



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**

**ESTUDIO DE LA MACROESTRUCTURA
Y MICROESTRUCURA DEL SUEÑO
EN NEONATOS EN RELACIÓN CON LA
MADURACIÓN CEREBRAL**

TESIS DOCTORAL

Milagros Merino Andreu

DIRIGIDA POR:

Dr. José Quero Jiménez

Dr. Antonio Martínez Bermejo

Madrid, 2012

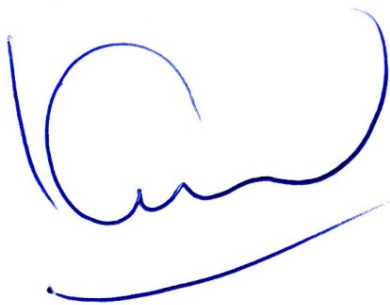
CERTIFICADO

El Dr. José Quero Jiménez (Catedrático del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid) y el Dr. Antonio Martínez Bermejo (Profesor Asociado del Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid), acreditan que el trabajo titulado:

“Estudio de la macroestructura y microestructura del sueño en neonatos en relación con la maduración cerebral”

realizado por la doctoranda Milagros Merino Andreu, bajo nuestra dirección, reúne los requisitos necesarios de interés científico y rigor metodológico para ser presentado como tesis doctoral.

Madrid, 5 de octubre de 2012



Dr. J. Quero Jiménez



Dr. A. Martínez Bermejo

A mis padres y hermanos, Antonio y Mabel

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Apolinar Rodríguez Albariño, Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario La Paz, que me impulsó a la realización de esta tesis doctoral y que me ha ayudado y corregido durante su realización. Él ha sido mi maestro y me ha transmitido su entusiasmo por el estudio de la actividad cerebral y el trabajo riguroso. Gracias por los consejos y por las críticas, por haber confiado en mis posibilidades y por permitirme crecer profesionalmente.

A mis Directores de tesis, el Dr. José Quero Jiménez, Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz y el Dr. Antonio Martínez Bermejo, Jefe del Servicio de Neurología Infantil del mismo hospital, por su capacidad docente y de trabajo, que me han asesorado en todo momento durante la realización de esta tesis.

Al Dr. Jesús Díez Sebastián y a la Dra. Rosario Madero Jarabo, de la Sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, por su paciencia, su interés y su capacidad para hacer comprensible lo arduo.

A Dori, Inma, M^a Angeles, Mavi y Rosa, cuya ayuda técnica y profesionalidad me ha permitido realizar esta tesis.

A los padres y tutores de los niños, que han respondido muy positivamente a nuestra invitación para participar en el estudio.

Esta tesis no hubiera sido posible sin ninguno de ellos.

A Isabelle Arnulf, compañera de trabajo y amiga, con quien he tenido la oportunidad y la enorme satisfacción de trabajar en el Hôpital Pitié-Salpêtrière, en un equipo cuyo prestigio internacional es incuestionable. Trabajadora infatigable, con ella he vivido una experiencia profesional inolvidable y me ha transmitido su pasión por el trabajo, su dedicación a la medicina del sueño y su entrega a la investigación clínica.

Gracias con especial cariño a Javier Puertas y a Gonzalo Pin, que han confiado en mí en todo momento desde el instante en que nos conocimos. Ellos me han involucrado en proyectos y trabajos que han consolidado nuestra amistad, compartiendo momentos entrañables que siempre recordamos.

Sin ninguno de ellos y sin su ayuda no hubiese llegado donde estoy en este momento.

Gracias a Bruno, que siempre ha estado junto a mí en todo momento, aportándome serenidad y apoyo cuando ha sido necesario.

A Guy, que me ha ayudado a madurar a nivel personal y profesional y siempre me ha estimulado a mejorar de forma continua, a confiar en mis posibilidades y a superar barreras.

A mi abuela, que ha sido un ejemplo de coraje, sacrificio y discreción. Ella siempre me ha alentado a seguir adelante y restar importancia a los inconvenientes y, aunque ya no está con nosotros, su recuerdo me ha ayudado a seguir adelante para finalizar esta tesis.

A mis padres y a Antonio, mi hermano, por su amor incondicional, por su apoyo permanente, por su generosidad sin límites y por ser la mejor familia del mundo. Esta tesis es el producto de un trabajo de varios años y ellos han soportado todas las incomodidades con una paciencia infinita.

Y gracias al resto de mi familia y amigos, incluso a aquellos que seguramente yo he olvidado citar.

A todos ellos les dedico esta tesis y les doy las gracias de todo corazón.

*“Si el sueño no es una función vital del ser humano,
entonces es el mayor error en la evolución del hombre”*

(A. Rechtschaffen)

1. ÍNDICE

1.	ÍNDICE	1
2.	LISTA DE ABREVIATURAS	5
3.	RESUMEN	9
4.	INTRODUCCIÓN	13
4.1.	ANTECEDENTES HISTÓRICOS	15
a.	Electroencefalografía (EEG) en sueño y vigilia	16
b.	Registros de sueño	18
c.	Identificación y cuantificación del sueño y de la vigilia	19
d.	Estudios de sueño en recién nacidos.....	22
e.	Recomendaciones técnicas en electroencefalografía y registros polisomnográficos en neonatos	25
-	Electroencefalografía neonatal	26
-	Registro del electrooculograma.....	29
-	Registro del electromiograma en la región del mentón	30
-	Registro del ritmo cardíaco o electrocardiograma	31
-	Registro de la respiración	32
-	Registro de la saturación de oxígeno	33
-	Recomendaciones prácticas para la realización de la polisomnografía en neonatos	34
-	Registro polisomnográfico en sistemas digitales	35
4.2.	DEFINICIÓN DE EDAD Y TÉRMINO EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES	35
4.3.	FISIOLOGÍA DEL SUEÑO	36
a.	Neurobiología del sueño y de la vigilia	38
-	Vigilia	38
-	Sueño NREM	40
-	Sueño REM	41
b.	Regulación del sueño	44
4.4.	RESPIRACION EN EL NEONATO	46
a.	Patrones respiratorios fisiológicos neonatales	46
b.	Reanimación cardiopulmonar neonatal	50
c.	Síndrome de muerte súbita del lactante y episodios aparentemente letales	52
4.5.	IDENTIFICACIÓN DE LOS EPISODIOS DE SUEÑO, VIGILIA Y EVENTOS RELACIONADOS	56
a.	Interpretación del trazado EEG en recién nacidos sanos: patrones normales y patológicos	57
b.	Reconocimiento de artefactos	74
c.	Identificación de arousals o microdespertares	77
d.	Identificación de los movimientos oculares	79
e.	Identificación del tono y eventos musculares en región del mentón	81
f.	Identificación de los eventos respiratorios	82
g.	Identificación de las fases de sueño y episodios de vigilia	86

4.6.	ONTOGENIA	89
	a. Ontogenia de los patrones y grafoelementos EEG	89
	- Evolución de las características del inicio del sueño	95
	- Desarrollo y características de los husos de sueño	95
	b. Ontogenia de los movimientos oculares rápidos durante el sueño activo	97
	c. Ontogenia de los eventos de origen muscular durante el sueño activo	98
	d. Ontogenia de las manifestaciones comportamentales	99
5.	PROPÓSITO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	101
6.	MÉTODOS	103
6.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES	103
6.2.	PROTOCOLO DE ACTUACION	105
6.3.	CONDICIONES DE LOS REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS ..	107
6.4.	ASPECTOS TÉCNICOS DE LOS REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS	109
	a. Electroencefalograma (EEG)	110
	b. Electrooculograma	110
	c. Electromiograma en músculos de la región del mentón	111
	d. Electrocardiograma	111
	e. Esfuerzo respiratorio tóraco-abdominal	111
	f. Saturación de oxígeno	112
6.5.	INTERPRETACIÓN DEL TRAZADO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS	113
	a. Interpretación del trazado EEG	113
	- Actividad de fondo	114
	- Grafoelementos	117
	- Microdespertares o arousals	119
	b. Interpretación de los movimientos oculares	120
	c. Interpretación del tono y actividad muscular en la región del mentón	121
	d. Identificación de los eventos respiratorios	121
	e. Interpretación de la conducta y movimientos del niño.....	131
	f. Identificación de las fases de sueño y episodios de vigilia	131
6.6.	ANÁLISIS DE LOS DATOS	134
6.7.	REGISTRO Y ARCHIVO DE LOS DATOS	137
6.8.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	138
6.9.	ASPECTOS ÉTICOS	138
	a. Consentimiento informado	138
	b. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC)	139
	c. Confidencialidad	139
6.10.	CONTROL DE CALIDAD	139
6.11.	PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS	140

7.	RESULTADOS	143
7.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACION ENTRE GRUPOS (RNT Y RNPT)	143
a.	Variables obtenidas de la historia médica del niño	143
-	Factores maternos	144
-	Factores relacionados con el parto	145
-	Factores relacionados con el postparto	146
b.	Variables obtenidas del polisomnograma	148
-	Análisis de la actividad eléctrica cerebral (EEG)	148
-	Análisis de la estructura y microestructura del sueño	150
-	Análisis de los eventos respiratorios	155
7.2.	CORRELACION CON LA EDAD GESTACIONAL	157
a.	Variables obtenidas de la historia médica del niño	157
b.	Variables obtenidas de la polisomnografía	158
7.3.	CORRELACIÓN CON LA EDAD CRONOLÓGICA	162
a.	Variables obtenidas de la historia médica del niño	162
b.	Variables obtenidas de la polisomnografía	163
7.4.	CORRELACIÓN CON LA EDAD POSTMENSTRUAL	166
a.	Variables obtenidas de la historia médica del niño	166
b.	Variables obtenidas de la polisomnografía	168
7.5.	CORRELACION DE OTRAS VARIABLES Y PARAMETROS OBTENIDOS DEL POLISOMNOGRAMA	172
a.	Tabaquismo materno	172
b.	Tipo de parto	174
c.	Posición del niño durante el estudio	178
8.	DISCUSIÓN	183
9.	CONCLUSIONES	195
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	197
11.	DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)	223
12.	ANEXOS	243

2. LISTA DE ABREVIATURAS

AAP	American Academy of Pediatrics
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AC	Apnea central
ACNS	Association of Clinical Neurophysiology Societies
AO	Apnea obstructiva
AM	Apnea mixta
ASDA	American Sleep Disorders Association
BQ	Bioquímica
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
DB	Delta-beta (delta-brush)
EAL	Episodio aparentemente letal
ECG	Electrocardiografía
EG	Edad gestacional
EPM	Edad post-menstrual
EEG	Electroencefalografía
EMG	Electromiografía
EOG	Electrooculografía
EPC	Edad postconcepcional
FC	Frecuencia cardiaca
FR	Frecuencia respiratoria
FRET	Formación reticular
HFF	High frequency filter (Filtro de alta frecuencia)
HS	Huso de sueño
HVS	Trazado hipervoltado lento (High voltage slow)
IAH	Índice de apneas-hipopneas
IA	Índice de apneas
IFSCN	International Federation of Clinical Neurophysiology Societies
kΩ	Kilohmio
LFF	Low frequency filter (Filtro de baja frecuencia)
LVI	Trazado hipovoltado irregular (Low voltage irregular)

lpm	Latidos por minuto
MC	Movimientos corporales
mm	Milímetros
MOL	Movimientos oculares lentos
MOR	Movimientos oculares rápidos
Mx	Mixto (Trazado mixto)
NREM	Non-rapid eye movement
NSQ	Núcleos supraquiasmáticos
μV	Microvoltios
OAF	Ondas agudas frontales
PA	Presión arterial
PC	Perímetro cefálico
PLED	Periodic lateralized epileptiform discharges
PPR	Puntas positivas en región rolándica o central
PSG	Polisomnograma
PTS	Periodo total de sueño
RCP	Reanimación cardiopulmonar
REM	Rapid eye movement
RN	Recién nacido
RNT	Recién nacido a término
RNPT	Recién nacido pretérmino
RP	Respiración periódica
rpm	Respiraciones por minuto
SatO2	Saturación arterial de oxígeno (pulsioximetría)
SA	Sueño activo
SA1	Sueño activo tipo 1
SA2	Sueño activo tipo 2
SI	Sueño indeterminado
SMSL	Síndrome de la muerte súbita del lactante
SNA	Sistema nervioso autónomo
SNC	Sistema nervioso central
SRAA	Sistema reticular activador ascendente
ST	Sueño tranquilo

LISTA DE ABREVIATURAS

TA	Trazado alternante
TR	Tiempo (o duración) del registro
TTS	Tiempo total de sueño
VA	Vigilia activa
VIS	Duración de la vigilia intrasueño
vRPO	Porción ventral del núcleo reticular oral del tegmento pontino
VT	Vigilia tranquila

3. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El electroencefalograma (EEG) representa un método extremadamente útil en neonatología para estudiar la maduración cerebral y determinar el pronóstico neurológico en neonatos y, en las últimas décadas, se está investigando con mayor profundidad la relación entre la maduración cerebral y la organización de la vigilia y el sueño. Aisladamente, la edad es uno de los factores que más determinan el modo en que el ser humano duerme y los patrones de sueño cambian de acuerdo a las diferentes etapas de la vida. La relación entre ciertas variables biológicas (actividad eléctrica cerebral, movimientos oculares y actividad y tono muscular) y variables comportamentales (movimientos corporales, vocalización, apertura-cierre de ojos) sientan las bases para definir los periodos de vigilia y de sueño, identificados mediante la polisomnografía. Además, durante el sueño, el neonato va a presentar despertares y microdespertares (“arousals”), que implican una activación de la actividad cortical y representan una importante respuesta de supervivencia ante eventos que amenazan la vida, como una apnea.

