285.
- 130.- Mano T, Shizozawa Z, Sobue I. Extrapyrarnidal involuntary movements during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 35(Suppl): 431–442.
- 131.- Nomura Y, Segawa M, Higurashi M. Rett syndrome—An early catecholamine and indolamine deficient disorder? *Brain Dev* 1985; 7: 334–341.
- 132.- Quera-Salva MA, Guilleminault C. Olivopontocerebellar degeneration, abnormal sleep, and REM sleep without atonia. *Neurology* 1986; 36: 576–577.
- 133.- Segawa M, Igawa C, Ogiso M, Nomura Y, Kase M. Polysomnographical examination of dystonia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 57–58.

Insomnio sin alteración objetiva del sueño (370.49-1)

- 134.- Beutler LE, Thornby JI, Karacan I. Psychological variables in the diagnosis of insomnia. In: Williams RL, Karacan I, eds. *Sleep disorders: Diagnosis and treatment*. New York: John Wiley & Sons, 1978; 61–100.
- 135.- Karacan I, eds. *Sleep disorders: Diagnosis and treatment*. New York: John Wiley & Sons, 1978; 61–100.
- 136.- Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Guilleminault C, Zarcone VP, Spiegel R. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1382–1388.
- 137.- Spiegel R, Phillips R. REM arousal insomnia, a hypothesis. In: Levin P, Koella WP, eds. *Sleep* 1974. Basel: Karger, 1975; 464–467.

Insomnio idiopático (780.52-7)

- 138.- Carey WB. Night waking and temperament in infancy. *J Pediatr* 1974; 84: 756–758.
- 139.- Hauri PJ. A cluster analysis of insomnia. *Sleep* 1983; 6(4): 326–338.
- 140.- Hauri P, Olmstead E. Childhood onset insomnia. *Sleep* 1980; 3(1): 59–65.
- 141.- Monod N, Guidasci S. Sleep and brain malformation in the neonatal period. *Neuropaediatric* 1976; 7:229–249.

142.- Regestein QR. Specific effects of sedative/hypnotic drugs in the treatment of incapacitating chronic insomnia. *Am J Med* 1987; 83: 909–916.

143.- Regestein QR, Reich P. Incapacitating childhood-onset insomnia. *Compr Psychiatry* 1983; 24: 244–248.

Hipersomnias asociadas a apnea durante el sueño (780.53-0) Hipersomnias idiopáticas (780.54-7)

144.- Guilleminault C. Disorders of excessive sleepiness. *Ann Clin Res* 1985; 17: 209–219.

145.- Poirier G, Montplaisir J, Momege D, Decary F, Lebrun A. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic CNS hypersomnolence. *Sleep* 1986; 9: 153–158.

146.- Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. Basel: Karger, 1980.

Hipersomnias recurrentes (780.54-2)

147.- Critchley M, Hoffman HL. The syndrome of periodic somnolence and morbid hunger (Kleine-Levin syndrome). *Br Med J* 1942; 1: 137–139.

148.- Gallicek A. Syndrome of episodes of hypersomnia, bulimia, and abnormal mental states. *JAMA* 1954;154: 1081–1083.

149.- Reynolds CF, Kupfer DJ, Christiansen CL, et al. Multiple sleep latency test findings in Kleine-Levin syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1984; 172: 41–44.

150.- Roth B. Narcolepsy and hypersomnia. Basel: Karger, 1980.

151.-Takahashi Y. Clinical studies of periodic somnolence. Analysis of 28 personal cases. *Psychiatr Neurol (Jpn)* 1965; 853–889.

152.- Takahashi Y. Periodic hypersomnia and sleep drunkenness. In: Shimazono Y, Hozaki H, Hishikawa Y, eds. Pathological aspects of sleep disorders. *Psychiatr Mook (Jpn)* 1988; 21: 233–247

Parasomnias

153.- Ferber R. Sleep disorders in infants and children. In: Riley TL, ed. Clinical aspects of sleep and sleep disturbance. Boston: Butterworth, 1985; 113–158.

154.- Gastaut H, Broughton R. A clinical and polygraphic study of episodic phenomena during sleep. In: Wortis J, ed. Recent advances in biological psychiatry, Volume 7. New York: Plenum Press, 1965; 197–223.

155.- Roth B, Nevsimalova S, Sagova V, Paroubkova D, Horakova A. Neurological, psychological and polygraphic findings in sleep drunkenness. *Arch Suisse Neurol Neurochirurg Psychiatr* 1981; 129:209–222.

- 156.- Broughton RJ. Sleep disorders: disorders of arousal? Enuresis, somnambulism, and night mares occur in confusional states of arousal, not in "dreaming sleep." *Science* 1968; 159: 1070–1078.
- 157.- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, et al. Hereditary factors in sleepwalking and night terrors. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 111–118.
- 158.- Fisher C, Kahn E, Edwards A, Davis DM. A psychophysiological study of nightmares and night terrors. I. Physiological aspects of the stage 4 night terror. *J Nerv Ment Dis* 1973; 157: 75–98.
- 159.- Broughton R. Pathological fragmentary myoclonus, intensified sleep starts and hypnagogic foot tremor: Three unusual sleep-related disorders. In: Koella WP, ed. *Sleep* 1986. New York, Stuttgart: Fischer-Verlag, 1988; 240–243.
- 160.- Kennard MA, Scharzman AE, Millar TP. Sleep consciousness and the alpha electroencephalographic rhythm. *Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79: 328–342.
- 161.- Oswald I. Sudden bodily jerks on falling asleep. *Brain* 1959; 82: 92–93.
- 162.- Fisher CJ, Byrne J, Edwards T, Kahn E. A psychophysiological study of nightmares. *J Am Psychoanal Assoc* 1970; 18: 747–782.
- 163.- Hartman E. *The nightmare*. New York: Basic Books, 1984.
- 164.- Hersen M. Personality characteristics of nightmare sufferers. *J Nerv Ment Dis* 1952; 153: 27–31.
- 165.- Mack JE. *Nightmares and human conflict*. Boston: Little & Brown, 1970.
- 166.- Funch DP, Gale EN. Factors associated with nocturnal bruxism and its treatment. *J Behav Med* 1980; 3: 385–397.
- 167.- Glaros AG, Rao SM. Bruxism: a critical review. *Psychol Bull* 1977; 84: 767–781.
- 168.- Kravitz H, Boehm JJ. Rhythmic habit patterns in infancy: Their sequence, age of onset, and frequency. *Child Dev* 1971; 42: 399–413.
- 169.- Reding GR, Zepelin H, Robinson JE Jr, Zimmerman SO, Smith VH. Nocturnal teeth-grinding: All-night psychophysiological studies. *J Dent Res* 1968; 47: 786–797.
- 170.- Rugh JD, Harlan J. Nocturnal bruxism and temporomandibular disorders. *Adv Neurol* 1988; 49: 329–341.
- 171.- Ware JC, Rugh JD. Destructive bruxism: Sleep stage relationship. *Sleep* 1988; 11: 172–181.
- 172.- Agarwal A. Enuresis. *Am Fam Physician* 1982; 25: 203–207.
- 173.- Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate. Study of 1129 enuretics. *Arch Dis Childhood* 1974; 49: 259–263.
- 174.- Mikkelsen EJ, Rapoport JL. Enuresis: Psychopathology, sleep stage, and drug response. *Urol Clin North Am* 1980; 7 : 361–377.
- 175.- Scharf MB. *Waking up dry: How to end bedwetting forever*. Ohio: Writer's Digest Books, 1986.

