Facultad de Psicología y Logopedia
Universidad de La Laguna

Universidad de La Laguna

EFECTO DE LA PRIVANCIÓN DEL SUEÑO EN LAS ÁREAS CEREBRALES Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alumna: Sofía López Delgado

Tutor: Niels Janssen

Trabajo de Fin de Grado de Psicología

Curso académico: 2019/2020

Departamento de Psicología Cognitiva, Social y Organizacional

Universidad de La Laguna

ÍNDICE

RESUMEN……...3

ABSTRACT…….……4

1. INTRODUCCION…….….5-14

1.1. El sueño……..…..…5-8

1.2. Áreas cerebrales relacionadas con el sueño……...……..8-11

1.3. Enfermedad de Alzheimer……12-14

1.4. Hipotesis de estudio……14

2. METODOLOGIA……15-21

2.1. Participantes…….……15

2.2. Instrumentos empleados……15

2.2.1. PSQI……...16-17

2.2.2. Resonancia magnética……..……17

2.2.3. Fressurfer…….……...18

2.2.4. MRIcron……..….19

2.2.5. Excel……19

2.2.6. R estudio……..……19

2.3. Diseño……20

2.4. Procedimiento y análisis……..……20-21

3. RESULTADOS……..….22-26

4. DISCUSION……..…27-29

5. BIBLIOGRAFIA……...30-32

RESUMEN

El sueño siempre ha sido y seguirá siendo uno de los misterios de la investigación científica, el sueño es una condición esencial para el cuerpo, que está estrechamente relacionada con el estado de vigilia. Uno de los factores que más contribuyen a alcanzar este estado de bienestar físico y psicológico es el sueño. La enfermedad de Alzheimer es una demencia asociada con varios marcadores neuropatológicos; el depósito de amiloide en la etapa preclínica de EA parece estar asociada con una peor calidad del sueño, siendo los problemas circadianos muy comunes en la enfermedad de Alzheimer (EA). En el presente estudio se realizó un análisis de regresión múltiple con el programa R Studio teniendo en cuenta los dos grupos según la puntuación del PSQI y las diferentes áreas cerebrales. El objetivo de este estudio ha sido explorar, con imágenes de resonancia magnética y la prueba Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), si el sueño afecta al volumen, grosor y superficie de diferentes estructuras corticales y subcorticales en el cerebro. Los resultados obtenidos indican que existen diferencias significativas con respecto al sueño y el volumen del núcleo caudado, además de en otras áreas corticales según el grosor y la superficie. En conclusión, el núcleo caudado mostro cambios de volumen provocados por la falta de sueño entre los dos grupos.

Palabras claves: sueño, Alzheimer, volumen áreas cerebrales, resonancia magnética y Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

ABSTRACT

Sleep has always been and will continue to be one of the mysteries of scientific research. Sleep is an essential condition for the body, which is closely related to the waking state. One of the factors that contribute most to achieving this state of physical and psychological well-being is sleep. Alzheimer's disease is a dementia associated with several neuropathological markers; amyloid deposition in the preclinical stage of AD appears to be associated with poorer sleep quality, with circadian problems being very common in Alzheimer's disease (AD). In the present study a multiple regression analysis was performed with the R Studio program taking into account the two groups according to the PSQI score and the different brain areas. The aim of this study was to explore, with magnetic resonance imaging and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) test, whether sleep affects the volume, thickness and surface area of different cortical and subcortical structures in the brain. The results obtained indicate that there are significant differences in sleep and volume of the caudate nucleus, as well as in other cortical areas according to thickness and surface area. In conclusion, the caudate nucleus showed volume changes caused by lack of sleep between the two groups.

Keywords: sleep, Alzheimer's disease, brain area volume, MRI and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

1. INTRODUCCION

1.1. El sueño:

La etimología de la palabra "sueño" proviene del griego "Hypnos", que significa "sueño". De ahí proviene la palabra latina "Somnus" (sueño). Las raíces originales de los sueños se conservan como somnolencia, sonámbulo y somníferos en algunas culturas modernas.

El sueño siempre ha sido y seguirá siendo uno de los misterios de la investigación científica, incluso hoy en día, todavía tenemos muchas dudas al respecto. Aunque el sueño se consideraba como un estado inconsciente, actualmente se considera como un estado dinámico de conciencia, donde tenemos actividad cerebral activa y podemos realizar grandes cambios en la función del organismo; cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal, secreción hormonal, etc. (Purves, 2016).

El sueño es una condición esencial para el cuerpo, que está estrechamente relacionada con el estado de vigilia. Esto resulta del número de procesos fisiológicos y cognitivos en los que está involucrado y de los efectos de su privación o su alteración. Entre otras cosas, permite que tanto el cuerpo como el cerebro se recuperen del desgaste fisiológico en el estado de vigilia y se preparen para el siguiente. Los procesos que comienzan en la vigilia, como el aprendizaje, la memoria, etc. continúan y se consolidan durante el sueño.

El tiempo necesario para dormir está sujeto a factores específicos para el organismo, el medio ambiente y la conducta. Por lo tanto, algunas personas duermen menos de cinco horas, otros necesitan más de nueve horas mientras la mayoría duerme entre siete a ocho horas. La explicación a las diferencias en la duración aún no se conoce; investigaciones relacionadas con la calidad del sueño y su relación con la calidad de vida muestran que estas desviaciones del sueño de siete a ocho horas se asocian con mala calidad de vida, con alteraciones en la salud física y psicológica (Miró et al., 2005).

Durante siglos la mayoría de los investigadores consideraban el sueño como un efecto unitario cuya fisiología era pasiva y cuyo propósito era simplemente reparador. Sin embargo, Kleitman y Aserinsky (1953), demostraron que por medio

de registros electroencefalográficos (EEG), el sueño en realidad comprende diferentes estadios o fases que se desarrollan en una secuencia característica. Cuando dormimos, pasamos por diferentes etapas o fases de sueño que suceden de manera repetitiva durante los cuatro o seis ciclos de sueño a lo largo de la noche. El sueño tiene cinco fases, las cuatro primeras son de sueño no REM y la última fase de sueño REM (Tirapu, 2012).

Fase NO REM (NREM) o de sueño de ondas lentas, la respiración se atenúa y se produce un estadio de sueño ligero. En esta fase no hay movimientos oculares rápidos, está relacionada con la disminución del tono vascular, la presión arterial y la frecuencia respiratoria. Esta fase NREM se divide en cuatro etapas:

- *Fase 1 (Adormecimiento)* dura unos 10 minutos, es una fase cuyo sueño es muy ligero y se caracteriza por percibir la mayoría de los estímulos, tanto táctiles como auditivos. El sujeto puede llegar a despertarse con facilidad ante ruidos externos, el sueño en esta fase es poco o nada reparador con movimientos oculares lentos y disminución del tono corporal. En la actividad cerebral predominan los ritmos alfa y theta de baja amplitud.