OBJETIVOS: El estudio ha sido diseñado con el propósito de analizar las características del sueño en una población de neonatos mayores de 33 semanas de edad gestacional para determinar si existen alteraciones subclínicas del sueño que puedan predecir un riesgo de afectación neurológica o, incluso, de fallecimiento. Los objetivos principales de este estudio han sido los siguientes: (1) analizar la arquitectura y la microestructura del sueño, eventos relacionados con el mismo y patrones fisiológicos en 2 poblaciones de neonatos, recién nacidos a término y prematuros, (2) evaluar la arquitectura y la microestructura del sueño, eventos relacionados con el mismo y patrones fisiológicos en recién nacidos en función de su maduración prenatal (evaluada por la edad gestacional/edad postconcepcional y la edad postmenstrual) y según la maduración posnatal (determinada por la edad cronológica y la edad postmenstrual) y (3) examinar si la existencia de patrones atípicos en la actividad eléctrica cerebral, el tono muscular, los movimientos oculares, características conductuales o en la función cardiorrespiratoria representan hallazgos que sugieran patología subyacente. Los objetivos secundarios han sido los siguientes: (1) identificar las variables biológicas que predicen el estado de la maduración cerebral en recién nacidos sanos, (2) determinar si

existe alguna anomalía de los mecanismos reguladores del ciclo vigilia-sueño y de la capacidad de generación de arousals o microdespertares en función de la maduración cerebral, como signo de vulnerabilidad ante posibles episodios aparentemente letales o cuadros de muerte súbita, (3) analizar el impacto que pueden tener sobre el sueño algunos factores de riesgo que se han postulado como posibles causas de episodios aparentemente letales o el síndrome de la muerte súbita y (4) examinar las características de los movimientos oculares rápidos y de la atonía muscular en la región del mentón durante el sueño activo como posibles marcadores de maduración neurológica

METODOS: Pacientes: Se han seleccionado 62 neonatos supuestamente sanos y de más de 33 semanas de edad, cuyos padres o tutores han aceptado la participación en el estudio, aprobado previamente por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz. Procedimientos: Una vez seleccionados los pacientes, se ha valorado su maduración cerebral analizando diferentes parámetros o variables obtenidas a partir de la historia médica y de registros polisomnográficos durante los estados de vigilia y sueño, realizados preferentemente en los primeros 28 días de vida extrauterina. El registro polisomnográfico (PSG) se ha realizado en un sistema digital, incluyendo canales de registro EEG con derivaciones bipolares (longitudinales y transversales) y referenciales, dos canales de registro electrooculográfico (EOG), una derivación con registro electromiográfico o EMG en músculos de la región del mentón, un canal con registro de la frecuencia cardíaca o electrocardiograma (ECG), un canal para el esfuerzo respiratorio (registrado mediante una banda elástica a nivel tóraco-abdominal) y la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría. Recogida de datos y variables analizadas: El estudio ha incluido el análisis de diferentes parámetros cualitativos y cuantitativos obtenidos de la historia médica del niño, dependientes de la historia clínica de la madre o del propio niño, y variables obtenidas del estudio polisomnográfico, algunas de ellas calculadas a partir de otros datos del propio registro PSG. Todos los resultados han sido incluidos en una base de datos en formato digital (Excel), diseñada específicamente para este estudio, donde los datos de identificación de cada niño han sido codificados para preservar su anonimato. Análisis estadístico: Los datos se han procesado informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, posteriormente importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5. Para la descripción de variables cuantitativas continuas se

ha utilizado la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se ha considerado conveniente, el análisis descriptivo de variables cualitativas se ha representado de forma gráfica como sectores o barras. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas frente a cualitativas se ha realizado principalmente mediante pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se ha realizado mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando ha sido necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados ha sido menor de 5). Cuando se ha utilizado la χ^2 , se ha aplicado en todos los casos la corrección de Yates. Las asociaciones entre variables cuantitativas continuas se han realizado mediante el coeficiente de correlación de Pearson (R de Pearson).

RESULTADOS: Se ha observado que la maduración posnatal del niño (determinada por la edad cronológica) no influye en las características del sueño en los primeros días de vida, pero existe una estrecha relación del mismo con la maduración prenatal. El sueño se ha iniciado habitualmente en sueño activo (SA) y los niños más maduros y de mayor edad cronológica han comenzado a dormir más tarde que los prematuros, aunque la continuidad del sueño ha sido independiente de la maduración del niño (prenatal y posnatal), de los antecedentes maternos de tabaquismo, de la postura adoptada durante el estudio y del tipo de parto. Se ha demostrado que una reducción del SA, fase que es fundamental en esta etapa de la vida, constituye un factor de riesgo neurológico en los neonatos y especialmente en prematuros por lo que se ha analizado su microestructura. Se ha encontrado menos SA en los neonatos más inmaduros, en niños nacidos mediante parto vaginal y en niños que han descansado en decúbito prono durante el estudio. Los movimientos oculares rápidos (MOR) en SA también son un indicador de afectación del SNC y, aunque su número absoluto no ha estado determinado por el grado de madurez evaluada de forma continua (edad gestacional), se ha observado que existe una menor proporción del SA con MOR en los niños identificados como prematuros. Además existe mayor atonía muscular en SA en los niños más maduros (mayor edad gestacional y edad cronológica) o nacidos por cesárea. En relación con los eventos respiratorios, la inmadurez y la postura en decúbito prono durante el registro PSG favorecen la aparición de apneas y un patrón periódico.

CONCLUSIONES: Este estudio demuestra que la polisomnografía es una herramienta diagnóstica muy útil para analizar la actividad eléctrica cerebral, registrada en las derivaciones EEG, y para evaluar la integridad del tronco del encéfalo, como estructura anatómica que controla la función cardiorrespiratoria y los mecanismos de vigilia. Esta información es relevante para determinar si existe una maduración neurológica normal en neonatos.

4. INTRODUCCIÓN

El electroencefalograma (EEG) representa un método extremadamente útil en los Servicios de Neonatología para estudiar la maduración cerebral y determinar el pronóstico neurológico en neonatos y, en las últimas décadas, se ha investigado con mayor profundidad la relación entre la maduración cerebral y su correlato con la organización de la vigilia y sueño^{1,2,3,4,5,6}.

De forma aislada, la edad es uno de los factores que más determinan el modo en que el ser humano duerme y la duración del sueño a lo largo de las 24 horas y sabemos que el desarrollo neurológico, la maduración y el envejecimiento caracterizan la curva de nuestra vida, por lo que los patrones de sueño cambian de acuerdo a esas etapas.

En este periodo de la vida y hasta los 4 meses de edad cronológica, el sueño activo (SA) aparece al comienzo de cada episodio y es el estadio predominante durante el sueño, ocupando hasta un 60% de la duración del mismo. Además, durante el sueño, el neonato va a presentar una cantidad variable de despertares y de microdespertares (“arousals”), que implican una activación de la actividad cortical y representan una importante respuesta de supervivencia ante eventos que amenazan la vida, como una apnea o un episodio de reflujo gastroesofágico⁷.

Los cambios observados durante el sueño en recién nacidos también afectan al sistema cardiorrespiratorio y su control por el sistema nervioso autónomo; la inmadurez y la rápida reorganización de estas funciones son factores que determinan un mayor riesgo para sufrir trastornos respiratorios, cardiovasculares e hipoxemia, sobre todo en el transcurso del sueño. En los recién nacidos prematuros (RNPT), el riesgo de inestabilidad cardiorrespiratoria, la apnea y la desaturación de oxígeno es mayor que en neonatos recién nacidos a término (RNT) y este riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG)^{8,9}.

La mayor duración del sueño durante periodos de rápida maduración cerebral y plasticidad sináptica como ocurre en neonatos, sugiere un papel fundamental del sueño en el desarrollo del niño. Los neonatos pasan la mayor parte de su vida durmiendo y

muestran cambios importantes de las características de los ciclos vigilia-sueño y en el patrón madurativo de la arquitectura del sueño. En las primeras semanas de vida, la organización del sueño NREM (denominado “sueño tranquilo” o ST en RN) y del sueño REM (denominado “sueño activo” o SA en RN) es diferente a otras edades, por lo que la identificación de las fases de sueño, desde el punto de vista polisomnográfico, es fundamental^{10,11,12,13,14,15,16}.

Varias hipótesis que se han propuesto para explicar la relación entre la maduración neurológica en las etapas precoces de la vida y el sueño consideran que el SA es la expresión de una activación del sistema nervioso central (SNC) que incrementa la capacidad funcional de neuronas, circuitos y redes antes de que el organismo tenga que recurrir a ellas. Esta fase de sueño representa un índice de la maduración neurológica en neonatos porque la mielinización se inicia en el tronco encefálico, estructura donde residen las neuronas responsable de la generación del SA¹⁷. Además, la actividad fásica durante el sueño caracterizado por movimientos oculares rápidos (Rapid Eye Movements) o sueño REM, SA en neonatos, refleja la actividad neuronal endógena que, junto con influencias externas, refuerza las redes neuronales en el cerebro en desarrollo¹⁸. Gracias a los avances en técnicas de imagen (ecografía 3D y 4D) se ha observado que también los fetos pasan la mayor parte del sueño en SA y realizan los mismos movimientos que se describen en los recién nacidos durante esta fase del sueño^{19,20,21,22,23}.

Existen fuertes evidencias de que las condiciones ambientales, incluido el cuidado parental, incluso sin modificaciones circadianas, pueden contribuir negativamente en el establecimiento de una ritmicidad y estabilidad de los periodos de sueño y este efecto es aún más acusado en los RNPT^{24, 25}.

La relación entre ciertas variables biológicas (actividad eléctrica cerebral, respiración, movimientos oculares y actividad y tono muscular) y variables comportamentales (movimientos corporales, vocalización, apertura-cierre de ojos) sientan las bases para definir los periodos de vigilia y de sueño²⁶, permitiendo el estudio del ciclo vigilia-sueño. El registro simultáneo de todas estas variables constituye el polisomnograma o PSG.

4.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El primer gran avance en la investigación del sueño y la vigilia ha sido el desarrollo de nuevas tecnologías que permiten registrar la actividad eléctrica cerebral. El instrumento que realiza esta acción es el electroencefalógrafo y el registro de estas señales eléctricas cerebrales es la electroencefalografía, abreviada como EEG. La primera aplicación del EEG en humanos se ha atribuido a **Hans Berger** (1873-1941), psiquiatra alemán, quien realizó el primer registro basándose en los descubrimientos realizados décadas antes en animales, con la detección de las señales eléctricas generadas²⁷.