- 176.- Schmitt BD. Nocturnal enuresis: an update on treatment. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 21–36.
- 177.- Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1985; 9: 173–182.

Exploración y diagnóstico de los problemas de sueño en la infancia

- 178.- Harris P, Brockmann P, Munoz C, Mobarec S, Mesa T, Sanchez I. Polysomnographic abnormalities in infants with gastroesophageal reflux. *Rev Med Chil* 2003 Oct;131(10):1143-50.
- 179.- American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Lawrence: Allen Press. 1990
- 180.- American Sleep Disorders Association Atlas Task Force. Recording and scoring leg movements. *Sleep* 1993; 16: 749-759.
- 181.- American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the use of actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders. *Sleep* 1995; 18(4): 285-287.
- 182.- Begg, C. B. Advances in statistical methodology for diagnostic medicine in the 1980's. *Statistics in Medicine* 1991; 10: 1887-1895.
- 183.- Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-Dopa: a double-blind controlled study. *Neurology* 1988; 38: 1845-1848.
- 184.- Coleman R M. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In C. Guilleminault (Ed.), *Sleep and Waking Disorders: Indications and Techniques* 1982 (pp. 265-295).
- 185.- Gouvier W D, Hayes J S, Smiroldo BB. The significance of base rates, test sensitivity, test specificity, and subjects' knowledge of symptoms in assessing TBI sequelae and malingering. In C. Reynolds (Ed.), *Detection of malingering in head injury litigation* 1988 (pp. 55-79). New York: Plenum Press.
- 186.- Hanley J A, McNeil BJ. The meaning and use of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
- 187.- Hanley J A, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148: 839-843.
- 188.- Kazenwadel J, Pollmächer T, Trenkwalder C, Oertel W, Kohlen R, Künzel M, Krüger H. New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). *Sleep* 1985; 18(8): 689-697.
- 189.- Kessel J, Zimmerman, M. Reporting errors in studies of the diagnostic performance on self-administered questionnaires: extent of the problem, recommendations for

standardized presentation of results, and implications for the peer review process. *Psychological Assessment* 1993;5(4): 395-399.

190.- Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17: 739-743.

191.- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Leperance P. Clinical, polysomnographic and genetic characteristics of Restless Legs Syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement Disorders* 1997; 12(1): 61-65.

192.- Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless legs syndrome. *Movement Disorders* 1998; 13(2): 342-329. 61

193.- Roth T and Dement WC. (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (pp. 402-409). Philadelphia: W. B. Saunders.

194.- Rothdach A, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000;54(5): 1064-1068.

195.- Thompson M L, and Zucchini W. On the statistical analysis of ROC curves. *Statistics in Medicine* 1989; 8: 1277-1290.

196.- Walters A, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46(1): 92-95.

197.- Walters A, Picchietti D, Ehrenberg B, Wagner M. Restless legs syndrome in childhood and adolescence. *Pediatric Neurology* 1994;11: 241-245.

198.- Dewasmes G, Nicolas A, Rodriguez D, Salamé P, Eschenlauer R, Joly D, Muzet A. Human core temperature minimum can be modified by ambient thermal transients. *Neurosciences Letters* 1994; 173: 151-154.

199.- Moses J, Lubin A, Naitoh P, Johnson LC. Reliability of sleep measures. *Psychophysiology* 1972; 9: 78-82.

200.- Muzet A, Becht J, Jacquot P, Koenig P. A technique for recording human body posture during sleep. *Psychophysiology* 1972; 9: 660-662.

201.- Muzet A, Weber LD, Amoros C, Ehrhart J, Libert JP, Tsakona C. Electrophysiological and cardiovascular responses to noise during sleep. Effects of a benzodiazepine hypnotic. In : *Noise as a Public Health Problem*, G. Rossi (ed), Centro Ricerche E Studi Amplifon, Milano 1983; (pp. 985-993).

202.- Vallet M, Gagneux JM, Clairet JM, Laurens JF, Letisserand D. Heart rate reactivity to aircraft noise after a long term exposure. In: "Noise as a public health problem", ROSSI G. (ed), Centro Ricerche E Studi Amplifon, Milano 1983; 965-971.