- *Fase 2 (Sueño ligero)* desaparecen los movimientos oculares, el ritmo cardiaco y respiratorio disminuye. En esta etapa, el tálamo bloquea el acceso a la información, por lo que existe una desconexión del entorno, además se produce lo que se llama “soñar que nos caemos” y la duración de esta fase es aproximadamente el 50% del tiempo de sueño. En esta etapa, la actividad cerebral principal es theta y aparecen algunas ondas delta.

- *Fase 3 (Transición hacia el sueño profundo)* dura apenas 2-3 minutos*;* se caracteriza por un sueño más profundo y el bloqueo sensorial se intensifica. Es difícil para el sujeto despertarse porque los músculos comienzan a relajarse. Esta fase es imprescindible para que la persone descanse, la actividad cerebral en esta fase es delta.

- *Fase 4 (Sueño Delta)* ocupa el 20% del tiempo total del sueño, la actividad cerebral es más lenta, es más profunda que las fases anteriores y es una

etapa para la recuperación física y mental. En este estadio no se suelen producir los sueños, pero pueden empezar el desarrollo de sonambulismo y terrores nocturnos.

A continuación, se produce la fase del sueño REM, se denomina REM porque el movimiento del ojo es rápido. Esta fase aparece después de 60-90 minutos de la Fase NREM, con una duración de 10-20 minutos. Aquí empiezan a producirse los movimientos oculares rápidos, aumenta la frecuencia cardiaca, respiratoria y la presión arterial. En esta fase es donde se producen los sueños y es más difícil despertar al individuo.

En resumen, las 8 horas de sueño que se experimenta cada noche comprende varios ciclos que se alternan entre sueño REM y sueño no-REM; siendo el encéfalo la región más activa durante gran parte de este periodo de tiempo. Por lo tanto, Sánchez-Carpintero (2009), ha enfatizado la importancia de mantener un número mínimo de horas según la edad. La siguiente tabla establece el intervalo de tiempo requerido para un descanso aceptable:

DURACIÓN DEL SUEÑO EN DIFERENTES EDADES	
1er año	15 horas
2 - 3 años	14 - 12 horas
4 - 6 años	13 - 11 horas
7 - 11 años	11 - 10 horas
A partir de la adolescencia	9 - 7 horas

El sueño es uno de los factores más importantes para lograr un estado de bienestar físico y mental. Actualmente las investigaciones muestran cada vez mayor fuerza empírica en que hay una estrecha correlación entre los procesos de sueño y el estado general de la salud física y mental de una persona (Miró et al., 2005). En la población general, la prevalencia de las personas que sufren insomnio es del 10% y la población que presenta apneas durante el sueño del 3-4% (Cárdenas & Hernández, 2012). Según la International Classification of Sleep Disorders-Third Edition (ICSD-3), los trastornos de sueño se pueden dividir en siete grupos: insomnio, trastornos respiratorios, trastornos de hipersomnolencia

central, trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia, parasomnias, trastornos del movimiento relacionados con el sueño y otros trastornos del sueño (Sateia, 2014).

En la enfermedad de Alzheimer (EA), el sueño se caracteriza por un aumento en la duración y frecuencia de los despertares, una disminución en el sueño lento profundo (fase 3-4 del sueño NREM) y un aumento en las siestas durante el día. El insomnio es el síntoma más común y puede estar presente en cualquier etapa de la enfermedad (Echávarri & Erro, 2007).

1.2. Áreas cerebrales relacionadas con el sueño:

El sueño es un proceso muy necesario para el desarrollo del cerebro y la consolidación de la memoria, para mantener un estado psicológico óptimo y la funcionalidad del sistema neurológico, endocrino, metabólico, inmune y cardiovascular para lograr una productividad social satisfactoria (Solari, 2015). Se encuentra relacionado con diferentes áreas del cerebro, la investigación realizada por el Saper et al., 2001, muestra que ciertas regiones del cerebro están involucradas en la aparición de ciertos trastornos y la regulación del sueño.

Estudios han demostrado que existen centros en el tronco encefálico, el mesencéfalo y el prosencéfalo basal cuya influencia se da en el tálamo y la corteza cerebral. Cuando prevalece el sistema de activación reticular, el individuo está alerta y cuando su influencia desaparece, los sistemas inhibidores inducen el estado de sueño (Guyton & Hall, 2006). El proceso del ciclo sueño-vigilia está regulado por una compleja red neuronal en la que intervienen diversas áreas del sistema nervioso central; durante el sueño las diferentes etapas están reguladas por una red neuronal compleja en la que intervienen varios neurotransmisores (Velayos et al., 2007).

Durante el sueño REM, se activará el sistema reticular del tronco encefálico y el prosencéfalo basal, y estas estructuras también juegan un papel en la vigilia. Se excitarán estructuras como la estimulación sensorial de los núcleos talámicos relé, lo que ayudará a la aparición de diversas formas mentales en los sueños (Hobson & Stickgold,1995). Otras estructuras límbicas como la amígdala y la corteza cingulada también se activarán, lo que explicará los fenómenos emocionales en la etapa de sueño REM.

Los ganglios basales y el cerebelo regulan la motricidad, por lo que activados explicarían los movimientos ficticios. Las cortezas relacionadas, como el lobulillo parietal inferior y la corteza temporal occipital, están activas, lo que explica la imagen visual (Orrison, 2000). Además de las estructuras necesarias para la consolidación de la memoria, también se activan el tálamo medial, la amígdala, el hipocampo, las estructuras parahipocampales, las cortezas asociativas y la corteza orbitofrontal. En el sueño NREM, por otro lado, hay una inhibición de las zonas que se activan en el sueño REM y una activación de las zonas inhibidas, lo que puede explicar que hay sueños más abstractos en un sueño NREM que en el sueño REM (Bradley, 2005).

Un estudio realizado por Sawangjit et al., 2018, demostró que la formación de las representaciones a largo plazo en modelos de ratas con memoria no hipocampales depende no solo de sueño, sino también de la activación de los mecanismos dependientes del hipocampo durante el sueño. Antes de un período de dos horas de sueño o vigilia las ratas codificaron recuerdos no dependientes del hipocampo (reconocimiento de objetos novedosos) y dependientes del hipocampo (reconocimiento de objetos y lugares) antes de un período de dos horas de sueño o vigilia. Si bien la memoria de reconocimiento de lugar y objeto fue más fuerte en las ratas que habían dormido después de la codificación en pruebas inmediatas y remotas; sin embargo, la memoria de reconocimiento de objetos se benefició del sueño solo tres semanas después de la codificación, donde se mantuvo en ratas que habían dormido después de la codificación, pero no en los que habían estado despierto. Se mostro que la inactivación del hipocampo después de la inyección intrahippocampal de muscimol elimina la mejora de la memoria remota inducida por el sueño; en cambio, inyectar muscimol antes de la recuperación remota o la codificación de memoria, no tuvo impacto en el rendimiento de la prueba, lo que confirma que la codificación y recuperación de la memoria de reconocimiento de objetos no tiene nada que ver con el hipocampo. Demostrando que el hipocampo juega un papel importante en la consolidación a largo plazo durante el sueño, aun para recuerdos que previamente se creían independientes del hipocampo.