De todas estas figuras debemos destacar a **Luigi Galvani** (1737-1798), profesor de anatomía en la Universidad de Bolonia, quien en 1791 registró por primera vez la actividad eléctrica muscular estimulando el nervio correspondiente. Al mismo tiempo, **Alejandro Volta** (1745-1827), profesor de física en la Universidad de Pavía, sostuvo la hipótesis de que los tejidos nerviosos no solo eran capaces de transmitir energía eléctrica sino también de generarla. A mediados del siglo XIX, **Emil du Bois-Reymond** (1818-1896), entonces estudiante de fisiología en la Universidad de Berlín, registró por primera vez un potencial de acción en un nervio periférico utilizando un galvanómetro y, años más tarde, **Richard Caton** (1842-1926), en la Universidad de Liverpool, confirmó este mismo hallazgo en el cerebro, demostrando que la estimulación sensorial provoca una respuesta cerebral. Pocos años después, **Adolf Beck** (1863-1942) en la Universidad de Cracovia, demostró que la señal eléctrica cerebral era diferente en función del estado del animal y podía bloquearse con la estimulación sensorial. **Caton** y **Beck** realizaron sus estudios en animales aunque no en seres humanos pero, años después, **Hans Berger** tuvo acceso a un galvanómetro más potente y en 1925 repitió estos registros en humanos (sobre él mismo), con electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, resultados que fueron publicados 4 años más tarde²⁷. **Figura 1.**

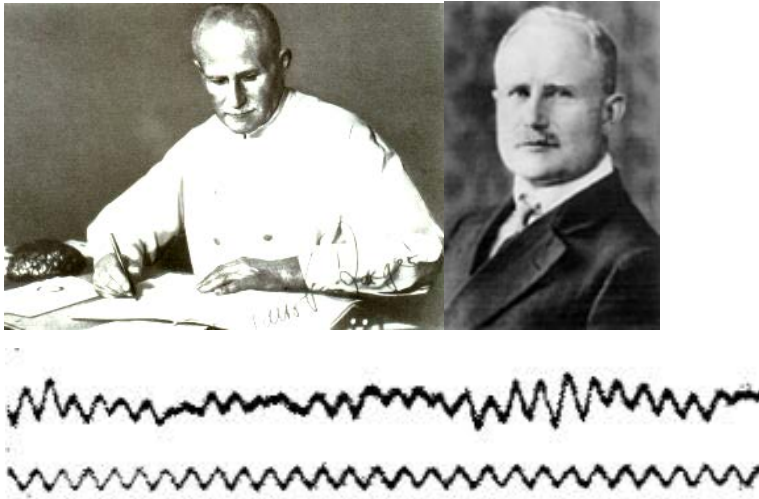


Figura 1. H. Berger y registro del primer EEG realizado en un ser humano (1925).

a. ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN SUEÑO Y VIGILIA

Las modificaciones observadas por **H. Berger** durante los estados de vigilia y sueño han permitido el estudio de la actividad eléctrica cerebral en sujetos sanos y con patologías neurológicas. Cuando el sujeto cierra los ojos, la actividad cerebral aparece en forma de ondas con un patrón rítmico a diferentes frecuencias, medidas en Hertzios, Hz, o ciclos por segundo y esta actividad cerebral se identifica, además, por su amplitud (que expresa una diferencia de voltaje y se expresa en microvoltios o μV), topografía o localización y reactividad ante estímulos. La actividad electroencefalográfica se encuentra entre 0.5 y 100 Hz²⁸, con 4 bandas de frecuencias: delta (menos de 3.5 Hz), theta (4-7.5 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (más de 13 Hz), cuyas características se reflejan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Ritmos biológicos en el EEG.

Frecuencia	Estado	Frecuencia	Topografía	Amplitud	Desaparece con
Alfa	Vigilia (ojos cerrados)	8-12 Hz	Posterior	Menos de 50 μ V (*)	Apertura ocular, actividad mental, sueño
Beta	Vigilia	Más de 13 Hz	Anterior	Menos de 20 μ V (*)	Relajación, sueño
Theta	Sueño (adultos) Vigilia y sueño (niños)	4-7.5 Hz	Variable	Variable	
Delta	Sueño (adultos) Vigilia y sueño (niños)	Menos de 3.5 Hz	Variable	Variable	

(*) Amplitud habitual. Hz = Hertzios, μ V = microvoltios

Alfred L. Loomis (1887–1975), fisiólogo de la Universidad de Princeton, junto a otros colaboradores, determinó en 1937 que el sueño no es un estado de letargo neuronal, sino un estado activo en el que el cerebro pasa por diferentes fases o estadios. Cuando un sujeto adulto permanece despierto y atento, se registra una actividad cerebral caracterizada por una actividad rápida de escaso voltaje (actividad beta). Si cierra los ojos y se relaja, se puede registrar una actividad alfa en áreas posteriores conservándose la actividad rápida hipovoltada en regiones anteriores. Si continua relajado, la actividad rápida desaparece y el ritmo alfa se hace menos persistente, siendo sustituidos por una actividad más lenta y de mayor voltaje (actividad theta), iniciándose un episodio de sueño. Loomis propuso diferenciar el sueño en 4 estadios: *estadio A*, correspondiente al momento en el que el ritmo alfa se fragmenta, que deja paso a un *estadio B*, cuando la actividad alfa desaparece completamente. A continuación, aparecería sucesivamente el *estadio C*, caracterizado por “husos de sueño” (grafoelemento EEG característico del sueño), el *estadio D*, en el que se entremezclan los “husos de sueño” con una actividad delta continua y, finalmente, el *estadio E*, caracterizado por una actividad delta hipervoltada persistente²⁹.

b. REGISTROS DE SUEÑO

Nathaniel Kleitman (1895-1999) es considerado el padre de la investigación del sueño. Profesor de fisiología en la Universidad de Chicago, desarrolló su trabajo sobre diferentes aspectos del sueño. Junto con **Eugene Aserinsky** (1921-1998) publicó los resultados de sus investigaciones en 1953, describiendo en niños (en quienes la observación era mucho más fácil por la capacidad de permanecer dormidos en habitaciones iluminadas), movimientos oculares lentos al inicio del sueño y otros más rápidos durante el mismo, coincidiendo con una menor cantidad de movimientos corporales. Cuando estos fenómenos fueron monitorizados en adultos, registrando los movimientos oculares con electrodos colocados alrededor de los ojos, objetivaron unas deflexiones en la señal eléctrica obtenida³⁰.

Aserinsky y **Kleitman** observaron que estos movimientos oculares rápidos (en inglés, rapid eye movements o REM) aparecían de forma periódica durante el sueño. Cuando registraron simultáneamente estos movimientos y la actividad EEG, el trazado era muy similar al objetivado en vigilia y, en muchas ocasiones, se acompañan de contenido emocional. Estos resultados fueron publicados en 1953³¹.

Al mismo tiempo, **William Dement**, entonces estudiante en la Universidad de Chicago, desarrolló sus trabajos sobre las ensoñaciones y este tipo de movimientos oculares, que se repetían varias veces a lo largo de la noche. Cuando los sujetos eran despertados después de un episodio con estos movimientos, describían ensoñaciones la mayoría de las veces. Pocos años después, en 1957, **Dement** y **Kleitman** acuñaron el término “sueño REM” (también denominado “fase 1 emergente”) para denominar unos periodos de sueño que aparecían de forma cíclica y repetida a lo largo del sueño, caracterizados por movimientos oculares rápidos, con un patrón EEG de voltaje reducido, muy similar al registrado durante los episodios de alerta, y ensoñaciones complejas³². **Figura 2.**

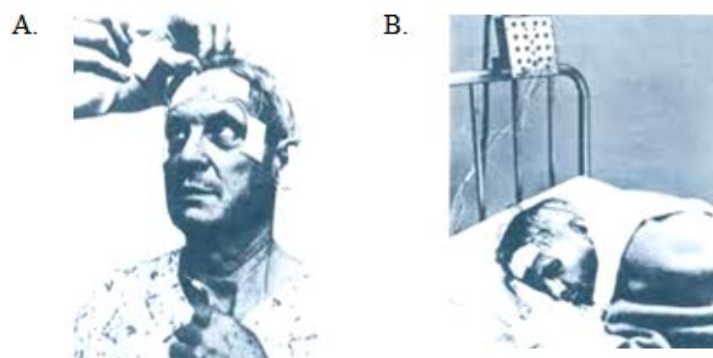


Figura 2. Fotografías de N. Kleitman como sujeto de un estudio de sueño.

A. Colocación de los electrodos para registrar los movimientos oculares durante el sueño. B. Kleitman durmiendo, con los electrodos conectados al amplificador. Extraído de referencia³³.

Poco tiempo después, **Michel Jouvet** (1925-), siendo investigador en el laboratorio de fisiología del Hospital Neurológico de Lyon, observó que los marcadores de activación del sistema nervioso central registrados durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos, ensoñaciones, actividad EEG de escaso voltaje) coincidían con una atonía muscular generalizada, una paradoja que le llevó a denominar a esta fase del sueño como “sueño paradójico”³⁴. En nuestro país, destaca la figura de **Fernando Reinoso** (1927-), catedrático de Morfología de la Universidad Autónoma de Madrid, que determinó la localización precisa de las estructuras anatómicas responsables de los fenómenos que caracterizan al sueño paradójico, combinando técnicas de estimulación química o eléctrica, de lesión o de registro neurofisiológico.

En contraposición al sueño REM, el resto del sueño se caracteriza por una ausencia de movimientos oculares rápidos, con una actividad cerebral lenta e hipervoltada, en ocasiones acompañada de movimientos oculares muy lentos. Es lo que se ha denominado “non REM sleep” (identificado con las siglas NREM), sueño NREM o sueño sin REM.

c. IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL SUEÑO Y LA VIGILIA

En la década de los años 60 del siglo XX, un grupo de investigadores, coordinados por **Allan Rechtschaffen** y **Anthony Kales**, se reunieron para desarrollar un manual consensuado que permitiese la identificación y cuantificación de las fases del sueño en sujetos normales. El manual, que fue publicado en 1968³⁵, incluye una serie de reglas y recomendaciones técnicas que han estado vigentes desde entonces, con algunas

limitaciones en poblaciones específicas (por ejemplo, niños y pacientes con patología neurológica). Los autores determinaron la necesidad de registrar simultáneamente la actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma), movimientos oculares (electrooculograma) y el tono muscular en la región del mentón (electromiograma). El registro de estas 3 variables biológicas posibilitaba la identificación de 5 estadios de sueño, 4 de ellos durante el sueño NREM (fase 1-NREM, fase 2-NREM, fase 3-NREM y fase 4-NREM) y el sueño REM. Según estos criterios, la fase 1-NREM se caracteriza por una actividad alfa que ocupaba menos del 50% de la época, con presencia de ondas theta difusas de mediano voltaje y movimientos oculares lentos. La fase 2-NREM, sin ritmo alfa, está constituida por una actividad theta difusa, interrumpida por “husos de sueño” y los denominados “complejos K”, grafoelementos EEG típicos de esta fase de sueño. En la fase 2-NREM puede existir una actividad delta hipervoltada durante menos del 20% de la época analizada. Esta actividad delta es persistente durante las fases 3-NREM (en la que ocupa un 20-50% de cada época) y 4-NREM (durante mas del 50% de la misma). El tono muscular está reducido durante el sueño NREM mientras que, en el transcurso del sueño REM, existe una atonía completa o un tono muscular mínimo, acompañado de movimientos oculares rápidos y una actividad EEG constituida por una mezcla de frecuencias rápidas (beta) y lentas (theta) de escaso voltaje. **Figura 3.**

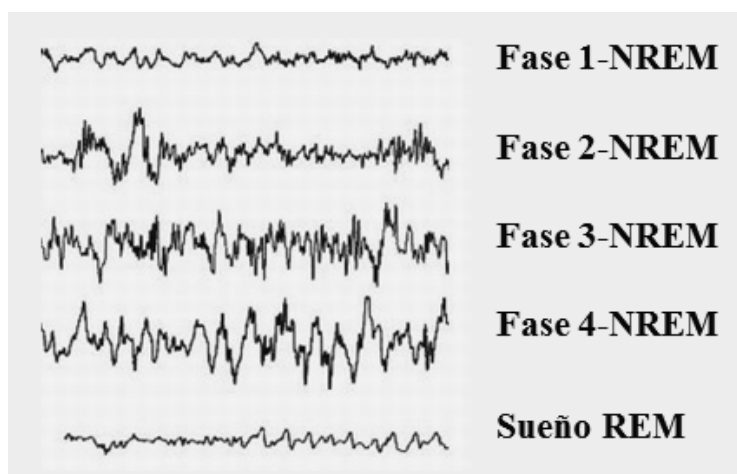


Figura 3. Trazado EEG durante los diferentes estadios de sueño, identificados según las recomendaciones de Rechtschaffen y Kales.

La identificación de las fases de sueño y los episodios de vigilia según estos criterios se refleja en un diagrama denominado “hipnograma”, en el que se representa, en abscisas, las horas de registro y, en ordenadas, las diferentes fases de sueño y la vigilia. Un ciclo

d. ESTUDIOS DE SUEÑO EN RECIÉN NACIDOS

Hasta 1950 los estudios experimentales de sueño realizados en neonatos consistían en la observación y el análisis de su comportamiento mientras dormían o permanecían despiertos^{37,38}. En la década de los años 50 y 60 del pasado siglo, el equipo de **Colette Dreyfus-Brisac** (1916–2006) y **Nicole Monod**³⁹, electroencefalografistas del Centro de Investigaciones Biológicas Neonatales del Hospital Maternal de Port-Royal (París), y, más tarde, **Arthur H. Parmelee**, pediatra de la Universidad de California (Los Ángeles)^{40,41,42}, estudiaron el sueño de los recién nacidos y describieron los patrones EEG característicos en función de la etapa madurativa. Estos investigadores, cuyos criterios siguen vigentes en la actualidad, propusieron que, en los recién nacidos normales a término (RNT), el sueño se caracteriza por 2 estados diferentes que denominaron “sueño activo” (SA), que representa una forma inmadura del sueño REM, y “sueño tranquilo” (ST), correspondiente al sueño NREM. Posteriormente a estos estudios, se analizaron con mayor precisión los parámetros del sueño en neonatos y en función de la edad^{40,41,42,43}. **Parmelee** y colaboradores describieron, de forma detallada, las características del trazado EEG en neonatos y su evolución en función de la edad gestacional, de tal forma que sería posible identificar el grado de madurez con escaso intervalo de error en la mayoría de los casos. De esta forma existirían cuatro patrones EEG durante el sueño de los neonatos: trazado alternante (tracé alternant, TA), trazado hipervoltado lento (high voltage slow, HVS), trazado hipovoltado irregular (low voltage irregular, LVI) y trazado mixto (Mx).