- 203.- Wilkinson RT, Campbell KB (1984). Effects of traffic noise on quality of sleep: assessment by EEG, subjective report, or performance the next day. *Journal of the Acoustical Society of America* 1984; 75: 468-475.
- 204.- Williams HL, Hammack JR, Daly RL, Dement WC, Lubin A. Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1964; 16: 269-279.
- 205.- Vallet M, Gagneux JM, Clairet JM, Laurens JF, Letisserand D. Heart rate reactivity to aircraft noise after a long term exposure. In: "Noise as a public health problem", ROSSI G. (ed), Centro Ricerche E Studi Amplifon, Milano 1983; 965-971.
- 206.- Wilkinson RT, Campbell KB (1984). Effects of traffic noise on quality of sleep: assessment by EEG, subjective report, or performance the next day. *Journal of the Acoustical Society of America* 1984; 75: 468-475.
- 207.- Williams HL, Hammack JR, Daly RL, Dement WC, Lubin A. Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1964; 16: 269-279.
- 208.- Peraita R. Semiología, evaluación y diagnóstico de los trastornos de la vigiliencia y del sueño en la infancia. *Rev Neurol* 1997;25:1429-33.
- 209.- Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Sleep problems in early childhood continuities, predictive factors and behavioural correlates. *Paediatrics* 1987;80:664-71.
- 210.- Estivill E. Duérmete niño. 12 años de experiencia. Revisión crítica. *An Esp Pediatr* 2002;56:35-9.
- 211.- Bax MCO. Sleep disturbance in the young child. *BMJ* 1980; 141:1177-9.
- 212.- Fay M. Treating children with sleep disorders. *BMJ* 2000; 320:1667.
- 213.- Vergara JM. Trastornos cronobiológicos en la infancia. *Rev Neurol* 1997;25:1429-33.
- 214.- Buckner Z. Night waking is natural behaviour. *BMJ* 2000; 320:1667.
- 215.- Ferber R, Boyle MP. Sleeplessness in infants up to the age of 12 months. Diagnosis and treatment. *Sleep Research* 1984; 13: 79.
- 216.- Anch MA, Browman CP, Mitler MM, and Walsh JK. *Sleep: A Scientific Perspective* 1988. New Jersey: Prentice Hall.
- 217.- Antrobus JS, and Bertini M. (eds.) *The Neuropsychology of Sleep and Dreaming*. New Jersey. 1992. Lawrence Erlbaum.
- 218.- Carskadon MA, Rechtschaffen A, Richardson G, Roth T, and Siegel J. (eds.) *Encyclopedia of Sleep and Dreaming*. New York.1993. Macmillan.
- 219.- Cavallero C, and Foulkes D. (eds.) *Dreaming as Cognition*. London. 1993. Harvester Wheatsheaf.
- 220.- Chase MH and Morales FR. The control of motoneurons during sleep. In , H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement (eds.), *Principles and Practices of Sleep Medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders 1994; (pp 163-177).

221.- Carskadon MA, and Dement WC. Normal human sleep: An Overview. In M.H. Kryger, T. Roth, and W.C. Dement (eds.), Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994; (pp. 16-25).

222.- Carskadon MA, and Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger M, Roth T and Dement WC (eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders 1994; (pp. 943-960).

Material y métodos

223.- Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. Sleep. 2003 May 1;26(3):342-92

224.- Grap MJ, Borchers CT, Munro CL, Elswick RK Jr, Sessler CN. Actigraphy in the critically ill: correlation with activity, agitation, and sedation. Am J Crit Care. 2005 Jan;14(1):52-60.

225.- Lafleur KJ. Will adequate sedation assessment include the use of actigraphy in the future? Am J Crit Care. 2005 Jan;14(1):61-3.

226.- Coffield TG, Tryon WW. Construct validation of actigraphic sleep measures in hospitalized depressed patients. Behav Sleep Med. 2004;2(1):24-40.

227.- V. Abaira, A. Pérez de Vargas Métodos Multivariantes en Bioestadística. Ed. Centro de Estudios Ramón Areces. 1996.

228.- Minors DS, Waterhouse JM. 1988 Mathematical and statistical analysis of circadian rhythms. Psychoneuroendocrinology. 13:443-464.

229.- Alonso I, Fernández JR. Nonlinear estimation and statistical testing of periods in nonsinusoidal longitudinal time series with unequidistant observations Chronobiol Internat. 2002. 18(2): 285-308.

230.- Bingham C, Arbogast B, Cornlissen G, Lee J K, Halberg F. Inferential statistical methods for estimating and comparing cosinor parameters Chronobiologia. 1982. 9: 397-439.

Discusión

Consideraciones epidemiológicas

231.- Conference at the WHO Centre for Environment and Health, Görresstr. 15, 53113 Bonn.

232.- Ramchandani P, Wiggs L, Webb V, Stores G. Una revisión sistemática de tratamientos para resolver problemas del despertar nocturno en niños pequeños. BMJ. 2000;320:209-213

- 233.- Owens JA, Rosen CL, Mindell JA. Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of Community-Based pediatricians. *Pediatrics*, 2003;111:628-635
- 234.- Villó Sirerol N, et al. Hábitos del sueño en niños. *An Esp Pediatr* 2002;57(2):127-30
- 235.- Ferber R. *Solve your child's Sleep Problems*. New York: Simon and Schuster, 1985.
- 236.- Bax MCO. Sleep disturbance in the young child. *BMJ* 1980; 141:1177-9.
- 237.- Peraita R. Semiología, evaluación y diagnóstico de los trastornos de la vigilancia y del sueño en la infancia. *Rev Neurol* 1997;25:1429-33.
- 238.- Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Sleep problems in early childhood continuities, predictive factors and behavioural correlates. *Paediatrics* 1987;80:664-71.
- 239.- Fay M. Treating children with sleep disorders. *BMJ* 2000; 320:1667.
- 240.- Convertini G, Krupitzky S, Tripodi MR, Carusso L. Trastornos del sueño en niños sanos. *Arch Argent Pediatr* 2003;101 (2):99-105
- 241.- Kahn A et al. Sleep problems in healthy preadolescents. *Pediatrics* 1989; 84:542-546.
- 242.- Sheldon SH, Spire JP, Levy HB. *Pediatric sleep medicine*. W.B Saunders Company.1992.
- 243.- Smedje H, Broman J, Hetta J. Parents' reports of disturbed sleep in 5-7 years old Swedish children. *Acta Pædiatr* 1999; 88:858-865.
- 244.- Beltramini A. Sleep and bedtime behavior in preschool aged children. *Pediatrics* 1983; 71:153-158.
- 245.- Pedreira JL, Martín-Alvarez L. Trastornos del sueño en la infancia. *Rev Psiquiatr Psicol Niño Adol* 2001; 3(1):1-15
- 246.- Blader J, Koplewicz H, Abikoff H, Foley C. Sleep problems of elementary school children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:473-480.
- 247.- Lozoff B, Wolf A W, Davis N S. Sleep problems seen in pediatric practice. *Pediatrics* 1985; 75:477-483.
- 248.- Kataria S y col. Persistence of sleep disturbances in preschool children. *J Pediatr* 1987; 110 (4):642-646.
- 249.- Lozoff B, Abraham W y Davis N. Cosleeping in urban families with young children in the United States. *Pediatrics* 1984; 74:171-182.
- 250.- Latz S, Wolf A, Lozoff B. Cosleeping in context: sleep practice and problems in young children in Japan and the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153 (4):339-346.