En este contexto, una investigación realizada por Ruskin et al., 2004, probaron con ratas los efectos de la privación del sueño en el aprendizaje de un

paradigma de condicionamiento del miedo pavloviano, mediante un paradigma de privación del sueño en el que el sueño REM se prevenía por completo y el sueño no REM se reducía fuertemente. Mostrando los resultados que la privación del sueño REM / no REM tiene efectos selectivos neuroanatómicos, que interfieren de manera diferente con el sistema nervioso subyacente del aprendizaje situacional (es decir, el hipocampo) y el aprendizaje con señales (es decir, la amígdala); y apoyan la participación del hipocampo en ambos condicionamientos contextuales de primer plano y fondo.

Por otra parte, se ha encontrado en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño (AOS), daño cerebral estructural y defectos metabólicos en el hipocampo y el núcleo caudado pudiendo causar déficits cognitivos y emocionales. Un estudio realizado por Song et al., 2018, investigó la conectividad funcional en reposo (FC) del hipocampo y el caudado a otras regiones del cerebro en AOS en comparación con las personas control; para poder relacionar estos cambios con el estado de ánimo y las puntuaciones neuropsicológicas. La muestra estaba formada por 70 sujetos con AOS y 89 sujetos controles sanos; utilizaron un escáner de resonancia magnética funcional en estado de reposo (fMRI) para evaluar las funciones psicológicas y conductuales del hipocampo y del caudado comparándolo entre los dos grupos. Los resultados fueron prometedores, demostraron que en comparación con los sujetos controles sanos, los sujetos con apnea obstructiva del sueño mostraron niveles significativamente más altos de síntomas de ansiedad y depresión. En sujetos con AOS, el hipocampo mostró FC interrumpida con el tálamo, la circunvolución parahipocampal, la circunvolución temporal superior y circunvolución medial, la ínsula y corteza cingulada posterior. Los núcleos caudados izquierdo y derecho mostraron cambios en la FC con la circunvolución frontal inferior bilateral y la circunvolución angular derecha.

El ejercicio y el sueño son factores importantes del estilo de vida en el envejecimiento cognitivo, sin embargo, la interacción de estos dos factores en la cognición todavía no se ha determinado. Una investigación realizada por Won et al., 2019, tuvo como objetivo averiguar la interacción entre el sueño y el ejercicio agudo en la función ejecutiva, y evaluar si el volumen de los Ganglios Basales (BG) media en esta interacción. Una muestra de 30 sujetos sanos complementó en diferentes días 30 minutos de descanso sentado o ciclismo moderado. Con

Resonancia Magnética poco después de las condiciones experimentales se evaluó el volumen del componente BG (caudado, putamen y el globo pálido). Además, después de 90 minutos de cada condición se aplicó la tarea Stroop para medir la función ejecutiva y para medir el sueño los participantes utilizaron un registrador de actividad en la muñeca durante 8.0 ± 3.6 días antes de realizar la primera sesión experimental. Los resultados mostraron que, si bien el tiempo de sueño total más largo (TST) se asoció con un tiempo de respuesta Stroop (RT) más corto, el TST más corto con una RT más larga después del ejercicio en comparación con el reposo, tanto para congruentes como para incongruentes. Una TST más larga se correlacionó con un mayor volumen de caudado, y un mayor volumen de caudado se asoció con una mejora relacionada con el ejercicio en la RT inconsistente de Stroop. Demostrando que la conexión entre una mayor duración del sueño y una mayor velocidad de procesamiento después del entrenamiento agudo estaba mediada por un mayor volumen caudado.

Por otro lado, se ha observado que los pacientes con insomnio y depresión muestran una reducción relativa significativa en el consumo de glucosa medido por PET durante el sueño no REM a nivel de la corteza medial órbita frontal, el cingulado anterior, el núcleo caudado y tálamo medial. También mostraron un mayor consumo de glucosa a nivel de protuberancia, giro cingulado posterior, amígdala, hipocampo y corteza temporo-occipital (Gálvez, 2003).

A su vez, Portas et al., 2000, combinaron la fMRI y EEG para investigar las respuestas neurofisiológicas asociadas con la estimulación auditiva a lo largo del ciclo sueño-vigilia. Descubriendo durante el sueño y el movimiento ocular no rápido (NREM), la aparición de estimulación auditiva produce activación bilateral en la corteza auditiva, el tálamo y el núcleo caudado. Sin embargo, la corteza parietal izquierda y bilateralmente, prefrontal, cingulada y el tálamo están menos activados durante el sueño NREM en comparación con la vigilia. Mientras en el sueño NREM la amígdala izquierda y corteza prefrontal izquierda se activaron más por estímulos con un significado emocional especial que estímulos neutros.

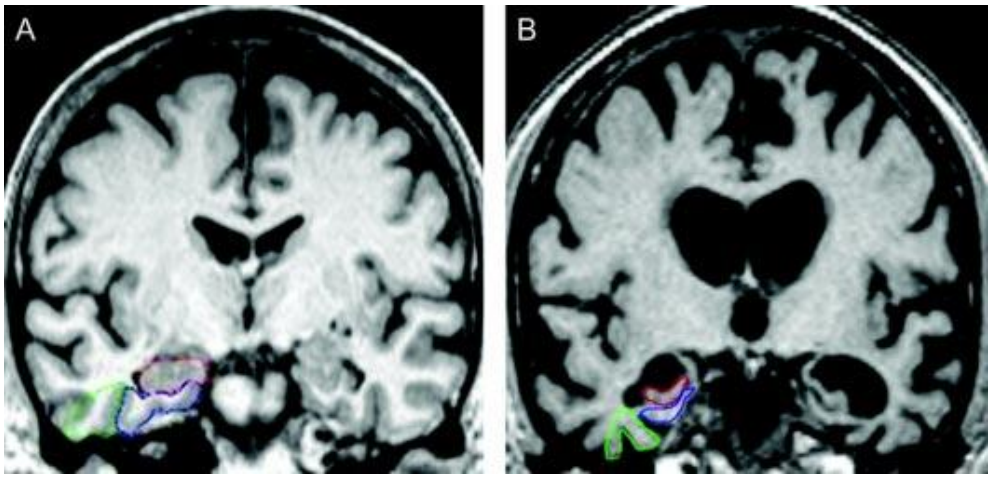
1.3. Enfermedad de Alzheimer:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia en las sociedades occidentales y afecta a alrededor de 17 millones de personas en todo el mundo (Jurado et al., 2013). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017), la EA es el tipo más común de demencia (60% a 70% de la demencia) llegando a afectar memoria, pensamiento, dirección, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio.

La enfermedad de Alzheimer (EA) se define actualmente como un trastorno degenerativo multisistémico clínicamente caracterizado del sistema nervioso central (SNC). Debido a un comienzo insidioso con deterioro neurocognitivo neocortical difuso y funcional progresivo, con la aparición de trastornos conductuales, anímicos y psicóticos en el curso de la enfermedad (Deus et al., 2018).