El *trazado alternante* (tracé alternant, TA) se caracteriza por un patrón discontinuo, con brotes constituidos por una actividad delta entremezclada con ondas agudas, que alternan con intervalos de similar duración en los que existe una actividad de fondo relativamente aplanada, con diferentes frecuencias entremezcladas entre sí. El *trazado hipervoltado lento* (high voltage slow, HVS) consiste en una actividad delta continua, con ondas de elevado voltaje. Durante el SA de los RNT se describen otros 2 patrones EEG, ambos continuos y constituidos por una mezcla de frecuencias: *trazado hipovoltado irregular* (low voltage irregular, LVI), con una actividad theta difusa de escaso voltaje, y un *trazado mixto*, caracterizado por una mezcla de frecuencias (incluido el rango delta), cuya amplitud es variable y continuo o parcialmente discontinuo con escasa periodicidad^{42,44}. **Tabla 2.**

Tabla 2: Patrones EEG en recién nacidos a término

EEG	Características EEG
Trazado hipovoltado irregular (Low voltage irregular, LVI)	Actividad de fondo de voltaje reducido (habitualmente < 40 μ V) con predominio de frecuencias theta (5-8 Hz), entremezcladas con ondas más lentas difusas (1-4 Hz).
Trazado mixto	Patrón continuo o parcialmente discontinuo, con un trazado HVS y LVI entremezclados con escasa periodicidad, y de amplitud variable (siempre inferior al trazado HVS y habitualmente inferior a 100 μ V)
Trazado alternante (TA)	Actividad de fondo con diferentes frecuencias entremezcladas entre sí. y de amplitud reducida, que es interrumpida a intervalos variables por brotes de ondas delta hipervoltadas de 0.5-3 Hz, que se imbrican con ondas theta agudas de 2-4 Hz y ritmos rápidos. Estos brotes son de breve duración (3-8 segundos) y aparecen a intervalos de 4-8 segundos.
Trazado hipervoltado lento (High voltage slow, HVS)	Actividad delta continua, a 0.5-4 Hz, moderadamente rítmico y de voltaje inferior a 150 μ V.

En 1969, la entonces Asociación del Estudio Psicofisiológico del Sueño (Association of the Psychophysiological Study of Sleep o APSS; hoy denominada Sociedad para la Investigación del Sueño o Sleep Research Society) creó un comité especial para desarrollar una guía que sirviese como herramienta para cuantificar el sueño en los recién nacidos y lactantes porque los criterios publicados por **Rechtschaffen** y **Kales**³⁵ solo se podían aplicar a los adultos y no tenían en cuenta las especiales características de los neonatos. En 1971, un comité de expertos liderado por **Thomas Anders, Robert Emde y Arthur Parmelee** estableció los criterios estandarizados para identificar los estadios de sueño y vigilia en neonatos y desarrolló un manual que respondía a las necesidades planteadas⁴⁵, aplicable a recién nacidos sanos a término. El inconveniente de este manual es que solo se refiere a la cuantificación de las fases de sueño y vigilia, dejando a criterio del investigador la identificación de eventos relacionados con el sueño (por ejemplo, apneas). **Anders** y colaboradores clasificaron el sueño de los recién nacidos en 3 fases: sueño tranquilo (ST), sueño activo (SA) y sueño indeterminado (SI), sugiriendo que el ST y el SA correspondían a formas inmaduras del sueño NREM y del sueño REM, respectivamente, mientras que el sueño indeterminado correspondería a los episodios de sueño extremadamente inmaduro, que no pueden identificarse como SA ni como ST. Analizando el trazado en épocas de 20 o 30 segundos, reconocían 3 estados de vigilia (“vigilia con llanto”, “vigilia activa” y “vigilia tranquila”) y 4 patrones EEG durante el sueño (trazado alternante, trazado hipervoltado

lento, trazado hipovoltado irregular y trazado mixto)^{41,42,46,47}. Desde entonces (1971) se han publicado diferentes criterios para cuantificar estadios de sueño y episodios de vigilia en los recién nacidos pero ninguno ha sido ampliamente aceptado. Destaca **Heinz F.R. Prechtl**, quien propuso la existencia de 5 estadios, tres de los cuales son relevantes para la interpretación EEG: estadio I (sueño tranquilo, ST), estadio II (sueño activo, SA) y estadio III (vigilia tranquila, VT), junto con otros estadios cuya identificación es fácil gracias a las manifestaciones comportamentales (vigilia activa o VA y episodios de llanto, que correspondería a los estadios IV y V, respectivamente)⁴⁸.

De este modo, el SA se caracteriza por movimientos oculares rápidos, movimientos corporales y faciales frecuentes, mínima actividad en los músculos de la región del mentón y una respiración y latido cardiaco irregulares, mientras que en ST existe una ausencia de movimientos oculares rápidos y de movimientos corporales y faciales, con persistencia del tono muscular basal en la región del mentón y una respiración y latido cardiaco regulares. Algunos autores han diferenciado 2 tipos de SA: SA tipo 1 (SA1), que aparece al inicio del sueño, con un trazado continuo de amplitud variable (patrón mixto), y el SA tipo 2 (SA2), que aparece después del ST con un trazado de menor voltaje y más frecuencias rápidas (trazado hipovoltado irregular o LVI)⁴⁹.

Estos criterios se propusieron para los neonatos nacidos a término pero, en los prematuros, cuya actividad EEG es más inmadura, la diferenciación de estadios de sueño y episodios de vigilia debería basarse, fundamentalmente, en criterios no EEG.

En 2004, cuando la Academia Americana de Medicina del Sueño (American Academy of Sleep Medicine, AASM) solicitó la revisión de las normas de **Rechtschaffen** y **Kales**, se creó un comité liderado por **Conrad Iber** para elaborar unos criterios específicos dirigidos a la población pediátrica. Como en adultos, este manual debería incluir no solamente criterios para identificar fases de sueño y vigilia sino también los microdespertares o arousals, movimientos en extremidades, eventos respiratorios o cardiacos, etc. En 2005 se creó un grupo de trabajo pediátrico (**Madeleine Grii-Damberger, David Gozal, Carol L. Marcus, Timothy I. Morgenthaler, Carol L. Rosen, Stephen Sheldon, Stuart F. Quan**) que colaboró con otros grupos para desarrollar unas reglas específicas en la población pediátrica, con algunas puntualizaciones para los niños de menos de 3 meses de edad: para identificar estados

de sueño y vigilia se han aceptado los criterios establecidos por **Anders** y colaboradores, los eventos respiratorios se deben identificar con los mismos criterios en recién nacidos y niños mayores y no se han propuesto criterios diferentes a los adultos para reconocer y cuantificar microdespertares o arousals. Finalmente, en 2007, la AASM publicó este manual dirigido a la población pediátrica, tras un proceso de análisis de medicina basada en la evidencia científica⁵⁰.

e. RECOMENDACIONES TÉCNICAS EN ELECTROENCEFALOGRAFÍA Y REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS EN NEONATOS

La AASM³⁶ ha propuesto una serie de recomendaciones técnicas y criterios de interpretación de fases de sueño y vigilia, que deben aplicarse a niños de más de 2 meses de edad cronológica en neonatos a término mientras que, en niños de menor edad, aconseja seguir las recomendaciones propuestas por Anders y colaboradores.

En las líneas directrices de la Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica o ACNS⁵¹ se recomienda utilizar un mínimo de 16 derivaciones de las que, al menos 2 de ellas, deben registrar la actividad EEG. Como el neonato permanece dormido durante la mayor parte del día, para determinar el estado de vigilancia se aconseja monitorizar, además, otros parámetros como los movimientos oculares (electrooculograma o EOG) y el tono muscular en la región del mentón (electromiograma o EMG). También se aconseja registrar el ritmo cardíaco (ECG) y la respiración^{44,52}. De forma complementaria, la AASM aconseja realizar la monitorización junto con un sistema de video-audio sincronizado con el resto de las señales o, en caso contrario, video-audio no sincronizado u observación directa³⁶.

Según la normativa vigente^{52,53}, los electrodos deben estar fabricados con cloruro de plata y deben colocarse con pasta conductora o colodión aunque, en este último caso, el uso de acetona para su retirada puede ser muy perjudicial para el recién nacido, por lo que no es recomendable su utilización. Se desaconseja el uso de agujas subdérmicas salvo para los estados de coma. En cualquier caso, la impedancia (que refleja la resistencia que ofrecen los tejidos al paso de la corriente eléctrica y se mide en ohmios o kilohmios, k Ω) debe permanecer por debajo de 5k Ω ⁵², aunque Anders y colaboradores permiten hasta 10 k Ω ⁴⁵.

En los sistemas eléctricos, los filtros facilitan la identificación correcta de la señal (EEG, EMG, EOG) y el análisis de todas las frecuencias válidas; de esta forma, el filtro de baja frecuencia (low frequency filter, LFF) elimina las frecuencias más bajas mientras que el filtro de alta frecuencia (high frequency filter, HFF) atenúa los componentes de mayor rango. La banda de paso permite el paso de un determinado rango de frecuencias de una señal y atenúa el resto, las que interfieren para una correcta interpretación. Anders y colaboradores recomiendan utilizar una velocidad de papel de, al menos, 10 mm/segundo en equipos analógicos, que correspondería a visualizar 30 segundos de registro (o una época) en una pantalla completa de un equipo digital⁴⁵.

Siempre que sea posible, se deben colocar los electrodos y, a continuación, alimentar al niño para facilitar el registro, iniciando el estudio después de la toma, que es el momento en el que más fácilmente puede dormirse. La duración de la monitorización debería prolongarse, al menos, hasta que se registra un ciclo completo SA-ST, evitando el uso de sedación para facilitar el sueño.

Para poder evaluar el trazado en función de la maduración del niño, se debe anotar la edad gestacional, la edad cronológica, la medicación que recibe y otros datos que pueden determinar el valor de los hallazgos (por ejemplo: hipotermia). También deben quedar reflejados los eventos significativos, movimientos, apertura y cierre de ojos, llanto, movimientos rítmicos en mentón, etc.

Electroencefalografía neonatal

La electroencefalografía (EEG) es un método diagnóstico que permite el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante la colocación de varios electrodos sobre el cuero cabelludo. Estos electrodos deben colocarse en relación con las diferentes áreas cerebrales para, de este modo, conocer con exactitud la actividad eléctrica en esa zona.

Un comité de la Federación Internacional de Sociedades de Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, IFSCN) designó como “sistema internacional 10-20”⁵⁴ a un método que, de forma sistematizada, indica dónde se deben colocar los electrodos y asegurar que, independientemente el tamaño de la cabeza, los electrodos se encuentren colocados sobre las regiones cerebrales que se van a estudiar.

Tomando como referencia protuberancias óseas (inion, nasion, mastoides o región preauricular), se generan una serie de líneas imaginarias que atraviesan la cabeza. Sobre estas líneas se marcan unos puntos que están a una distancia del 10% o 20% de su longitud total. En adultos se deben colocar 21 electrodos y un electrodo de “tierra”, que se emplea también en instalaciones eléctricas para evitar el paso de corriente al usuario por un fallo del aislamiento de los conductores.

El sistema 10-20 nomina de forma alfanumérica el lugar de cada electrodo y designa cada lugar con 1 o 2 letras derivadas del nombre del lóbulo o región cerebral correspondiente (F en lóbulo frontal, Fp en polo anterior del lóbulo frontal o región fronto-polar, C en región central o rolándica, P en lóbulo parietal y O en lóbulo occipital), seguidas de un número que indica el hemisferio sobre el que está colocado el electrodo: impar para los electrodos colocados sobre el hemisferio izquierdo, par para los electrodos colocados sobre el hemisferio derecho y el subíndice “z” (“zero”) para los electrodos colocados sobre la línea media. Los electrodos colocados en mastoides se denominan como M1 y M2 (o en los puntos preauriculares izquierdo, A1, y derecho, A2). **Figura 5.**

El electroencefalograma muestra la actividad cerebral en forma de una señal eléctrica en los diferentes canales o derivaciones, que refleja la diferencia de potencial entre ambos puntos, y debe interpretarse en función de la frecuencia y de la amplitud, expresada en microvoltios (μV). Las derivaciones pueden ser “bipolares” si ambos electrodos son activos, o “referenciales” si solo uno de ellos lo es. La combinación de varias derivaciones constituye un “montaje”⁵⁵.