Aspectos metodológicos

- 251.- Bruck D, Kennedy GA, Cooper A, Apel S. Diurnal actigraphy and stimulant efficacy in narcolepsy. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Dec 29;
- 252.- Lafleur KJ. Will adequate sedation assessment include the use of actigraphy in the future?. *Am J Crit Care*. 2005 Jan;14(1):61-3.
- 253.- Grap MJ, Borchers CT, Munro CL, Elswick RK Jr, Sessler CN. Actigraphy in the critically ill: correlation with activity, agitation, and sedation. *Am J Crit Care*. 2005 Jan;14(1):52-60.
- 254.- Arboledas GP. Alteraciones del sueño en el niño: Trastornos del sueño en niños sanos / 105 enfoque desde la asistencia primaria. Conferencias del Área de Trastornos del Sueño (Curso Virtual). 1998, (1):1-18.<http://neurología.rediris.es/congreso-1/conferencias/son-1.html>
- 255.- Levingston R. Funciones neurológicas superiores: sueño. *Trastornos del sueño* 1994; 1:6-10.
- 256.- Blanco O. Trastornos del sueño. En: Sociedad Argentina de Pediatría. PRONAP. Buenos Aires: SAP, 1996. Módulo 3.
- 257.- Gillin C, Ancoli-Israel S. Impacto de la edad sobre el sueño y los trastornos del sueño. *Trastornos del sueño* 1994; 2:35-46.
- 258.- Niedermeyer E. Terminología de los estudios del sueño. *Trastornos del sueño* 1994; 1:10-12.
- 259.- Ajuriaguerra J, Marcelli D. Psicopatología de las conductas de adormecimiento y sueño. *Manual de Psicopatología del niño*. Madrid: Masson S.A., 1992:75-87.
- 260.- Estivil E. Las parasomnias y las hipersomnias en los niños. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 1997; 4(1):16-25.
- 261.- G. Pin Arboledas A, Lluch Roselló F, Borja P. El pediatra ante el niño con trastornos del sueño. *An Esp Pediatr* 1999; 50(3):1-6.
- 262.- Randall B, Wilson A; Regional Infant and Child Mortality Review . The 2003 annual report of the Regional Infant and Child Mortality Review Committee. *Committee. S D J Med*. 2004 Dec;57(12):539-43.
- 263.- Gaylor EE, Burnham MM, Goodlin-Jones BL, Anders TF. A Longitudinal Follow-Up Study of Young Children's Sleep Patterns Using a Developmental Classification System. *Behav Sleep Med*. 2005;3(1):44-61.
- 264.- Rembold CM, Suratt PM. An upper airway resonator model of high frequency inspiratory sounds in children with sleep disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2004 Dec 23.
- 265.- Li AM, Chan DF, Fok TF, Wing YK. Childhood obstructive sleep apnoea: an update. *Hong Kong Med J*. 2004 Dec;10(6):406-13.

266.- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255-73.

267.- Rambaud C, Guilleminault C. "Back to sleep" and unexplained death in infants. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1359-66

Consideraciones cronobiológicas del ciclo vigilia-sueño

268.- Richter CP. Sleep and activity: their relation to the 24-hour clock. In Kety S, Evarts E, Williams H (eds): *Sleep and altered states of consciousness*. Williams & Wilkins, Baltimore 1967;8-29.

269.- Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69:1583-1586.

270.- Pickard GE, Turek FW. The suprachiasmatic nuclei: two circadian clocks? *Brain Res* 1983; 268:201-210.

271.- Refrescher course in sleep disorders medicine. Stanford University, Stanford 1986.

272.- Miles LEM, Raynal DM, Wilson MA. Blind Man living in normal society has circadian rhythms of 24,9 hours. *Science* 1977;198:421-423.

273.- Shimada M, Segawa M, Higurashi M, Akamatsu H. Development of the sleep and wakefulness rhythm in preterm infants discharged from a neonatal care unit. *Pediatr Res* 1993; 33:159-163.

274.- Salin-Pascual RJ, Ortega Soto H, Huerto-Delgadillo L, Camacho-Arroyo, I, Roldán-Roldán G, Tamarkin L. The effect of total sleep deprivation on plasma melatonin and cortisol in healthy human volunteers. *Sleep* 1988; 11, 4:362-369.

275.- Wehr TA, Wirtz-Justice A, Googwin FK, Duncan W, Gillin JC. Phase-advanced of sleep-wake cycle as an antidepressant. *Science* 1979; 206:710.

276.- Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of Paediatric sleep disorders. *J Pineal Res*. 1996 Nov;21(4):193-9.

277.- Lapierre O, Dumont M. Melatonin treatment of a non-24-hour sleep-wake cycle in a blind retarded child. *Biol Psychiatry*. 1995 Jul 15;38(2):119-22.

278.- Camfield P, Gordon K, Dooley J, Camfield C. Melatonin appears ineffective in children with intellectual deficits and fragmented sleep: six "N of 1" trials. *J Child Neurol*. 1996. Jul;11(4):341-3.

279.- Etzioni A, Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol*. 2000 Sep;23(3):225-8.