La enfermedad de Alzheimer es una demencia asociada con varios marcadores neuropatológicos. Los signos patológicos característicos de la EA son la acumulación de la proteína β-amiloide (βA) y la proteína tau, que se desencadenan por la acumulación de placas nerviosas y ovillos neurofibrilares; acumulándose en la corteza entorrinal y el hipocampo, y luego se extienden a la neocorteza. El diagnóstico final de la enfermedad de Alzheimer se logra al identificar estos dos tipos de cambios en la densidad y la distribución, ya que también pueden estar presentes en una cierta proporción y en un cierto punto en el cerebro durante el envejecimiento normal (Jurado y Junqué, 2009).

Figura 1: Reducción del volumen del hipocampo (rojo), corteza entorrinal (azul) y corteza perirrinal (verde).



La extensión del daño de la memoria depende de la etapa de la enfermedad, como en otras áreas, aunque hay un patrón de disfuncionalidad general en la memoria declarativa, especialmente en la memoria episódica y semántica. Además, en estos pacientes la capacidad de aprendizaje alterada, seguido de la alteración de otros dominios cognitivos como el lenguaje (afasia), el pensamiento abstracto o juicio crítico (síndrome disejecutivo) y el reconocimiento de lugares o personas (Deus et al., 2018).

Se ha demostrado la existencia de una correlación entre la mala calidad del sueño y disminución del volumen en la corteza entorrinal e hipocampo en pacientes con EA en la carga cortical de βA y el contenido de βA y tau (Custodio, 2017). Una investigación, ha verificado que la fosforilación de tau anormal puede afectar a muchas áreas (el locus coerulus, rafe dorsal, núcleo tuberomamilar, núcleo parabraquial y prosencéfalo basal) en la regulación del sueño (Holth et al., 2016). En este contexto, un estudio realizado por Hahn et. al, en 2013, con una muestra de 240 sujetos sin demencia, estudiaron durante 9 años los cambios en los patrones del sueño (disminución en la duración y / o profundidad) para establecer una relación con el riesgo de padecer demencia, más concretamente la enfermedad de Alzheimer. Los resultados fueron esclarecedores, 28,5% de los sujetos fueron diagnosticados con demencia por todas las causas, pero un 22,0% fue diagnosticado de EA. Por lo tanto, se observó que los problemas de sueño incrementan el riesgo de padecer demencias.

Importancia del sueño y los problemas circadianos son muy comunes en la enfermedad de Alzheimer (EA), un estudio realizado por Holtzman et al., 2013, tuvo como objetivo probar si la deposición de Aβ en la EA preclínica antes de la aparición del deterioro cognitivo se relacionó con cambios en la calidad o cantidad de sueño. Se midió mediante actigrafía (un dispositivo en forma de reloj de pulsera que se coloca en brazos o piernas e indica el movimiento a lo largo del día y de la noche) durante 2 semanas a individuos cognitivamente normales; concluyendo que el depósito de amiloide se encontró en 32 participantes con peor calidad de sueño, en comparación con aquellos sin deposición de amiloide. Demostrando que el depósito de amiloide en la etapa preclínica de EA parece estar asociada con una peor calidad de sueño, pero no con cambios en la cantidad de sueño.

Hasta ahora, está claro que la relación entre la demencia degenerativa y los trastornos del sueño es bidireccional. Esta relación bidireccional ocurre independientemente de los trastornos del sueño, que también aumentan el riesgo de demencia, como el insomnio o la apnea del sueño. Esto indica que los trastornos del sueño no solo representan factores de riesgo para diversas enfermedades neurodegenerativas, sino que también representan nuevas oportunidades para el tratamiento y las estrategias de prevención.

1.4. Hipotesis de estudio:

Debido a la variabilidad de resultados y la falta de consenso que se han obtenido en la literatura sobre como la falta de sueño puede afectar a diferentes estructuras corticales y subcorticales en el cerebro, se ha planteado mediante nuestra investigación, corroborar si la falta de sueño afecta realmente. La pregunta en la que se centra este estudio es si la variabilidad en la cantidad de sueño afecta al cerebro.

El objetivo ha sido explorar, con imágenes de resonancia magnética y la prueba PSQI, si el sueño afecta al volumen, grosor y superficie de diferentes estructuras corticales y subcorticales en el cerebro. Estudiar esto nos va a permitir hacer aproximaciones a un estudio más detallado que puede explicar como el sueño afecta a diferentes estructuras corticales y subcorticales en hombres y mujeres; para entender el motivo por el que se dan diferencias en enfermedades neurodegenerativas entre los mismos, como es el caso de la enfermedad de Alzheimer. Siendo nuestra hipotesis de la investigación comprobar si hay diferencia en el volumen de las áreas corticales y subcorticales entre los dos grupos.

2. METODOLOGIA

2.1. Participantes

Después de realizar una limpieza de la base de datos de Human Connectome Project (HCP) y eliminar sujetos con puntuaciones 4 que no son de nuestro interés, en el estudio participaron 147 sujetos en total. Sujetos extraídos de la base de datos HCP proporcionados por tutor Niels Janssen a través de un procedimiento de resonancia magnética. Sujetos con edades comprendidas entre los 22 años y 36 años; se dividieron en dos grupos según su puntuación en la prueba Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), el Grupo 1 formado por 78 personas (47 mujeres y 31 hombres) con una puntuación de 0 – 3 en el PSQI y el Grupo 2 formado por 69 personas (46 mujeres y 23 hombres) con una puntuación de 5 – 14 en el PSQI.

El Grupo 1 la edad media de las mujeres es de 31.148 años y la edad media de los hombres es de 28 años. En comparación con el Grupo 2 la edad media de las mujeres es de 30.141 años y la edad media de los hombres es de 26.478 años.

Tabla 1: Grupo 1 Datos descriptivos de la edad de los grupos de sujetos.

Sexo	N	Media	Puntuación PSQI
Mujer	47	31.148	0-3
Hombre	31	28	0-3

Tabla 2: Grupo 2 Datos descriptivos de la edad de los grupos de sujetos.

Sexo	N	Media	Puntuación PSQI
Mujer	46	30.141	5-14
Hombre	23	26.478	5-14

2.1. Instrumentos empleados

En este estudio se utilizaron diferentes instrumentos que veremos a continuación, entre ellos destacan el PSQI, la Resonancia Magnética, el programa FreeSurfer 6.0, MRICRON, Rstudio y el programa Excel.

2.1.1. PSQI

El Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) es un cuestionario utilizado para medir la calidad y los patrones de sueño; diferenciando el sueño "pobre" del sueño "bueno" mediante siete dominios: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficacia habitual del sueño, trastornos del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna durante el último mes (Buysse, Reynolds, Monk et al.,1988).