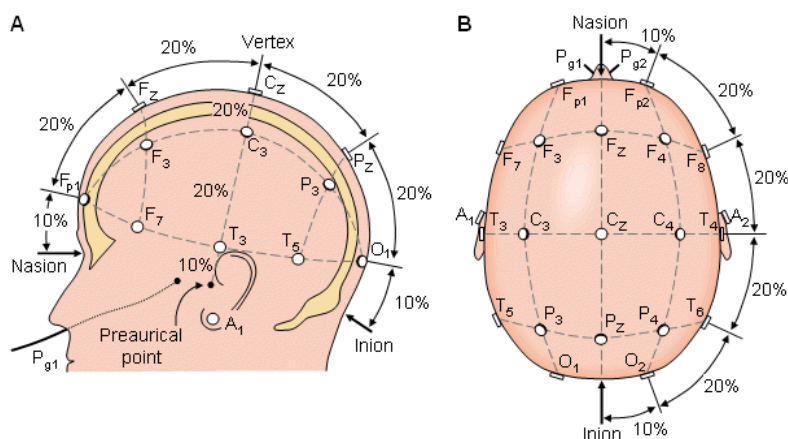


Figura 5. Sistema internacional 10-20.

A: Vista lateral del cráneo. B: Vista superior de la cabeza.

Recomendaciones de la Federación Internacional de Sociedades de Neurofisiología Clínica, IFSNC²⁸.

Como se ha citado anteriormente, las frecuencias obtenidas con el registro EEG varían entre 0.5 y 100 Hz (ciclos por segundo)²⁸, con 4 rangos de frecuencias: delta (menos de 3.5 Hz), theta (4-7.5 Hz), alfa (8-13 Hz) y beta (más de 13 Hz).

La Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica, ACNS⁵¹ ha establecido unas normas técnicas mínimas para registrar EEG en neonatos, que recomiendan la colocación de los electrodos de forma estandarizada, según el sistema internacional 10-20 adaptado al pequeño tamaño de la cabeza de estos niños (“sistema 10-20 reducido”), con el empleo de derivaciones donde existe una gran distancia entre los electrodos. De esta forma se pueden utilizar montajes que incluyan derivaciones con los electrodos Fp1, Fp2, C3, C4, T3, T4, O1 y O2 pero, además, se recomienda incluir siempre el electrodo Cz como electrodo activo y un electrodo de “tierra”, ubicado en un área eléctricamente inactiva. Anders y colaboradores recomiendan utilizar derivaciones referenciales con electrodos colocados sobre regiones centrales y la mastoides contralateral, y alguna derivación bipolar⁴⁵. En niños mayores, la AASM recomienda registrar la actividad EEG sobre las regiones frontales, centrales y occipitales de uno y otro hemisferio utilizando como electrodo de referencia ambas mastoides³⁶.

Como la magnitud de la señal obtenida es muy pequeña, los equipos de registro disponen de amplificadores que aumentan el tamaño de la misma y facilitan su análisis. La “sensibilidad” o “ganancia” expresa la relación entre el voltaje real y el tamaño de la deflexión de la señal obtenida, expresada en microvoltios o μV por milímetro, que es la

diferencia de voltaje necesaria para producir una deflexión del trazado de 1 milímetro. En estos niños, para reconocer la señal EEG, se recomienda utilizar una sensibilidad de al menos $7 \mu\text{V}/\text{mm}^{52}$, ajustando durante el estudio para poder visualizar correctamente el trazado, y pudiendo llegar hasta $10 \mu\text{V}/\text{mm}^{45}$.

Los filtros recomendados para analizar el EEG son los siguientes: filtro de baja frecuencia o LFF entre 0.3 y 0.6 Hz (evitando el filtro de 1 Hz), con un filtro de alta frecuencia o HFF de 70 o 100 Hz.

Registro del electrooculograma (EOG)

El electrooculograma (EOG) es una medida indirecta de la posición de los ojos porque es el resultado de la diferencia de potencial entre el polo anterior y posterior del ojo cuando se mueve el globo ocular. Los movimientos registrados con electrodos de superficie colocados alrededor de los ojos provocan una deflexión originada por el cambio de polaridad de este campo eléctrico y su registro constituye el electrooculograma o EOG. Con el montaje recomendado por Anders y colaboradores⁴⁵ (ojo izquierdo y ojo derecho referidos a una misma mastoide), el tamaño de la deflexión no solo está en función de la dirección del movimiento sino también de la velocidad del mismo. Los movimientos oculares rápidos (MOR) típicos del sueño REM y del SA son sincrónicos, amplios, bruscos y aparecen con una “inversión de fase”, es decir, con una polaridad inversa. En ocasiones existen MOR con características atípicas durante el SA (morfología redondeada, dirección oblicua, velocidad relativamente lenta, etc.) pero siguen considerándose como tales a menos que ocurran en el transcurso de la vigilia^{56, 57}.

Para evitar la confusión con artefactos o parpadeos Anders y colaboradores aconsejan el uso de 2 derivaciones, colocando los electrodos 0.5 cm. por encima y lateral al canto externo de un ojo y 0.5 cm. por debajo y lateral al canto externo del ojo contralateral, con una sensibilidad de $5\text{-}7.5 \mu\text{V}/\text{mm}^{45}$. La ACNS recomienda esta misma sensibilidad e igual banda de paso de frecuencias que para el EEG⁵².

En niños mayores, la AASM recomienda colocar los electrodos que permiten el registro de los movimientos oculares 1 cm. sobre el canto externo de un ojo y 1 cm. bajo el canto externo del ojo contrario (denominados E1 y E2 respectivamente), referidos a una

mastoides (preferentemente en el lado derecho para evitar el artefacto provocado por el ECG aunque, si existe un problema técnico que afecta a la mastoides derecha se puede utilizar la mastoides izquierda)³⁶. En la población pediátrica mayor de 2 meses de edad, la distancia debe ser más reducida y, en lugar de 1 cm., se deben colocar a una distancia de 0.5 cm., siguiendo las recomendaciones de Anders para neonatos⁴⁵. Como alternativa, se pueden colocar los electrodos 1 cm. por debajo y 1 cm. por fuera de un canto externo y, en el lado contrario, 1 cm. por debajo y 1 cm. sobre el canto externo del ojo contralateral. En este caso, también las derivaciones deben incluir un electrodo de referencia (Fpz). **Figura 6.**

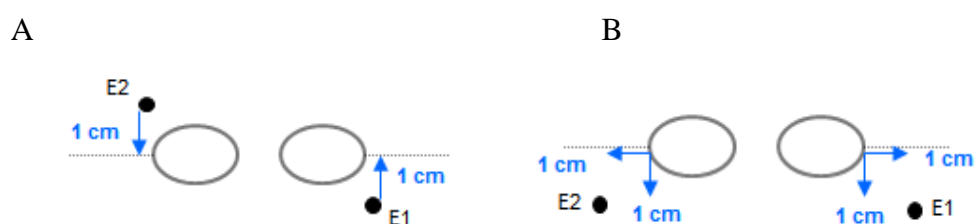


Figura 6. Colocación de los electrodos para el registro EOG.

A: Colocación recomendada de los electrodos, B: Colocación alternativa de los electrodos.

La AASM³⁶ recomienda utilizar un filtro de baja frecuencia o LFF de 0.3 Hz o 0.1 Hz en lactantes (para apreciar los movimientos oculares lentos) y un filtro de alta frecuencia o HFF de 35 Hz (para evitar atenuar los componentes rápidos de los MOR).

Registro del electromiograma en la región del mentón

El registro del tono y actividad muscular en mentón o electromiograma (EMG) ofrece una información extremadamente valiosa para diferenciar las fases de sueño y episodios de vigilia.

La sensibilidad aconsejada para visualizar la señal EMG en todas las fases de sueño, es de 3-5 $\mu\text{V}/\text{mm}$. La banda de paso de frecuencias debe ser de 5-70 Hz^{45,52} o incluso 10-100 Hz³⁶.

En niños mayores de 2 meses de edad, la AASM³⁶ recomienda colocar 3 electrodos el siguiente modo: uno en la línea media 1 cm. sobre el borde inferior de la mandíbula, el segundo se deberá colocar 1 cm. bajo el borde inferior de la mandíbula y 1 cm. a la

derecha de la línea media, y el tercero, 1 cm. bajo el borde inferior de la mandíbula y 1 cm. a la izquierda de la línea media. La derivación de registro del tono muscular debe incluir el electrodo colocado en línea media y uno de los otros 2 electrodos, quedando el tercero colocado por si existen problemas durante el estudio y fuese necesario sustituirlo. En lactantes y niños se deben reducir todas las distancias a 0.5 cm³⁶ aunque Anders y colaboradores⁴⁵ aconsejan colocar los electrodos uno a cada lado de la línea media, sin especificar la distancia, sobre o bajo la barbilla. **Figura 7.**

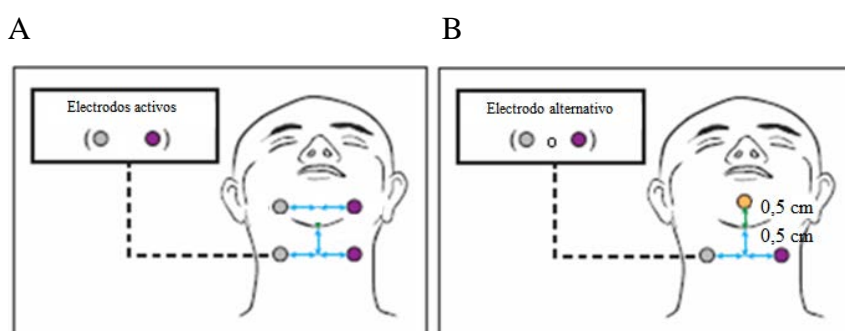


Figura 7. Colocación de los electrodos para el registro EMG en la región del mentón

A: Recomendación según Anders y colaboradores⁴⁵; B: Recomendaciones según la AASM³⁶.

Registro del ritmo cardiaco o electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es el registro de los cambios de potenciales eléctricos provocados por la actividad cardiaca, con electrodos colocados sobre la piel del tórax.

El registro ECG durante la polisomnografía se debe realizar para:

- Medir la frecuencia cardiaca durante el sueño y valorar la existencia de posibles arritmias.
- Confirmar algunos eventos ligados al sueño como arousals, que suelen acompañarse de un incremento significativo de la frecuencia cardiaca.

Los electrodos se deben colocar según la derivación II del ECG clásica o con modificaciones sugeridas por la AASM (un electrodo en hemitórax derecho y otro colocado en región inframamaria izquierda)³⁶ aunque la ACNS propone colocar los 2 electrodos uno en cada brazo del niño⁵¹. **Figura 8.**

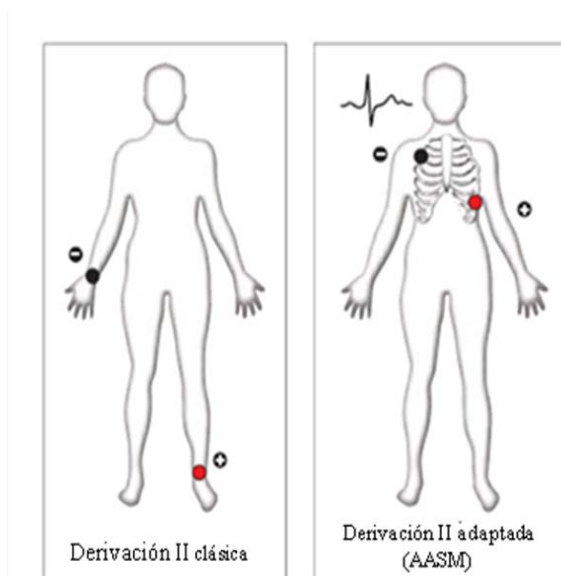


Figura 8. Colocación de los electrodos para el ECG.

Extraído de la referencia³⁶.

Registro de la respiración

El flujo naso-oral puede ser detectado mediante sensores térmicos (termistor), que detecta la diferencia de temperatura entre el aire inhalado y el aire espirado, y las cánulas de presión, que captan la diferencia de presión del aire.

La medida del esfuerzo respiratorio puede realizarse midiendo cambios en el volumen torácico y abdominal mediante la pletismografía por inductancia, que es un sistema de evaluación de la ventilación de forma no invasiva, utilizado para medir cambios en volumen en diferentes partes del cuerpo. Para ello se utiliza un sensor piezoeléctrico (banda elástica), que capta las variaciones de volumen en tórax y abdomen y esta señal es convertida, mediante un transductor, en una señal eléctrica que aparece en el trazado en forma de ondas. La banda elástica se coloca entre el tórax y el abdomen y permite la expansión tóraco-abdominal. Es un sensor fácil de colocar y barato pero puede provocar un artefacto por pinzamiento de la banda cuando el niño cambia de posición. Aunque pueden utilizarse 2 bandas en niños más mayores, en neonatos se debe emplear una única banda elástica, colocada a nivel tóraco-abdominal, por debajo del borde inferior del hueso xifoides^{36, 51}.