- 280.- Arendt J, Skene DJ. Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Med Rev.* 2005 Feb;9(1):25-39.
- 281.- Haimov I, Arendt J. The prevention and treatment of jet lag. *Sleep Med Rev.* 1999 Sep;3(3):229-40.

Papel de la melatonina sobre los ritmos sueño-vigilia y posibilidades futuras

- 282.- Dollins AB, Wutman RI and Deng MH: Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentration in daytime on sleep, mood, body, temperature and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1824-28.
- 283.- Kales A. Benzodiazepine hypnotics and insomnia. *Hospital Practice* 1990;25 (suppl 3):7-21.
- 284.- Greenblatt DI. Pharmacology of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiat* 1992;53 (suppl 6):7-13.
- 285.- Steimberg R, Soyka M. Problems in long term benzodiazepine treatment. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis* 1989;78:784-787.
- 286.- Singer C, Wild K, Sack R, Lewy A. High dose melatonin is well tolerated by the elderly. *Sleep Res* 1994;23:86.
- 287.- Cara Granados Y. Análisis de posibles modificaciones bioquímicas y hematológicas tras la ingesta oral prolongada de N-acetil-5-metoxitriptamina en voluntarios sanos. Tesis Doctoral, Universidad de Granada, 1997.
- 288.- Lieberman HR, Waldhauser F, Wutman RJ. Effect of melatonin on human mood and performance. *Brain Res* 1984;323:210-207.
- 289.- Zhdanova IV, Wurtman RJ, Schomer DL. Sleep-inducing effects of low doses of melatonin ingested in the evening. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:552-558.
- 290.- Mc Arthur AJ, Lewy AJ, Sack RL. Non 24 hour sleep-wake syndrome in a sighted man: circadian rhythm studies and efficacy of melatonin treatment. *Sleep* 1996;19(7):544-553.
- 291.- Sahelian R. Melatonin, nature's sleeping pill. Be Happier Press, California, 1995.
- 292.- Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996;21:193-199.
- 293.- Smits MG, Nagtegaal EE, van der HJ, Coenen AM, Kerkhof GA. Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2001;16:86-92.
- 294.- Jan MM. Melatonin for the treatment of handicapped children with severe sleep disorders. *Pediatr Neurol* 2000;23:229-232.
- 295.- Cavallo A, Good WV, Douglas Ris M, Succop P. Dose response to melatonin treatment for disordered sleep rhythm in a blind child. *Sleep Med.* 2002 Mar;3(2):159-61

- 296.- Ross C, Morris B, Whitehouse W. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999;41 :850
- 297.- Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlemann G, Wittkowski W. Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept* 1999;8:105-110.
- 298.- Jan JE, Freeman RD, Fast DK. Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:491-500.
- 299.- Davitt BV, Morgan C, Cruz OA. Sleep disorders in children with congenital anophthalmia and microphthalmia. *J AAPOS* 1997;1:151-153.
- 300.- Wassmer E, Quinn E, Whitehouse W, Seri S. Melatonin as a sleep inductor for electroencephalogram recordings in children. *Clin Neurophysiol* 2001;112:683-685.
- 301.- Espezel H, Graves C, Jan JE, Miller A, Renner K, Gustin C, Dominelli E. Melatonin as a sedation substitute for diagnostic procedures. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:646-647.
- 302.- Muñoz Hoyos A, Sánchez Forte M, Molina Carballo A, Escames G, Macías M, Reiter RJ, Molina Font JA, Acuña Castroviejo D. Melatonin's roles as anticonvulsant and neuronal protector. *J Child Neurol* 1998; 13(10):501-509.
- 303.- Muñoz Hoyos A, Molina A. Melatonina: Interés cronobiológico y patológico. *Bol Pediatr* 1994;35:115-126.
- 304.- Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Martín García JA, Ruiz Cosano C, Rodríguez Cabezas T, Acuña-Castroviejo D. Analysis of combined melatonin and 5-methoxytryptophol variations in boys and girls at different ages. *Eur J Clin Invest* 1995;(S-2):63.
- 305.- Gordon N. The therapeutics of melatonin: a paediatric perspective. *Brain Dev* 2000;22:213-217.
- 306.- Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, Kuis W, Heijnen CJ. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3690-3692.
- 307.- Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiat* 1990;28:773-793.
- 308.- Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, Kuis W, Heijnen CJ. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3690-2.
- 309.- Morris R, Sharpe M, Sharpley AL, Cowen PJ, Hawton K, Morris J. 1993 Abnormalities of sleep in patients with the chronic fatigue syndrome. *Br Med J.* 306:1161-1165.
- 310.- Nagtegaal E, Peeters T, Swart W, Smits M, Kerkhof G, Van der Meer G. 1998 Correlation between concentration of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome. *Ther Drug Monit.* 20:181-183