El PSQI es un cuestionario autoadministrado, consta de 19 ítems y 5 preguntas dirigidas al compañero de habitación o de cama. Estas últimas son utilizadas como información clínica, pero no contribuyen a la puntuación global del índice. Los 19 ítems analizan diferentes factores determinantes de la calidad del sueño, agrupados en siete componentes, cada componente se puntúa de 0 a 3 donde una puntuación de 0 indica que no existe dificultad, mientras que una puntuación de 3 indica una severa dificultad. De la suma de los siete componentes se obtiene la puntuación total del PSQI, que oscila entre 0 y 21 puntos, siendo una puntuación menor de 5 denominada "Sin problemas de sueño", entre 5 a 7 como "merece atención médica", entre 8 y 14 como "merece atención y tratamiento médico" y si la puntuación es de 15 o más, "es un problema grave del sueño". Por lo tanto, a mayor puntuación menor calidad de sueño.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de los ítems que forman el cuestionario Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI):

- ✓ *Durante el último mes ¿Cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?* _____
- ✓ *Durante el último mes ¿A qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?* _____
- ✓ *Durante el último mes, cuantas veces ha tenido vd. Problemas para dormir a casa de:*
    - *No poder conciliar el sueño en la primera media hora*

Ninguna vez en los últimos meses _____
Menos de una vez a la semana_____
Una o dos veces a la semana_____
Tres o más veces a la semana_____

- *Tener pesadillas o "malos sueños"*
  Ninguna vez en los últimos meses _____
  Menos de una vez a la semana_____
  Una o dos veces a la semana_____
  Tres o más veces a la semana_____

✓ *Durante el último mes, ¿Cómo valorarías en conjunto, la calidad de su sueño?*
Bastante buena _____
Buena_____
Mala_____
Bastante mala_____

✓ *¿Duerme Vd. solo o acompañado?*
Solo_____
Con alguien en la habitación_____
En la misma habitación, pero en otra cama_____
En la misma cama_____

2.1.2. Resonancia Magnética

Se utilizó en este estudio la Resonancia Magnética (RM) para obtener las imágenes de diferentes estructuras cerebrales de la muestra de sujetos.

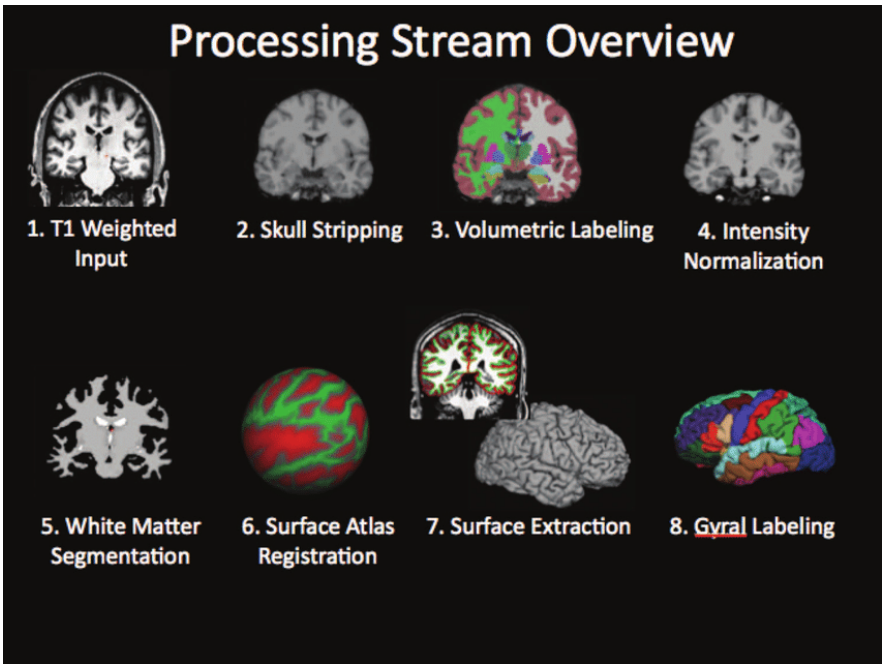
La resonancia magnética (MRI) es un procedimiento no invasivo que utiliza potentes imágenes y ondas de radio para producir imágenes del cuerpo humano. El principal método de resonancia magnética es cambiar el campo magnético de los átomos de hidrógeno que se pueden encontrar tanto en el agua como en las moléculas de grasa del cerebro a través de la emisión de una señal de radio que se transmite a través de la cabeza mientras se coloca entre los polos de un gran imán (Véase Figura 2). La información se obtiene de las diferencias en la onda (por ejemplo, en frecuencia) acerca de lo que se encontró pudiendo reproducir la imagen.

Figura 2: Resonancia magnética cerebral en visión coronal (izquierda) y visión sagital (derecha) del cerebro.

2.1.3. FreeSurfer

Para llevar a cabo el análisis de las imágenes de todas las participantes obtenidas por MRI, se utilizó el programa FreeSurfer v6.0. FreeSurfer es un software de código abierto para el procesamiento, visualización y análisis de imágenes de resonancia magnética MRI que ofrece una gran variedad de algoritmos para cuantificar las funciones, conexiones y características estructurales del cerebro humano. El FreeSurfer puede segmentar el cerebro en materia blanca y gris, marcando regiones en la superficie cortical, reconstruyendo modelos de la superficie cortical, análisis estadístico de morfometría grupal, etc. Por lo tanto, es una herramienta que ayuda a visualizar áreas funcionales de la corteza cerebral y permite el análisis del volumen y la superficie de diferentes estructuras cerebrales (Véase Figura 3).

Figura 3: Vista general del flujo de procesamiento de la función de reconocimiento de FreeSurfer utilizada para extraer volúmenes de materia gris
Fuente: Grossner, E. C., Bernier, R. A., Brenner, E. K., Chiou, K. S., & Hillary, F. G. (2018).



2.1.4. MRIcron

El programa MRIcron es un visor de imágenes NIfTI multiplataforma, que puede cargar varias capas de imágenes con el fin de generan una representación del volumen y dibujar los volúmenes de interés. De acuerdo con los datos que obtenidos con resonancia magnética con MRIcron se puede visualizar los cerebros de los participantes en la investigación. Del mismo modo, puede definir el límite entre la materia gris y blanca, eliminando las áreas restantes que no pertenecen al cerebro.

2.1.5. Excel

Se utilizó para el análisis estadístico con el Rstudio, para poder dividir en dos grupos, calcular las medias de edades de los participantes y seleccionar de los datos del HCP que son necesarios para nuestro estudio rechazando aquellos que no eran de utilidad.

2.1.6. Rstudio

Un entorno de desarrollo integrado, software gratuito, de código abierto para el lenguaje de programación R y con él se realizaron los análisis de regresión múltiple. R funciona a partir de librerías que permiten llevar a cabo los diferentes análisis al leer bases de datos en diferentes formatos. Este programa

está disponible para sistemas operativos como Windows, Mac, Linux y la versión 1.1.419 es con la que ha sido realizado el presente estudio.

2.2. Diseño:

Para realizar este estudio, se determinó como variable dependiente el volumen, grosor y superficie. Como variable independiente se estableció el grupo (2 niveles), región (8 niveles para el análisis del volumen, 34 para grosor y superficie) y la interacción entre los grupos. Como variable control se encuentra el género de los participantes. Para el tratado de datos, se realizó una regresión múltiple y un análisis de varianza (ANOVA) con el programa R Studio. Recordando que el propósito es saber si el volumen, grosor y superficie de las áreas cerebrales depende de los grupos.