Registro de la saturación de oxígeno

Este parámetro es registrado mediante un pulsioxímetro, que es un método no invasivo que permite determinar el nivel de saturación de oxígeno de la sangre de un paciente. El pulsioxímetro tiene un transductor con dos piezas (emisor de luz y fotodetector) que se coloca en una parte delgada del cuerpo (dedo de la mano, lóbulo de una oreja o, en niños pequeños, en el pie). El dispositivo emite luz con dos longitudes de onda de 660 nanómetros (roja) y 940 nanómetros (infrarroja), que son características respectivamente de la oxihemoglobina y de la hemoglobina reducida. La mayor parte de la luz es absorbida por los tejidos y la sangre venosa, produciéndose un pequeño incremento de esta absorción en la sangre arterial con cada latido: de esta forma, mediante la comparación de la absorción de la luz durante el pulso arterial y en condiciones basales, se puede calcular el porcentaje de oxihemoglobina.

Todas las recomendaciones técnicas que se han descrito para el registro polisomnográfico se resumen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Recomendaciones técnicas para el registro polisomnográfico en neonatos

	Anders y colaboradores (1971)			Líneas Directrices IFCNS (1999)			Líneas Directrices ACNS (2006)			Recomendaciones AASM (2007)		
	S	LFF	HFF	S	LFF	HFF	S	LFF	HFF	S	LFF	HFF
EEG	7.5-10	0.5	70-100	7	1	70	7	0.3-0.6	70	-	0.3	35
EOG	5-7.5	0.5	70-100	20	1	70	7	0.3-0.6	70	-	0.3	35
EMG	3-5	5	> 60	3	5	100	3	5	70	-	10	100
ECG	Variable			Variable			Variable			0.3	70	
Respiración	Variable			Variable			Variable			0.1	15	
Control independiente en cada derivación del filtro de red ("sector")												

S: Sensibilidad ($\mu\text{V}/\text{mm}$); LFF: Low frequency filter, filtro de baja frecuencia (Hz); HFF: High frequency filter, filtro de alta frecuencia (Hz).

Referencias (orden cronológico de la publicación): Manual de Anders y colaboradores⁴⁵, IFCNS: International Federation of Clinical Neurophysiology Societies²⁸, ACNS: American Clinical Neurophysiology Society⁵², AASM: American Academy of Sleep Medicine³⁶.

Recomendaciones prácticas para la realización de polisomnografía en neonatos y niños.

En 2005, Zaremba y colaboradores⁵⁸ han propuesto una serie de directrices para conseguir que el niño se encuentre tranquilo durante el estudio, independientemente de su edad. En neonatos se pueden resumir en: a) adaptar las rutinas del laboratorio de sueño a las necesidades de la familia, b) dar las explicaciones necesarias a los padres o tutores en un lenguaje sencillo y fácilmente comprensible, c) desarrollar estrategias durante el procedimiento que incrementen la cooperación de la familia, d) colocar los electrodos al niño mientras éste permanece en una postura confortable o en los brazos de un adulto y e) indicar a los padres o responsables qué deben hacer en cada momento. Por otra parte, la preparación del niño y de la familia antes de la prueba reduce la ansiedad anticipatoria y el distrés provocado por el estudio. El grupo pediátrico de la Sociedad Alemana de Sueño ha publicado en 2000 unos estándares para la realización de PSG en la edad pediátrica⁵⁹ que incluyen, además: a) necesidad de que el menor permanezca siempre acompañado por un adulto (familiar o tutor) en la misma habitación, b) que el técnico tenga una formación y experiencia específica para realizar PSG en niños, c) una temperatura ambiental agradable, 20 ± 2 °C, y, además, d) que la habitación esté aislada de estímulos acústicos y luminosos.

En neonatos la PSG es un procedimiento complejo por la necesidad de interferir en el mismo durante las tomas, dificultando la realización del estudio durante una noche completa o durante 24 horas seguidas. Sánchez y colaboradores⁶⁰ han comparado los hallazgos encontrados en registros diurnos de menos de 3 horas de duración (realizados entre 2 tomas) y registros realizados durante toda la noche en neonatos sanos, objetivándose una arquitectura de sueño muy similar, con mayor eficacia de sueño durante la noche y mínimo incremento de los eventos respiratorios en registros nocturnos (aunque en ambos casos, dentro de límites normales). Estos autores han concluido que existen ventajas evidentes de realizar registros diurnos, con resultados similares a los estudios nocturnos y con la ausencia de las interferencias provocadas por las tomas. Se ha propuesto que, para que el estudio sea válido, tenga una duración mínima de 60 minutos⁶¹ o un número mínimo de ciclos de sueño SA-ST (dos ciclos completos según la Sociedad Alemana de Sueño⁵⁹ o un único ciclo de sueño según Anders y otros autores^{45,61}). Como en adultos y niños más mayores, se debe asignar una fase de sueño a cada época y, si 2 o más estadios de sueño (o episodios de vigilia y

sueño) coexisten en la misma época, asignar a la época la fase que ocupa la mayor parte^{36, 45}.

Registro polisomnográfico en sistemas digitales

La adquisición de la señal en un sistema debe tener una frecuencia de muestreo mínimo del triple del filtro de alta frecuencia y una resolución de al menos 12 bits por muestra para visualizar señales de menos de 0.5 μ V. La relación de rechazo debe ser de más de 80 decibelios en cada canal según la AASM³⁶. La señal que aparece en la pantalla debe ser fácilmente legible, identificándose en todo momento el montaje, la escala vertical y horizontal y los parámetros (sensibilidad, banda de paso). Los sistemas digitales permiten la elaboración de montajes con más de 16 canales aunque es recomendable que la distancia entre los canales no sea menor de 10 milímetros para facilitar su lectura.

El sistema utilizado debe permitir la visualización de la señal en el mismo momento en que se obtiene y, si fuese necesario comparar, con segmentos de registro anteriores a ese momento. El estudio debe almacenarse en un soporte con suficiente capacidad para contener el registro completo y revisar en un futuro si fuese necesario (CD, DVD, disco duro portátil).

4.2. DEFINICION DE EDAD Y TÉRMINO EN RECIEN NACIDOS Y LACTANTES

Establecer un criterio de normalidad EEG o PSG en neonatos y lactantes solo puede hacerse en función de la edad, en el contexto de unos patrones ajustados a la etapa madurativa. Afirmar que un EEG es normal en neonatos depende de la edad cronológica (días o semanas transcurridos desde el nacimiento) y de la edad postconcepcional (EPC) o, más correctamente, de la edad gestacional (EG). El trazado obtenido en un neonato refleja el estado madurativo cerebral en el momento de la exploración y es fundamental conocer no solo la edad cronológica sino también la EG o EPC. La Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP), según la normativa publicada en 2004⁶², define “edad gestacional” (EG) como el intervalo de tiempo transcurrido entre la fecha del primer día de la última menstruación y el parto. Este parámetro permite diferenciar a los RN como “prematuros” cuando su EG es inferior a 37 semanas y 6 días o recién nacidos “a término” cuando la EG oscila entre 37 y 42 semanas^{63,64}.

La edad postconcepcional (EPC) es el tiempo transcurrido entre la concepción, que solo es conocida en caso de que el embarazo sea consecuencia de una fecundación asistida, y el nacimiento del niño. En este caso, la EG debe calcularse añadiendo 2 semanas a la EPC. En niños de menos de 6 meses de vida, la EPC es el parámetro que mejor define el trazado EEG y PSG y, aunque la mayor parte de la evidencia científica define patrones normativos relacionados con este parámetro, la AAP no recomienda utilizar el término de EPC porque suele contener muchas inexactitudes por desconocimiento, en la mayoría de los casos, de la fecha exacta de la concepción. La edad postmenstrual (EPM) es el tiempo transcurrido entre el primer día de la última menstruación y el momento del estudio y corresponde a la suma de la EG y la edad cronológica. Para definir la edad de los RNPT se aconseja utilizar los términos EG/EPM en el periodo perinatal⁶⁵ y, después de este periodo y hasta los 3 años de edad, el término “edad corregida” (EC), que es la diferencia entre la edad cronológica en semanas o meses y el número de semanas transcurridas antes de la 40ª semana de gestación. De esta forma, un niño de 4 meses de edad posnatal, que fue un RNPT de 32 semanas de EG, tendrá una edad corregida de 2 meses (4 meses – [40 – 32 semanas] = 2 meses).

En este sentido, un trazado obtenido durante un registro realizado a las 6 semanas de vida en un RNPT con EG de 34 semanas debería ser muy similar al trazado de un RNT, con una EG de 38 semanas y realizado a las 2 semanas de vida.

Sin embargo, se ha demostrado que la etapa prenatal, reflejada en parámetros como la EG y EPM, tiene mayor influencia en la maduración cerebral y de los patrones EEG y PSG que la edad cronológica⁶⁶.

4.3. FISIOLOGÍA DEL SUEÑO

El sueño es un estado biológico que, como la vigilia, también es un proceso activo y estrechamente regulado que ocurre a unas horas determinadas del ciclo biológico de 24 horas.

En todos los mamíferos, el sueño REM o SA es la fase del sueño predominante en los primeros días de vida, aunque resulta paradójico que los procesos madurativos del SNC en el periodo neonatal están muy activos a pesar de que existe una estimulación

sensorial extrínseca muy limitada. Muchos investigadores han estudiado este fenómeno y Roffwarg y colaboradores⁶⁷ fueron los primeros que postularon que el sueño REM actuaba como un inductor del desarrollo neurológico en neonatos y, basándose en la precoz mielinización de las vías sensoriales del SNC, propusieron que el sueño REM proporcionaba estimulación endógena a esas vías.

La presencia de sueño NREM en otros mamíferos sugiere que esta etapa también juega un papel importante en el desarrollo del SNC porque la maduración del sueño NREM coincide con la formación de las vías tálamo-corticales e intracorticales y está asociada a importantes procesos de la plasticidad neuronal^{68,69,70}. Además se piensa que durante el sueño NREM existe un procesamiento de la información recibida durante la vigilia, con interacción de la actividad del hipocampo y el neocórtex⁷¹.

El sueño contribuye a la maduración cerebral en un periodo de la vida en el que existe una máxima necesidad de sueño⁷², con episodios de sueño que ocupan la mayor parte de la duración del día. Esta gran cantidad de sueño en periodos madurativos de rápido crecimiento sugiere la idea de que el sueño juega un importante papel en el desarrollo cerebral. La evidencia indica que todas las fases del sueño son importantes para el desarrollo neuronal aunque la contribución de cada estado es diferente. Como el sueño NREM y sueño REM promueven procesos que dependen de la remodelación sináptica como el aprendizaje y la memoria^{73,74} podrían también tener influencia en la plasticidad y desarrollo del cerebro en proceso de maduración⁷⁵.

Se ha demostrado que tener SA sin movimientos oculares rápidos caracteriza a niños que presentan retraso madurativo^{76,77,78} incluso sin afectación orgánica demostrada⁷⁹ porque la presencia de estos movimientos en el SA reflejan una maduración del sistema nervioso central^{80,81} y una disminución del SA se ha relacionado con retraso del aprendizaje en niños muy prematuros⁸². El análisis de los movimientos oculares rápidos en SA puede servir como un indicador precoz de la inmadurez y puede detectar niños en situación de riesgo.

a. NEUROBIOLOGÍA DE LA VIGILIA Y EL SUEÑO

Vigilia y sueño son dos estados fisiológicos antagónicos, gobernados por diferentes estructuras del sistema nervioso y el paso de una fase a otra se hace de forma secuencial y cíclica. El sueño, que es una función del encéfalo, también es un fenómeno activo, necesario y periódico que está constituido por sueño REM o SA y por sueño NREM o ST.