Papel neuroprotector de la melatonina

- 311.- Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *Lancet* 1929; 2:1029.
- 312.- Martins da Silva A, Binnie CD, Meinardi H (eds.). *Biorhythms and Epilepsy*, Raven Press, 238, New York, 1985.
- 313.- Nagao H, Morimoto T, Takahashi M et al. The circadian rhythm of typical absence seizures-the frequency and duration of paroxysmal discharges. *Neuropediatrics* 1990; 21:79-82
- 314.- Martins da Silva A, Aarts JHP, Binnie CD et al. The circadian distribution on interictal epileptiform EEG activity. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 58:1-13
- 315.- Mikol F, Monge-Strauss MF. The timing of crisis and day-night distribution of paroxysmal EEG activities: a study on 197 epileptic patients. *Rev Neurol (Paris)* 1987; 143:451-456.
- 316.- Ehlers CL, Killam EK. The effects of constant light on EEG and seizure activity in the epileptic baboon. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982; 54:187-193.
- 317.- Van Lujtelaar ELJM, Coenen AML. Circadian rhythmicity in absence epilepsy in rats. *Epilepsy Res* 1988; 2:331-336.
- 318.- Snead OC. γ -Hydroxybutyrate model of generalized absence seizures: further characterization and comparison with other absence models. *Epilepsia* 1988; 29:361-368.
- 319.- Aziz H, Francis P, Ali SM, Hasan Z. Epilepsy and photosensitivity. *J Pak Med Assoc* 1989; 39:212-214.
- 320.- Naquet R, Menini C, Riche D et al. Photic epilepsy problems raised in man and animals. *Ital J Neurol Sci* 1987; 8:437-47.
- 321.- Silva-Barrat C, Brailowsky S, Levesque G, Menini C. Epileptic discharges induced by intermittent light stimulation in photosensitive baboons: a current source density study. *Epilepsy Res* 1988; 2:1-8.
- 322.- Danesi MA. Seasonal variations in the incidence of photoparoxysmal response to stimulation among photosensitive epileptic patients: evidence from repeated EEG recordings. *J Neurol Neurosurg Psych* 1988; 51:875-877.
- 323.- Trenite DG, Binnie CD, Oosting J, Van Emde Boas W. Seasonal variations in the incidence of photoparoxysmal response. *J Neurol Neurosurg Psych* 1989; 52:547-548.
- 324.- Winters WD, Hance AJ, Cadd GC, Lakin ML. Seasonal and sex influences on ketamine-induced analgesia and catalepsy in the rat; a possible role for melatonin. *Neuropharmacology* 1986; 25:1095-1101.
- 325.- Reiter RJ, Morgan W. Attempts to characterize the convulsive response of parathyroidectomized rats to pineal gland removal. *Physiol Behav* 1972; 9(2):203-208.

- 326.- Fariello RG, Bubenik GA, Brown GM, Grotta LJ. Epileptogenic action of intraventricular injected anti-melatonin antibody. *Neurology* 1977; 27:567-570.
- 327.- Zeise ML, Semm P. Melatonin lowers excitability of guinea pig hippocampal neurons in vitro. *J Comp Physiol A* 1985; 157:23-29.
- 328.- Reiter RJ, Sorrentino S, Hoffman RA. Muscular spasms and death in thyroparathyroidectomized rats subjected to pinealectomy. *Life Sci* 1972; 11(1):123-133.
- 329.- Rudden PK, Philo SR, Sysmnes SK. Antiepileptic effects of melatonin in the pinealectomized mongolian gerbil. *Epilepsia* 1980; 21:149-154.
- 330.- Stockmeier CA, Blask DE. Pinealectomy-induced convulsions: current status a model of epilepsy. En RJ Reiter, M Karasek (eds). *Advances in Pineal Research*, vol 1. London: Jhon Libbey, 1986; 197-206.
- 331.- Albertson TE, Peterson SL, Stark LG et al. The anticonvulsant properties of melatonin on kindled seizures in rats. *Neuropharmacology* 1981; 20:61-66.
- 332.- Mikol F, Monge-Strauss MF. Horaires des crises et répartition nyctémérale des activités EEG paroxystiques: Etude chez 197 épileptiques. *Rev Neurol (París)* 1984; 143(5):451-456.
- 333.- Koch P, Soussignan R, Montagner H. Nuevos datos sobre el ritmo vigilia-sueño en niños de edades comprendidas entre 2 1/2 y 4 1/2 años. *Acta Paediatr Scand* 1984; 1:701-707.
- 334.- Ortiz Camuñez MA, Martín de Agar Y, Valverde MC et al. EEG con privación de sueño en niños epilépticos. *An Esp Ped* 1984; 21(3):191-197.
- 335.- Anton-Tay F, Díaz JL, Fernández-Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutics implications. *Life Sci* 1971; 10(1):841-850.
- 336.- Anton-Tay F. Melatonin: Effects on brain function. *Adv Biochem Psychopharmac* 1974; 11:315-324.
- 337.- Brueske V, Allen J, Kepic T et al. Melatonin inhibition of seizure activity in man. American EEG Society, Boston, 1980.
- 338.- Mendelson WB, Gillin JC, Dawson SD et al. Effects of melatonin and propranolol on sleep of the rat. *Brain Research* 1980; 201:240-244.
- 339.- Satake N. Melatonin mediation in sedative effect of serotonin in goldfish. *Physiol and Behav* 1979; 22:817-819.
- 340.- Anton-Tay F. Pineal-brain relationships. En Wolstenhokme, GEN, Knight J (eds). *The pineal gland*. Londres: Churchill, 1971; 213-227.
- 341.- Papavasiliou PS, Cotzias GC, Duby SE et al. Melatonin and parkinsonism. *JAMA* 1972; 221:88.
- 342.- Erlich SS, Apuzzo MLJ. The pineal gland: anatomy, physiology, and clinical significance. *J Neurosurg* 1985; 63:321-341.