2.3. Procedimiento y análisis de datos

En primer lugar, se usaron las imágenes por Resonancia Magnética de los 147 participantes, proporcionados por el tutor de TFG. Una vez que se obtiene la imagen correspondiente a parámetros técnico, estos se utilizan para obtener los datos con los que trabajaremos con el programa FreeSurfer 6.0. mediante la separación de la sustancia blanca de la gris en las imágenes de Resonancia Magnética.

Tras la adquisición de los datos, ya teniendo el volumen, grosor y superficie del área de cada participante, se realizó un análisis de regresión múltiple y un análisis de varianza (ANOVA) con el programa R Studio.

Para el análisis de datos, se leyeron en Rstudio los archivos de la prueba PSQI y los archivos de la prueba del FreeSurfer. En segundo lugar, se seleccionan las columnas del FreeSurfer relevantes mediante la función `fs=fs[,-c(21:24,29:31,34,37:42,51:64)]`. A continuación se juntan los datos de los sujetos seleccionados en el PSQI con los datos del FreeSurfer mediante la función `dt = merge(pr, fs, by = "Subject")` y se cambia el formato “width” por un formato “long” para analizar los datos con la función `long = melt(dt, id.vars = 1:24)`.

En tercer lugar, se hace una limpieza de los datos y se definen bien las columnas.

Luego, se crea el objeto “vol” formado por el objeto grande “long” en todas las filas donde la variable “measure” es igual a vol “`vol = long[long$measure=="Vol",]`”, también con el objeto “thck” “`thck = long[long$measure=="Thck",]`” y “area” `area = long[long$measure=="Area",]`. Para la variable “volumen” hay 8 niveles y para las variables “tamaño de área” y “grosor” hay 34 niveles. Las regresiones múltiples se han realizado con las variables “sexo”, “grupo” y las 3 variables dependientes (“volumen”, “grosor” y “tamaño de área”). Siendo un 2x8 para la variable dependiente de volumen y un 2x34 para las variables dependientes de grosor y tamaño de área.

Después de modificar las bases de datos y obtener los valores que pertenecen a las regiones de interés, se inició el análisis de datos. Se realizó un análisis del volumen, grosor y superficie mediante una regresión múltiple, para encontrar diferencias individuales entre cada participante, además, las variables dependientes estarán en función del género y del grupo que pertenezca el sujeto, para comprobar si existe diferencia real entre estructuras con la función `mod = lmer(value ~ Gender + Group*maskname + (1|Subject), data = vol)`. Para encontrar diferencias individuales entre cada participante, además, las variables dependientes estarán en función del género y del grupo que pertenezca el sujeto, para comprobar si existe diferencia real entre estructuras.

Se complementó con un análisis de varianza (ANOVA) `(Anova (mod, type="III")` para poder observar la interacción entre las variables grupo de la prueba y región cerebral. En ella se presentan dos efectos principales (de región y de grupo) y un efecto de interacción entre ambos, que será el relevante para el estudio exploratorio. Además, se mostrará el efecto principal de género, que determinará la influencia de esta variable en los resultados obtenidos.

Luego, para saber cuál es el área diferente entre los dos grupos, realizamos comparaciones individuales (poshoc) entre las regiones cerebrales específicas y los grupos de la prueba mediante la función “`volcon=print (contrast(mod.emm, "consec", reverse =TRUE, adjust = "bonferroni")`”.

Por último, se extrajeron de forma más visual los datos, en forma de gráficos para que sea más clara su comparación.

3. RESULTADOS

Volumen:

Observamos en la tabla 3, que en el efecto principal de grupo no hay diferencias significativas (chisq(1)=0.05, p > 0.01), el efecto principal de región (mascara) y género presenta diferencias significativas (chisq(7)=34605.82, p < 0.01) y (chisq(1)= 74.2919, p < 0.01). Obteniéndose en el efecto de la interacción entre grupo y área cerebral (group:maskname) una interacción significativa (chisq(7)=18.64, p < 0.01).

Tabla 3: Resultados ANOVA del volumen

	Chisq	Df	Pr(>Chisq)
(Intercept)	64.7050	1	< 0.0001
Gender	74.2919	1	< 0.0001
Group	0.0536	1	0.816982
masknameq	34605.8265	7	< 0.0001
Group:maskname	18.6499	7	0.009358 **

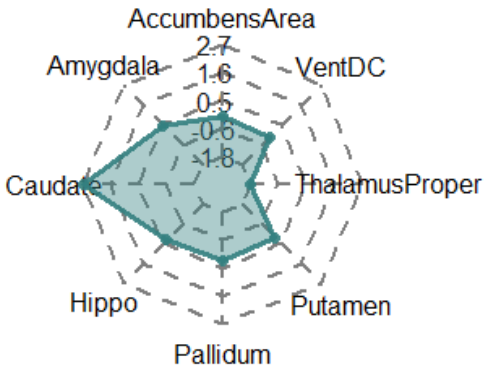
Después de obtener diferencias significativas entre la interacción del área y el grupo se realizan las comparaciones individuales (poshoc), para saber qué área cambia entre los dos grupos. Solo se encuentra una diferencia significativa (<0.05) en el volumen del núcleo caudado entre el grupo 1 y grupo 2 (*Tabla 4: Comparaciones individuales poshoc en el núcleo caudado).*

Tabla 4: Comparaciones individuales poshoc en el núcleo caudado.

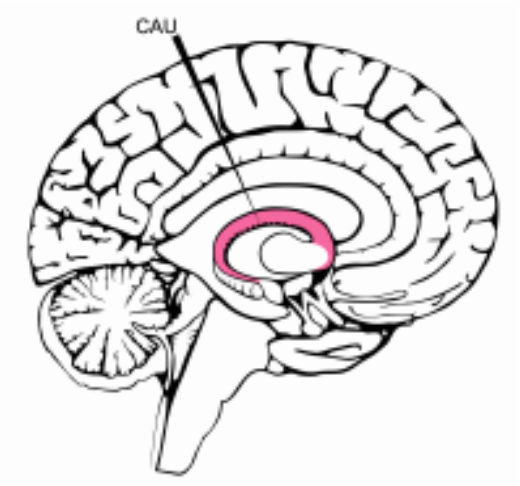
maskname	contrast	estimate	SE	Df	t.ratio	p.value
Caudate	1 - 2	200.58	65.6	541	3.059	0.0023

A continuación, se muestra en las gráficas 1, 2 y 3 que el núcleo caudado es la única área de las áreas subcorticales que es diferente entre el grupo 1 y grupo 2.

Grafica 1: Grafica de araña: diferencias significativas en el núcleo caudado.



Gráfica 2. Localización del Núcleo Caudado en una visión sagital del cerebro.



Grafica 3: visualización en amarillo del núcleo caudado en un corte coronal.