La activación y desactivación de algunas estructuras (tronco encefálico, diencefalo), de sus neurotransmisores y su influencia en el tálamo y la corteza cerebral condicionan la aparición de la vigilia o de los diferentes estadios del sueño. **Figura 9.**

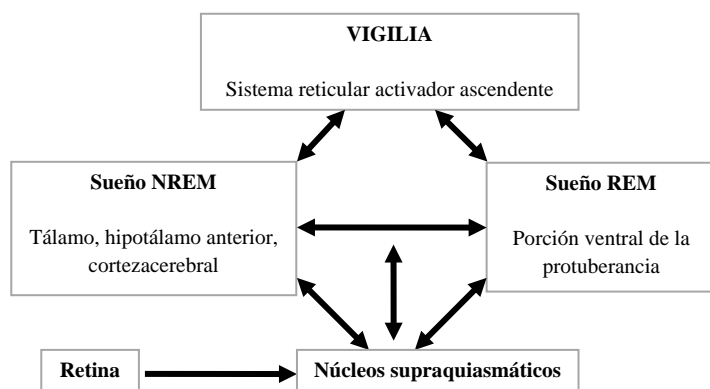


Figura 9. Fases de sueño y estructuras implicadas

Vigilia

Durante la vigilia los seres humanos somos conscientes de lo que hacemos y utilizamos nuestros sentidos y facultades, aunque en los recién nacidos no exista aún una maduración completa de todos los sistemas sensoriales. El hipotálamo posterior y el tronco del encéfalo son estructuras anatómicas fundamentales para el mantenimiento de la vigilia⁸³. La formación reticular o FRET es una estructura del tronco del encéfalo que se prolonga entre el tegmento pontino y el hipotálamo posterior, en el diencefalo, y está integrada por diferentes grupos neuronales^{84,85,86}:

- Neuronas orexinérgicas en el hipotálamo posterior⁸⁷.
- Neuronas histaminérgicas, también en el núcleo túberomamilar, cerca de la base del hipotálamo⁸⁷.

- Neuronas colinérgicas en los núcleos laterodorsal y tegmento pedúnculo-pontino.
- Neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe dorsal y de la línea media del tronco del encéfalo⁸⁸.
- Neuronas monoaminérgicas en el tronco del encéfalo rostral: locus coeruleus noradrenérgico y neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y área tegmental ventral.
- Neuronas glutamatérgicas en el tegmento pontino y mesencefálico e hipotálamo lateral y posterior.
- Neuronas GABAérgicas, que modulan la actividad de estas estructuras, proyectando sobre centros nerviosos responsables de otras fases del ciclo vigilia-sueño y contribuyendo a su inhibición durante la vigilia⁸⁹.

Los neuropéptidos excitatorios orexina A y B (también conocidos como hipocretina 1 y 2, respectivamente), juegan un papel decisivo en la regulación de la vigilia y el sueño⁹⁰. Todos los grupos neuronales de la FRET proyectan sobre el tálamo y la corteza cerebral y, en su conjunto, constituyen el denominado “sistema reticular activador ascendente” (SRAA), que es relevante en el mantenimiento de la vigilia⁹¹. **Figuras 10 y 11.**

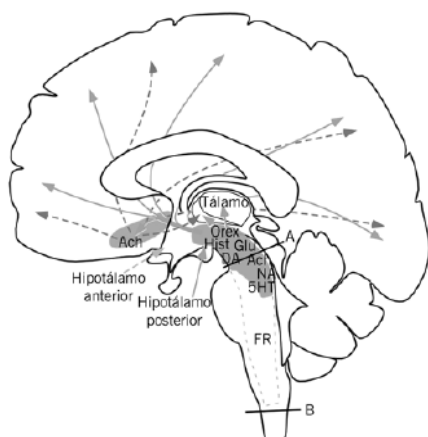


Figura 10. Núcleos y vías implicadas en la generación y mantenimiento de la vigilia.

DA: Neuronas dopaminérgicas, NA: Neuronas noradrenérgicas, Glu: Neuronas glutaminérgicas, 5HT: Neuronas serotoninérgicas, Ach: Neuronas colinérgicas, Orex: Neuronas orexinérgicas (hipocretina), Hist: Neuronas histaminérgicas. Extraído de referencia⁸⁵.

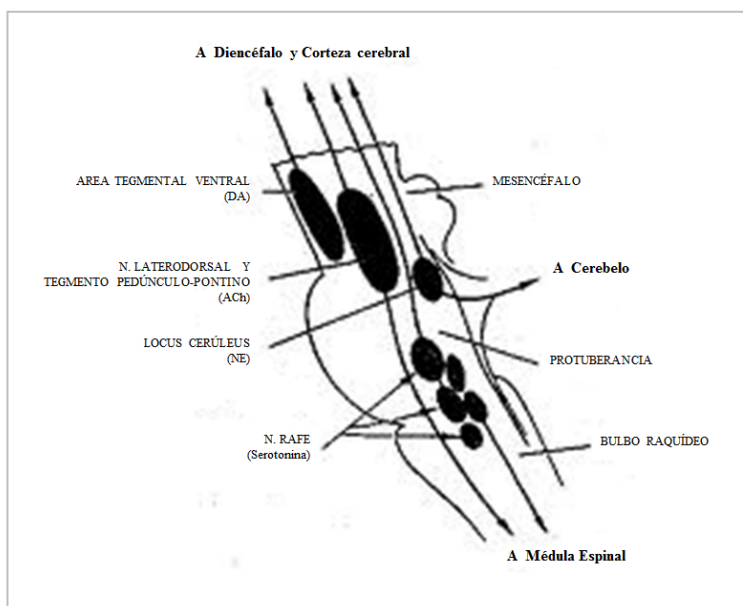


Figura 11. Núcleos que integran el sistema reticular activador ascendente (SRAA)

DA: Dopamina; ACh: Acetilcolina; NE: Norepinefrina

Sueño

Bremer afirmaba que “el sueño es la consecuencia de la pérdida del estado de vigilia”⁹² pero también es el resultado de la activación de diferentes estructuras anatómicas que provocan la aparición del sueño NREM y del sueño REM, que deben ser analizados de forma independiente⁹³:

1. Sueño NREM:

El sueño NREM se caracteriza eléctricamente por un trazado EEG lento y en su regulación intervienen diferentes estructuras que están conectadas entre sí, actuando como una unidad^{93,94}. **Figura 9.**

- Región preóptica del hipotálamo anterior, con un efecto inhibitor sobre el hipotálamo posterior, disminuyendo la secreción de orexina/hipocretina.
- Tálamo.
- Tronco del encéfalo.

Las neuronas promotoras de la vigilia y sueño se inhiben unas a otras dando como resultado una vigilia y un sueño estables. De este modo, el sueño NREM aparece cuando el hipotálamo anterior inhibe, a través del GABA, las estructuras del SRAA responsables de la vigilia que estaban activas. La desactivación del SRAA provoca la

activación de los núcleos reticulares del tálamo y del sistema tálamo-cortical (que se traduce en el EEG por la aparición de “husos de sueño”) y que, gracias a su actividad GABAérgica, bloquean el paso de la información sensorial del exterior, consolidándose el sueño^{95,96}.

2. Sueño REM:

El sueño REM se caracteriza por los movimientos rápidos de los ojos, atonía muscular y por un EEG similar al objetivado en vigilia activa, por lo que también recibe el nombre de “sueño paradójico”. Es el sueño que está relacionado con las ensoñaciones más ricas en contenido y mejor estructuradas, y parece tener una gran importancia en la consolidación de la memoria y el aprendizaje⁹⁷.

Estudios anatómicos demuestran que la región responsable de la generación del sueño REM es la porción ventral del núcleo reticular oral (vRPO) del tegmento pontino. Esta región está conectada con estructuras responsables de otras fases del ciclo vigilia-sueño y con otras regiones cerebrales, incluido el sistema límbico, que modulan la aparición y permanencia del sueño REM. El vRPO, que está conectado a todos los grupos neuronales responsables de las diferentes manifestaciones del sueño REM, actúa como un “director de orquesta” y es capaz de poner en funcionamiento a todas estas estructuras de forma armónica y simultánea^{17, 98}. **Figura 12.**



Figura 12. Localización del vRPO (porción ventral del núcleo reticular oral del tegmento pontino) en el tronco del encéfalo.

Extraído de la referencia⁸⁵

Se ha demostrado que existe una proyección directa desde el tegmento pontino al núcleo periabducens, relacionado con la generación de los movimientos oculares rápidos (MOR) característicos del sueño REM⁹⁹, que también pueden acompañarse de activaciones SNA^{17, 100}. La aparición de MOR durante el sueño REM está relacionada directamente con la generación de unos potenciales eléctricos u ondas ponto-genículo-occipitales (PGO)¹⁰¹, que son fundamentales en el desarrollo y plasticidad cerebral en humanos¹⁰².

En el modelo de regulación sueño NREM-sueño REM postulado por Hobson y colaboradores se propone la hipótesis de que las neuronas colinérgicas del tronco encefálico juegan un papel dominante en la génesis y mantenimiento del sueño REM mientras que las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, que están inactivas, lo suprimen^{103,104}. Las neuronas colinérgicas están activas en vigilia y en sueño REM pero es en esta fase del sueño cuando alcanzan su máxima actividad, mientras que las neuronas orexinérgicas, inactivas en sueño REM, solo se encuentran activadas en vigilia¹⁰⁵. Cuando estamos despiertos, las neuronas colinérgicas son responsables de la estimulación cortical y, a través del sistema retículo-espinal, del tono muscular. Sin embargo, cuando las neuronas orexinérgicas están silentes (en sueño REM o en el caso de algunas patologías, como la narcolepsia con cataplejia), la activación cortical provocada por la acetilcolina se acompaña de atonía muscular, que está mediada por neurotransmisores inhibidores como GABA y glicina^{106,107,108,109}. A diferencia del adulto, en neonatos no existe inhibición motora periférica durante el SA (sueño REM) y pueden existir movimientos en esta fase del sueño. **Tabla 4.**

Durante el sueño REM también aparece una actividad muscular fásica en diferentes grupos musculares y que se manifiesta como breves sacudidas. Son los denominados “twitch”, que no están generados por el sistema retículo-espinal sino que son el resultado de la actividad de circuitos locales en la médula espinal¹¹⁰.

Tabla 4. Actividad de los neurotransmisores durante el sueño y la vigilia

Neurotransmisor	Vigilia	Sueño NREM y ST	Sueño REM y SA
Acetilcolina	↑↑	-	↑↑
Monoaminas (norepinefrina, dopamina)	↑↑	↑	-
Orexina/Hipocretina	↑↑	-	-

Actividad neuronal: ↑↑ elevada, ↑ escasa, - nula. SA: Sueño activo, ST: Sueño tranquilo. Extraído de referencia¹⁰⁵

Como resumen, podemos decir que, en el transcurso de la vigilia, el elevado tono monoaminérgico y colinérgico puede inhibir el vRPO, desinhibiendo las regiones promotoras de la vigilia y asegurando la alerta completa. Por el contrario, durante el sueño, las neuronas de la región preóptica se encuentran activas e inhiben las regiones responsables de la vigilia. Esta inhibición mutua produce una vigilia y un sueño estables, facilitando las transiciones rápidas entre el sueño y la vigilia y minimizando la duración de los estados intermedios, como ocurre en etapas precoces de la vida. Probablemente, la orexina/hipocretina refuerza estos sistemas inhibitorios porque estabiliza la vigilia incrementando la actividad de los sistemas responsables de la alerta¹¹¹. Estas neuronas orexinérgicas son capaces de excitar neuronas que inhiben el sueño REM y, de esta forma, cuando existe una pérdida de neuronas orexinérgicas como en la narcolepsia con cataplejía, existe una somnolencia persistente, frecuentes transiciones entre vigilia-sueño y fenómenos de disociación (como la cataplejía), que son intrusiones de eventos típicos del sueño REM durante la vigilia. En la actualidad se piensa que la orexina/hipocretina ejerce un papel estabilizador de los circuitos que regulan la vigilia, el sueño REM y el sueño NREM¹¹².

Esta alternancia entre los estados de vigilia y sueño existe durante toda la vida pero su distribución a lo largo de las 24 horas de vida varía en función de la etapa madurativa. Mientras que en el neonato existe un predominio del sueño REM (SA), cuya proporción sobre la duración total del sueño va disminuyendo con la edad, a los 3-4 meses de vida la distribución del sueño NREM y del sueño REM se estabiliza, con predominio del sueño NREM durante la primera mitad de la noche y del sueño REM al final de la misma¹¹³.

b. REGULACIÓN DEL SUEÑO

Durante el sueño se modifica la actividad eléctrica cerebral (EEG), el tono muscular (EMG) y los movimientos oculares (EOG) pero también se producen cambios fisiológicos cardiacos en el centro vasomotor bulbar, cambios respiratorios en el centro neumotáxico del bulbo, modificaciones endocrino-metabólicas en el eje hipotálamo-hipofisario y de la temperatura corporal en el hipotálamo. El funcionamiento de estas estructuras nerviosas está regulado por la edad, por mecanismos homeostáticos y por factores circadianos:

1. La edad es un importante factor en la organización del sueño. Un recién nacido duerme alrededor de 16-18 horas al día, con un elevado porcentaje de SA (sueño REM) y con un sueño distribuido en múltiples periodos que se van consolidando durante la noche y desapareciendo durante el día a medida que madura. A partir de los 6-8 meses de edad, el sueño tiende a concentrarse en un episodio nocturno aunque persisten varios episodios de sueño durante el día. En los años sucesivos las siestas desaparecen, estabilizándose el sueño durante décadas pero, en los últimos años de la vida, los ancianos tienen un sueño nocturno más fragmentado con mayor número de despertares breves. Todos estos cambios ligados a la edad tienen una base anatómica y están ligados a la inmadurez (en los neonatos) o a la degeneración fisiológica (en los ancianos) de las diferentes estructuras encefálicas.