- 343.- Vollrath L, Semm P, Gammel G. Sleep induction by intranasal application of melatonin. En N and Schloot W (eds). Melatonin: Current Status and Perspectives. New York: Pergamon Press, 1981; 327.
- 344.- Terman M, Terman JS, Quitkin FM et al. Light therapy for seasonal affective disorder. A review of efficacy. Neuropsychopharmacology 1989; 2:1-22.
- 345.- Cotzias GC, Papvasiliou PS, Ginos J et al. Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. En Degraff AC, Creger WP (eds). Ann Rev Med. Palo Alto, California, 1971; 22:305-326.
- 346.- Menscewicz J, Linkowski O, Branchey L et al. Abnormal 24 h pattern of melatonin secretion in depression. Lancet 1979; 1362.
- 347.- Almay BGL, Knorring L Von, Wetteberg L. Melatonin in serum and urine in patients with idiopathic pain syndromes. Psychiatr Res 1987; 22:179-191.
- 348.- Maurizi CP. Could supplementary dietary tryptophan and taurine prevent epileptic seizures?. Med Hypoth 1985; 18:411-415.
- 349.- Molina A, Acuña D, Rodríguez T, Muñoz A. Melatonin circadian rhythm in normal children and in children with febrile and epileptic convulsions. J Endocrinol Invest 1989; 12(suppl 1):102.
- 350.- Molina Carballo A, Acuña Castroviejo D, Rodríguez Cabezas T, Muñoz Hoyos A. Effect of febrile and epileptic convulsions on daily variation in plasma melatonin concentration in children. J Pineal Res 1994; 16:1-9.
- 351.- Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Rodríguez Cabezas T, Acuña Castroviejo D. Day/night variations in melatonin secretion by pineal gland during febrile and epileptic convulsions in children. Psychiat Res 1994; 52:273-83.
- 352.- Molina A, Muñoz A, Rodríguez T et al. Interaction between duration of convulsion, refractory postseizure period and melatonin levels. Neuroendocrinology 1990; 52(suppl 1):102.
- 353.- Sanchez Forte M.: Análisis de las variaciones circadianas de melatonina y degradación del triptófano tras una crisis convulsiva en la infancia. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- 354.- Molina-Carballo A, Muñoz-Hoyos A, Reiter RJ, Sanchez-Forte M, Moreno Madrid F, Rufo-Campos M, Molina-Font JA And Acuña-Castroviejo D.: Utility of high doses of melatonin as adjunctive anticonvulsant therapy in a child with severe yoclonic epilepsy:Two years' experience. J Pineal Res 1997, 23:97-103
- 355.- Champney TH, Sánchez Forte M, Muñoz Hoyos A et al. nticonvulsant effects of melatonin in humans: two case studies. Society for Neuroscien ce, 25th Annual Meeting (Abstr). San Diego 1995. November 11-16.
- 356.- Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Rodriguez-Cabezas T, Narbona-López E, Valenzuela Ruiz A, Martin-Medina E and Acuña-Castroviejo D.:Comparison between

- tryptophan methoxyindole and kynurenine metabolic pathways in normal and preterm neonates and in neonates with acute fetal distress. *Eur J Endocrinol* 1998;139:89-95
- 357.- Niles LP, Pickering DS, Arciszewski MA. Effects of chronic melatonin administration of GABA and diazepam binding in rat brain. *J Neural Trams* 1987; 70:117-124.
- 358.- Acuña-Castroviejo D, Lowenstein PR, Rosenstein R, Cardinali DP. Diurnal variations of benzodiazepine binding in rat cerebral cortex: Disruption by pinealectomy. *J Pineal Res* 1986; 3:101-109.
- 359.- Acuña-Castroviejo D, Rosenstein RE, Romero HE, Cardinali DP. Changes in gamma-aminobutyric acid high affinity binding to cerebral cortex membranes after pinealectomy or melatonin administration to rats. *Neuroendocrinology* 1986; 43:24-31.
- 360.- Morton DJ. Effect of anticonvulsant drugs in vitro on pineal gland indole metabolism in organ culture. *Biochem Pharmacol* 1985; 34(17):3198-3201.
- 361.- Morton DJ. Effect of in vivo anticonvulsant drugs on pineal gland indole metabolism in organ culture. *Biochem Pharmacol* 1986; 35(6):1049-1050.
- 362.- Castillo Romero JL, Vives Montero F, Acuña Castroviejo D. Pineal modulation of the rat caudate-putamen neuronal activity: roles of melatonin and vasotocin. *J Pineal Res* 1993; 15:147-152.
- 363.- Gomar MD, Castillo JL, Del Aguila CM et al. Intracerebroventricular injection of naloxone blocks melatonin-dependent brain [³H]flunitrazepam binding. *NeuroReport* 1993; 4:987-990.
- 364.- Staley KJ, Soldo BL, Proctor WR. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABA_A receptors. *Science* 1995; 269:977-981.
- 365.- Champney H, Peterson SL. Circadian, seasonal, pineal, and melatonin influences on epilepsy. En Hing-Sing Yu, RJ Reiter (eds). *Melatonin. Biosynthesis, physiological effects, and clinical applications*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press, 1993; 476-494.
- 366.- Lapin IP, Prakhie IB, Kiseleva IP. Antagonism of seizures induced by the administration of the endogenous convulsant quinolinic acid into rat brain ventricles. *J Neural Trams* 1986; 65:177-185
- 367.- Stone TW, Connick JH. Quinolinic acid and other kynurenines in the central nervous system. *Neuroscience* 1985; 15:597-617.
- 368.- Swartz KJ, Daring MJ, Freese A, Beal MF. Cerebral synthesis and release of kynurenic acid: an endogenous antagonist of excitatory amino acid receptors. *J Neurosci* 1990; 10:2965-2973.
- 369.- Thompson JL, Holmes GL, Taylor GW, Feldman DR. Effects of kynurenic acid on amygdaloid kindling in the rat. *Epilepsy Res* 1988; 2:302-308.

- 370.- Singh L, Oles RJ, Tricklebank MD. Modulation of seizure susceptibility in the mouse by the strychnine-insensitive glycine recognition site of the NMDA receptor/ion channel complex. *BR J Pharmacol* 1990; 99:285-88.
- 371.- Birch PJ, Grossman CJ Hayes AG. Kynurenate and FG9041 have both competitive and non-competitive antagonist actions at excitatory amino acid receptors. *Eur J Pharmacol* 1988; 151:313-315.
- 372.- Ganong AH, Cotman CW. Kynurenic acid and quinolinic acid act at N-methyl-D-aspartate receptors in the rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236:293-299.
- 373.- Herzog AG. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsy Res* 1989; 3:151-159.
- 374.- Schacter SC. Hormonal considerations of women with seizures. *Arch Neurol* 1988; 45:1267.
- 375.- Hrboticky N, Leiter LA, Anderson GH. Menstrual cycle effects on the metabolism of tryptophan loads. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:46-52.
- 376.- Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, Myllyla VV. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. *Arch Neurol* 1990; 47:670-676.
- 377.- Rao ML, Stefan H, Bauer J. Epileptic but not psychogenic seizures are accompanied by simultaneous elevation of serum pituitary hormones and cortisol levels. *Neuroendocrinology* 1989; 49:33-39.
- 378.- Rao ML, Stefan H, Bauer J, Burr W. Hormonal changes in patients with partial epilepsy: attenuation of melatonin and prolactin circadian serum profiles. En Dreifus FE, Meinardi H, Stefan H (eds). *Chronopharmacology in therapy of the epilepsies*. New York, 1990; 55.
- 379.- Vance G, Maywood E. Some reflections on the phylogeny and function of the pineal. *Experientia* 1989; 45(10):903-909.
- 380.- Tan DX, Chen LD, Poeggeler B et al.: Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J* 1993; 1:57-60.
- 381.- Suranyi-Cadotte B, Lal S, Nair NPV et al. Coexistence of central and peripheral benzodiazepine binding sites in the human pineal gland. *Life Sci* 1987; 40:1537-1543.
- 382.- Kabuto MK, Namura I, Saitoh Y. Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans. *Endocrinol Jpn* 1986; 33:405-414.
- 383.- Reiter RJ. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Frontiers Neuroendocrinol* 1995; 16:383-415.
- 384.- Reiter RJ, Menéndez-Pelaez A, Poeggeler B et al. The role of melatonin in the pathophysiology of oxygen radical damage. En Moller M, Pevet P (eds). *Advances in pineal research*, vol 8. London: Jhon Libbey, 1994; 403-412.