Grosor:

En este caso se observa en la tabla 5, que en el efecto principal de grupo no hay diferencias significativas (chisq(1)=0.34, p > 0.01); el efecto principal de área (mascara) presenta diferencias significativas entre el grosor de todas las áreas cerebrales (chisq(33)=31146.9079, p < 0.01). El efecto de la interacción grupo y área cerebral (group:maskname) obtienen diferencias significativas (chisq(33)=98.39, p < 0.01).

Tabla 5: Resultados ANOVA del grosor.

	Chisq	Df	Pr(>Chisq)
(Intercept)	30794.5788	1	< 0.0001
Gender	3.9203	1	0.04771 *
Group	0.3403	1	0.55964
maskname	31146.9079	33	< 0.0001
Group:maskname	98.3956	33	0.00000002007 ***

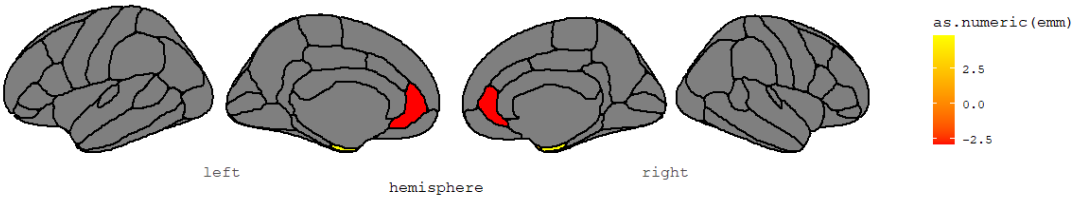
En este caso, en las comparaciones poshoc se encuentran diferencias significativas en el grosor de la corteza entorrinal (p < 0.01), giro cingulado rostr al anterior (p < 0.01) y polo temporal (p < 0.01) entre el grupo 1 y grupo 2.

Tabla 6: Comparaciones individuales poshoc.

maskname	contrast	estimate	SE	Df	z.ratio	p.value
Entorhinal	1 - 2	0.102891	0.0212	Inf	4.861	<.0001
Rostralanterior cingulate	1 - 2	-0.061804	0.0212	Inf	-2.920	0.0035
Temporalpole	1 - 2	0.049420	0.0212	Inf	2.335	0.0196

Observándose en la imagen 4 las diferencias significativas en el grosor de cada área. En amarillo se muestra el polo temporal siendo el área que menos muestra diferencia significativa entre grupos, mientras que el rojo (corteza entorrinal) muestra una mayor diferencia significativa entre el grupo 1 y grupo 2.

Imagen 4: visualización de las áreas de más grosor, polo temporal (amarillo) y corteza entorrinal (rojo).



Área:

El efecto principal de grupo no es significativo (chisq(1)=0.095, p > 0.01), el efecto principal de área (mascara) y género es muy significativo (chisq(33)=156627.747, p < 0.05) ; se obtiene una interacción significativa (chisq(33)=54.181, p < 0.05) entre grupo y área cerebral (group:maskname).

Tabla 7: Resultado ANOVA del área.

	Chisq	Df	Pr(>Chisq)
(Intercept)	608.333	1	<0.0001
Gender	102.073	1	<0.0001
Group	0.095	1	0.75794
maskname	156627.747	33	<0.0001
Group:maskname	54.181	33	0.01149 *

A continuación, en las comparaciones individuales se encuentran diferen cias significativas (<0.05) en el área parietal inferior, precentral, frontal rostral m edial y frontal superior entre el grupo 1 y grupo 2.

Tabla 8: Comparaciones individuales poshoc.

maskname	contrast	estimate	SE	Df	z.ratio	p.value
InferiorparietaL	1 - 2	128.710	49	Inf	2.626	0.0087
Precentral	1 - 2	96.543	49	Inf	1.969	0.0489
Rostralmiddlefrontal	1 - 2	139.172	49	Inf	2.839	0.0045

Superiorfrontal	1 - 2	176.049	49	Inf	3.591	0.0003

Visualizándose en la imagen 5 las diferencias significativas en estas áreas, en amarillo se muestra el precentral siendo el área que menos muestra diferencia significativa entre grupos, mientras que el rojo (frontal superior) muestra una mayor diferencia significativa entre el grupo 1 y grupo 2.

Imagen 5: visualización de las áreas más significativas.

4. DISCUSION

La pregunta en la que se centra este estudio es si la variabilidad en la cantidad de sueño afecta al cerebro. El objetivo ha sido explorar, con imágenes de resonancia magnética y la prueba PSQI, si el sueño afecta al volumen, grosor y superficie de diferentes estructuras corticales y subcorticales en el cerebro. Para hacer esto se compararon dos grupos de participantes, el grupo 1 con puntuaciones bajas en la prueba Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) y el grupo 2 que obtuvo puntuaciones más altas en dicha prueba. Se realizó un análisis de regresión múltiple y un análisis de varianza (ANOVA) en una muestra de 147 sujetos.

En cuanto a los resultados obtenidos en el análisis estadístico, podemos observar diferencias significativas entre el grupo 1 y grupo 2, además, las diferencias entre regiones del cerebro.

En primer lugar, en cuanto al volumen, el núcleo caudado es la única área cerebral que presenta diferencias significativas entre el grupo 1 y grupo 2. Por lo que el núcleo caudado es la única área que está afectada por la falta de sueño, porque esta área tiene un volumen menor debido a puntuaciones más bajas entre los dos grupos. En segundo lugar, en las medidas de grosor se muestran diferencias significativas en el grosor de la corteza entorrinal, giro cingulado rostral anterior y polo temporal en cuanto al grupo. Por último, se encuentran diferencias significativas con respecto a las medidas de la superficie en el parietal inferior, precentral, frontal rostral medial y frontal superior entre los grupos.

En consecuencia, relacionándolo con nuestra hipotesis inicial, la variabilidad de sueño afecta al núcleo caudado, corteza entorrinal, giro cingulado rostral anterior, polo temporal, parietal inferior, precentral, frontal rostral medial y frontal superior.

Como hemos visto en la introducción, existe evidencia de la activación del núcleo caudado en diferentes investigaciones. Pacientes con insomnio y depresión muestran una reducción relativa significativa en el consumo de glucosa medido por PET durante el sueño no REM a nivel del núcleo caudado y otras áreas subcorticales (Gálvez, 2003). Además, se ha encontrado pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS) daño cerebral estructural y defectos

metabólicos pudiendo causar déficits cognitivos y emocionales (Song et al., 2018). Asi mismo, una investigación realizada por Won et al., 2019, mostro que una mayor duración del sueño y una mayor velocidad de procesamiento después del entrenamiento agudo estaba mediada por un mayor volumen caudado. También con otras técnicas como fMRI y EEG se descubrió durante el sueño y el movimiento ocular no rápido (NREM), la aparición de estimulación auditiva produce activación bilateral en el núcleo caudado y otras áreas subcorticales (Portas et al., 2000).