- 385.- Roush W. Can "resetting" hormonal rhythms treat illness?. *Science* 1995; 269:1220-1221.
- 386.- Reiter RJ. A summary of the evidences supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995; 14:1-11.
- 387.- Gotz ME, Kunig G, Riederer P, Yoydim MBH. Oxidative stress: free radical production in neural degeneration. *Pharmac Ther* 1994; 63:37-122.
- 388.- Meister A. On the oxidant effect of ascorbic acid and glutathione. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:1905-1915.
- 389.- Packer L. Vitamine E is nature's master antioxidant. *Sci Amer (Sci Med)* 1994; 54-63.
- 390.- Pieri C, Marra M, Moroni F et al. Melatonin: A peroxy radical scavenger more effective than Vitamine E. *Life Sci* 1994; 15:271-276.
- 391.- Tan DX, Poeggeler B, Reiter RJ et al. Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole. *Carcinogenesis* 1994; 15:215-218.
- 392.- Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. *Pediatr Neurol* 2000;23:225-22
- 393.- Jan JE, Freeman RD, Wasdell MB, Bomben MM. 'A child with severe night terrors and sleep-walking responds to melatonin therapy'. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):789.
- 394.-Jan JE, Freeman RD. Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade?. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):776-82.
- 395.- Phillips L, Appleton RE. Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol*. 2004 Nov;46(11):771-5.
- 396.- Gupta M, Aneja S, Kohli K. Add-on melatonin improves quality of life in epileptic children on valproate monotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2004 Jun;5(3):316-21.
- 397.- Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004 Nov 1;27(7):1255-73.
- 398.- Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res*. 2003; 59(2):66-72.

Revistas cuyos contenidos están recogidos en las bases de datos sobre el sueño

Acta Neurologica Scandinavica
Acta Oto-Laryngologica
Acta Psychiatrica Scandinavica
Age and Ageing
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Diseases of Children
American Journal of Medical Genetics
American Journal of Physiology
American Journal of Psychiatry
American Journal of Public Health**
American Journal of Respiratory and
Critical Care Medicine
American Review of Respiratory Disease
Annals of Internal Medicine
Annals of Neurology
Archives of Disease in Childhood
Archives of General Psychiatry
Archives of Internal Medicine
Archives of Neurology
Archives of Otolaryngology -- Head and
Neck Surgery
Australian and New Zealand Journal of Medicine
Behavioral Neuroscience
Behavioural Brain Research
Biological Psychiatry
BMJ
Brain Research
British Journal of Psychiatry
British Medical Journal [Clin. Res. Ed.]
Canadian Journal of Neurological Sciences
Canadian Journal of Psychiatry. Revue
Canadienne de Psychiatrie
Canadian Journal of Psychology
Chest
Chronobiology International
Clinical Autonomic Research
Clinical Electroencephalography

Clinical Neuropharmacology
Clinical Nursing Practice in Epilepsy
Clinics in Chest Medicine
Clinics in Geriatric Medicine
Early Human Development
EEG-EMG Zeitschrift für
Elektroenzephalographie,
Elektromyographie und Verwandte
Gebiete
Electroencephalography and Clinical
Neurophysiology
Epilepsia
European Neurology
European Neuropsychopharmacology
European Respiratory Journal
European Respiratory Journal.
Supplement
Experientia
Experientia. Supplementum
Geriatrics
Heart and Lung
JAMA
Japanese Journal of Psychiatry and
Neurology
Journal of Abnormal Psychology
Journal of Affective Disorders
Journal of Applied Physiology
Journal of Biological Rhythms
Journal of Clinical and Experimental
Neuropsychology
Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism
Journal of Clinical Investigation
Journal of Clinical Neurophysiology
Journal of Clinical Psychiatry
Journal of Consulting and Clinical
Psychology
Journal of Craniomandibular Disorders

Journal of Developmental Physiology
Journal of Geriatric Psychiatry and
Neurology
Journal of Gerontology
Journal of Internal Medicine
Journal of Neurology
Journal of Neurology, Neurosurgery and
Psychiatry
Journal of Neurophysiology
Journal of Neuropsychiatry and Clinical
Neurosciences
Journal of Neuroscience
Journal of Paediatrics and Child Health
Journal of Pediatrics
Journal of Pharmacology and
Experimental Therapeutics
Journal of Physiology
Journal of Psychosomatic Research
Journal of Sleep Research**
Journal of the American Geriatrics Society
Lancet
Laryngoscope
Lung
Medical Clinics of North America
Medical Hypotheses
Neurobiology of Aging
Neuroendocrinology
Neurology
Neuropediatrics
Neuropharmacology
Neurophysiologie Clinique
Neuropsychobiology
Neuropsychopharmacology
Neuroscience
Neuroscience Letters
New England Journal of Medicine
Otolaryngologic Clinics of North America
Otolaryngology - Head and Neck Surgery

Pediatric Clinics of North America
Pediatric Neurology
Pediatric Pulmonology
Pediatric Research
Pediatrics
Perceptual and Motor Skills
Physiology and Behavior
Postgraduate Medicine