Por otro lado, en la literatura se observa como en diferentes estudios con ratas (Ruskin et al., 2004) y (Sawangjit et al., 2018) muestran que el hipocampo juega un papel importante en la consolidación a largo plazo durante el sueño. Sin embargo, en el presente estudio no se encuentran diferencias significativas en el volumen del hipocampo, ni con otras áreas subcorticales tales como el Núcleo Accumbens, Amígdala, Putamen, Tálamo, etc. que si se han encontrado en estudios previos ya mencionados.

En pacientes con enfermedad de Alzheimer se ha obtenido una correlación entre la mala calidad del sueño y disminución del volumen en la corteza entorrinal e hipocampo pacientes de EA con la carga cortical de βA y el contenido de βA y tau (Custodio, 2017). También, se ha demostrado que la fosforilación de la tau anormal puede afectar a muchas áreas en la regulación del sueño. Asi mismo, una investigación realizada por Holth et al., en 2016 demostró con sus resultados que los problemas de sueño incrementan el riesgo de padecer demencias.

Pese a que se ha aprendido acerca del sueño y de las áreas involucradas, aun no se ha encontrado una respuesta absoluta, incluso hoy en día tenemos muchas dudas al respecto. Viendo los resultados parece que hay mucho que aprender todavía sobre qué áreas pueden verse afectadas por el sueño.

En cuanto a las limitaciones del estudio, debido a la escasa muestra y al separar los grupos según las puntuaciones del Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) podría haber influido en la falta de significación de algunas regiones. Además, se podría proponer para estudios posteriores comparar el volumen mediante RM de las áreas afectadas en la población normal frente a población

con Alzheimer, para verificar si las diferencias en las regiones del cerebro se detectan de acuerdo con la calidad del sueño.

En conclusión, la pregunta en la que se centra este estudio es si la variabilidad en la cantidad de sueño afecta al cerebro, viendo los resultados significativos en una gran cantidad de áreas, en el volumen de las áreas subcorticales (núcleo caudado), en el grosor de las áreas corticales (corteza entorrinal, giro cíngulo rostral anterior y polo temporal); y en la superficie de las áreas subcorticales (el parietal inferior, precentral, frontal rostral medial y frontal superior) debido a la privación del sueño. Sería útil repetir experimentos de este tipo para confirmar las diferencias encontradas, hallando un patrón continuo en investigaciones posteriores para el desarrollo de estrategias de prevención e intervención de las alteraciones del sueño ya que esto conducirá a una mejor calidad de vida.

5. BIBLIOGRAFIA

Bradley, W. (2005). *Neurología Clínica: Diagnóstico y Tratamiento,* Madrid*,* Editorial Elsevier.

Cárdenas-Villarreal, V., Hernández, R. (2012). El rol del sueño como riesgo de obesidad. *Desarrollo Científico de Enfermería*, 20(1).

Custodio, N. (2017). Alteraciones del sueño, envejecimiento anormal y enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neuro-Psiquiatría,* 80(4), 223-224.

Deus, J., Deví, J. & Sáinz, M.P. (2018). *Neuropsicología de la enfermedad de Alzheimer.* Madrid*:* Editorial Síntesis.

Echávarri, C., & Erro, M.E. (2007). Trastornos del sueño en el anciano y en las demencias. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra,* 30(Supl. 1), 155-161.

Gálvez, M. M. (2013). Neuroimágenes en las alteraciones del sueño. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(3), 510-514.

Guyton, C. & Hall, J. (2006). *Tratado de fisiología médica.* Madrid: Elsevier.

Hahn, E., Wang, X., Andel, R. & Fratiglioni, L. (2013). A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, *22*(11), 1262–1271.

Hobson, J.A., & Stickgold, R. (1995) The conscious state paradigm: a neurocognitive approach to waking, sleeping and dreaming. M.S. Gazzaniga, *The cognitive neurosciences* (pp.1373-1389).

Holth, J., Patel, T. & Holtzman, D. (2016). Sleep in Alzheimer's disease beyond amyloid. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms, 2*, 4 - 14.

Holtzman, D.M. et al., (2013). Calidad del sueño y enfermedad de Alzheimer preclínica. *JAMA Neurol*, 70 (5), 587–593.

Junqué, C., Jurado, M. A., (2009). Envejecimiento, demencias y otros procesos degenerativos. En C. Junqué, J. Barroso (coords.), *Manual de neuropsicología* (pp. 225-251). Madrid: Editorial Síntesis.

Jurado, M.A., Mataró, M. & Pueyo, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas.* Madrid*:* Editorial Síntesis.

Luna,Y., Robles, Y., Agüero, Y. (2015). Validación del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh en una Muestra Peruana. *Anales de Salud Mental*, 31, (2) 1-8.

Miró, E., Lozano, M. D. C. C., & Casal, G. B. (2005). Sueño y calidad de vida. *Revista colombiana de psicología*, (14), 11-27.

Orrison, W. (2000) *Neurorradiología*. EE. UU.: Editorial Harcourt.

Portas, C. M., Krakow, K., Allen, P., Josephs, O., Armony, J. L., & Frith, C. D. (2000). Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron*, 28(3), 991–999.

Purves, D. (2016). *Neurociencia.* Madrid: Editorial Panamericana.

Royuela, A. y Macías, J.A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario Pittsburgh*. Vigilia-Sueño*, 9 (2), 81-94.

Ruskin, D., Liu, C., Dunn, K., Bazan, N. & LaHoste, G. (2004). Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdala-mediated cued learning in rats. *The European Journal of Neuroscience. 19(11):3121-3124.*

Sanchez-Carpintero, R. (2009). El sueño en la infancia. En J.L. Velayos (Eds.), *Medicina del sueño. Enfoque multidisciplinario* (pp.69-78). Madrid: Editorial Panamericana.

Saper, C., Chou, T. & Scammel, T. (2001). The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 24, 726-731.

Sateia. M.J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *CHEST,* 146 (5): 1387 – 1394.

Sawangjit, A., Oyanedel, C. N., Niethard, N., Salazar, C., Born, J., & Inostroza, M. (2018). The hippocampus is crucial for forming non-hippocampal long-term memory during sleep. *Nature*, 564 (7734), 109–113.

Solari, B. F. (2015). Trastornos del sueño en la adolescencia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(1), 60-65.

Song, X., Roy, B., Kang, D. W., Aysola, R. S., Macey, P. M., Woo, M. A., Yan-Go, F. L., Harper, R. M., & Kumar, R. (2018). Altered resting-state hippocampal and caudate functional networks in patients with obstructive sleep apnea. *Brain and behavior*, 8(6), e00994.

Tirapu-Ustárroz, J. (2012). Neuropsicología de los sueños. Rev Neurol, 55, 101-10.

Velayos, J. L., Moleres, F. J., Irujo, A. M., Yllanes, D., & Paternain, B. (2007). Bases anatómicas del sueño. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30 (Supl. 1), 7-17.

Won, J., Alfini, A. J., Weiss, L. R., Nyhuis, C. C., Spira, A. P., Callow, D. D., & Carson Smith, J. (2019). Caudate Volume Mediates the Interaction between Total Sleep Time and Executive Function after Acute Exercise in Healthy Older Adults. *Brain plasticity (Amsterdam, Netherlands)*, *5*(1), 69–82.