El momento y la cantidad del sueño están regulados por 2 procesos, homeostático y circadiano, que necesitan señales externas capaces de sincronizarlos.

2. Los mecanismos homeostáticos también participan en la función del sueño y tienden a conservar un equilibrio interno, con participación de neurotransmisores, hormonas y otros marcadores que ya existen en los primeros meses de vida posnatal y maduran progresivamente^{114,115}.
3. Los factores circadianos son fundamentales en la consolidación de un patrón de sueño maduro. El componente circadiano (*circa: alrededor; dian: día*) del sueño está influido por factores intrínsecos y factores externos, entre los que destaca la luz, con un ciclo biológico día-noche o luz-oscuridad que aparece cada 24 horas. El

“reloj circadiano” o “marcapasos biológico”, situado en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo anterior, establece el ritmo adaptado a las 24 horas del día mediante reguladores externos (“zeitgebers”) que, a través de la retina, informan al NSQ de la intensidad de luz ambiental, el más potente regulador de la secreción de melatonina por la glándula pineal¹¹⁶. Esta hormona, llamada “hormona de la oscuridad”, es inhibida por la luz diurna y se incrementa durante la noche. Durante el embarazo, el feto recibe a través de la placenta la melatonina materna, que dirige el reloj interno fetal^{117,118}. Después del nacimiento, la lactancia materna proporciona melatonina¹¹⁹ y el neonato, que aún no tiene un ritmo circadiano propio de melatonina¹²⁰, debe regirse por el ritmo circadiano materno¹²¹. No es hasta los 4-6 meses de vida cuando el niño desarrolla su propio ritmo endógeno de melatonina y es el momento en el que se consolida el episodio principal de sueño durante la noche¹²². Además, en humanos, la melatonina está íntimamente relacionada con la temperatura corporal y con el ciclo vigilia-sueño y esta interconexión es aún más estrecha en el periodo perinatal¹¹⁶. Se ha postulado que el momento de aparición del sueño REM esté modulado por diferentes mecanismos biológicos y existen evidencias que demuestran una mayor propensión al sueño REM cuando la temperatura corporal es mínima^{123,124,125,126,127}. Por otra parte, los seres humanos también tienen ritmos biológicos de menor duración, los ritmos ultradianos (*ultra: más allá, dian: dia*)¹²⁸, y que han despertado un interés creciente en las últimas décadas. Estos ciclos, cuya duración varía desde 30-90 minutos hasta algo menos de 24 horas, afectan a la mayoría de los ritmos biológicos humanos y permanecen toda la vida. Un ejemplo de ritmicidad ultradiana en los humanos son los ciclos de sueño NREM-sueño REM (o SA-ST en neonatos), cuya duración es variable según la edad del sujeto: desde 30-70 minutos en neonatos a término¹²⁹ hasta 90-110 minutos en adultos¹³⁰.

Pero la edad determina no solo la duración del ciclo del sueño sino también cuál es el ritmo predominante, que en neonatos es el ritmo ultradiano, regulador de la alimentación y el sueño^{131,132}, con mayor relevancia que el componente circadiano. En estos niños el sueño está distribuido en varios episodios de sueño de 2.5-4 horas de duración cada uno a lo largo de las 24 horas del día pero, a las 7 semanas de vida extrauterina, ya se observa un cambio del patrón vigilia-sueño, con mayor influencia

del componente circadiano y adquisición de ritmos ajustados a las 24 horas como reflejo de la maduración cerebral¹³³. **Figura 13.**

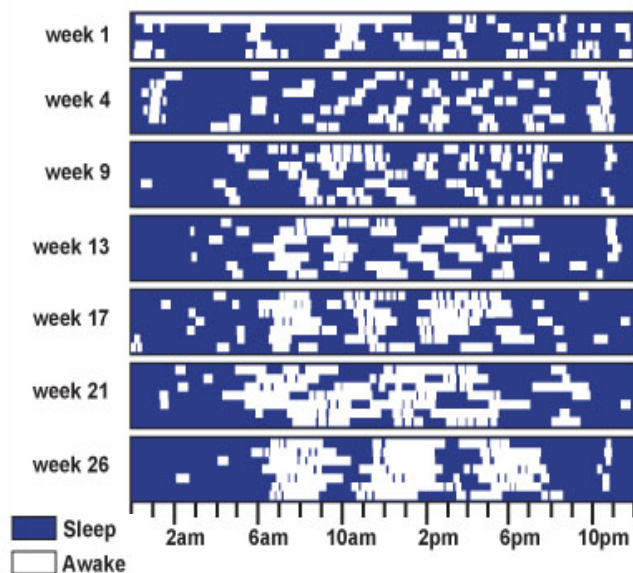


Figura 13. Ritmo ultradiano y circadiano en neonatos de 0 a 6 meses de vida.

Extraído de referencia ¹³⁴

4.4. RESPIRACIÓN EN EL NEONATO

La inestabilidad respiratoria es una característica inherente en los neonatos y la presencia de apneas es un fenómeno ligado a este periodo madurativo, desapareciendo con la edad. Esta inestabilidad es más evidente en los niños más inmaduros, por lo que algunos eventos respiratorios deben ser considerados con precaución y siempre teniendo en consideración el grado de madurez reflejada en la edad gestacional y la edad cronológica.

a. PATRONES RESPIRATORIOS FISIOLÓGICOS NEONATALES

El control de la respiración durante el periodo neonatal sufre cambios muy importantes en la maduración de los componentes neurofisiológicos, metabólicos y mecánicos del sistema respiratorio, con una marcada influencia de los estados de vigilancia⁹. Durante los primeros días de vida, quizás por una posible hiperactividad del reflejo de Hering-Breuer (que regula la profundidad y regularidad de la respiración en función de la

expansión pulmonar)^{135,136}, se registran con mucha frecuencia apneas centrales, que son de breve duración, más frecuentes durante el SA y con escasa repercusión en la homeostasis sangre-gas¹³⁷. **Tabla 5.**

Tabla 5. Índice de apneas y porcentaje de respiración periódica en recién nacidos a término.

Age	>3-6 s			6-10 s			>10 s	
	C	M-O	PR	C	M-O	PR	C	M-O
3 weeks (10) ^b	6.97 ± 2.44	0.31 ± 0.18	7.43 ± 7.05	2.87 ± 0.45	0.24 ± 0.26	3.69 ± 5.08	0.73 ± 0.72	0.07 ± 0.09
6 weeks (10)	7.10 ± 1.57	0.66 ± 0.66	6.11 ± 7.15	2.46 ± 1.15	0.38 ± 0.61	3.26 ± 6.45	0.36 ± 0.66	0.10 ± 0.21
3 months (9)	6.08 ± 2.28	0.28 ± 0.46	3.43 ± 1.08	2.18 ± 1.49	0.13 ± 0.13	0.93 ± 0.58	0.16 ± 0.19	0.02 ± 0.05
4.5 months (10)	4.80 ± 1.53	0.15 ± 0.21	2.67 ± 1.76	1.31 ± 0.93	0.07 ± 0.11	0.57 ± 0.45	0.24 ± 0.32	0.00 ± 0.00
6 months (9)	4.77 ± 1.35	0.17 ± 0.24	4.16 ± 2.96	2.34 ± 0.93	0.03 ± 0.05	1.01 ± 0.65	0.25 ± 0.30	0.00 ± 0.00

C: Apnea central; M: Apnea mixta; O: Apnea obstructiva; PR: Respiración periódica. Índice: número de eventos por hora de sueño. Extraído de referencia¹³⁸

El efecto del SA en los mecanismos implicados en el control respiratorio tiene una particular importancia en este periodo de la vida. En neonatos nacidos a término, esta fase del sueño ocupa hasta un 60% del mismo y su porcentaje es menor en prematuros^{4,139}, disminuyendo progresivamente con la edad. Durante el SA e independientemente de la edad gestacional, existe una mayor frecuencia respiratoria y un patrón respiratorio más inestable que en ST^{135,136,140,141,142,143} por una inmadurez del tronco del encéfalo, de los centros respiratorios y de los mecanismos inhibitorios y excitatorios que existen durante el SA. Además se ha demostrado que el SA favorece una menor respuesta ventilatoria a la hipoxia o hipercapnia¹⁴⁴, favoreciendo la aparición de apneas y, en casos más severos, un episodio aparentemente letal o, incluso, la muerte súbita del niño. El patrón respiratorio irregular presente durante esta fase de sueño ocurre de forma sincrónica a otros fenómenos característicos, como los movimientos oculares rápidos o MOR¹⁴⁵.

Como en los adultos, los neonatos alteran la ventilación durante el sueño y la respuesta a la hipoxia o hipercapnia a través de los quimiorreceptores periféricos¹⁴⁴. Los quimiorreceptores periféricos (arteriales), localizados en el cuerpo carotídeo, tienen como única función detectar rápidamente cambios en el oxígeno, modificando la ventilación, y de la presión de CO₂, pH, temperatura, osmolaridad y glucemia. Estas modificaciones también pueden estar condicionadas por una mayor o menor sensibilidad de los quimiorreceptores, como se muestra en la **figura 14.**

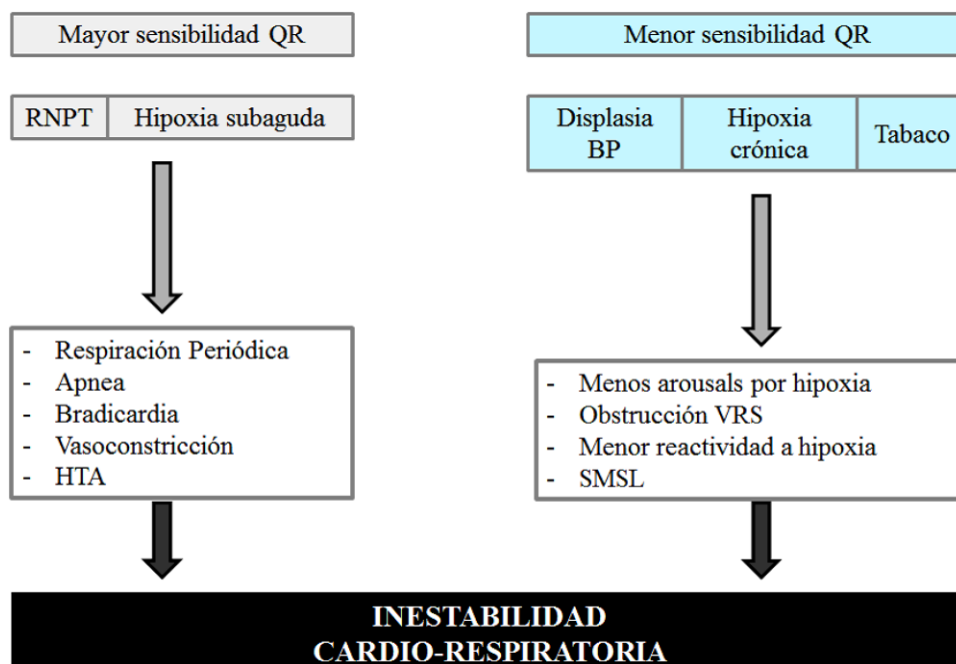


Figura 14. Respuesta alterada de los quimiorreceptores

QR: Quimiorreceptores, Displasia BP: Displasia bronco-pulmonar, HTA: Hipertensión arterial, VRS: Vías respiratorias superiores, SMSL: Síndrome de muerte súbita del lactante, RNPT: Recién nacido pretérmino.

Típicamente los neonatos tienen una “respuesta difásica”, es decir, responden a la hipoxia con un incremento inicial de la ventilación seguido de una disminución de la misma que se acompaña de bradicardia y vasoconstricción, y puede existir incluso hasta el segundo mes de vida en niños sanos^{146, 147}. La repetición de este estímulo provoca una respuesta rápida que favorece la aparición de un patrón respiratorio periódico denominado “respiración periódica” (RP), muy frecuente en los prematuros, en quienes existe una mayor respuesta ante cambios del oxígeno y del CO₂ que en RNT. Por el contrario, la hiperoxia causa una reducción de la ventilación en los neonatos durante el ST, indicando que, en esta fase de sueño, la respiración es controlada, al menos, parcialmente, por la sensibilidad a la concentración de oxígeno mediada por los quimiorreceptores periféricos¹⁴⁸. En respuesta a la hipercapnia, los neonatos incrementan la ventilación aunque esa respuesta es mayor durante el ST¹⁴⁴, fenómeno que explica una mayor persistencia de apneas y RP durante el SA¹⁴⁹. El posible mecanismo responsable de las apneas en los neonatos y sus consecuencias se refleja en la **figura 15**.

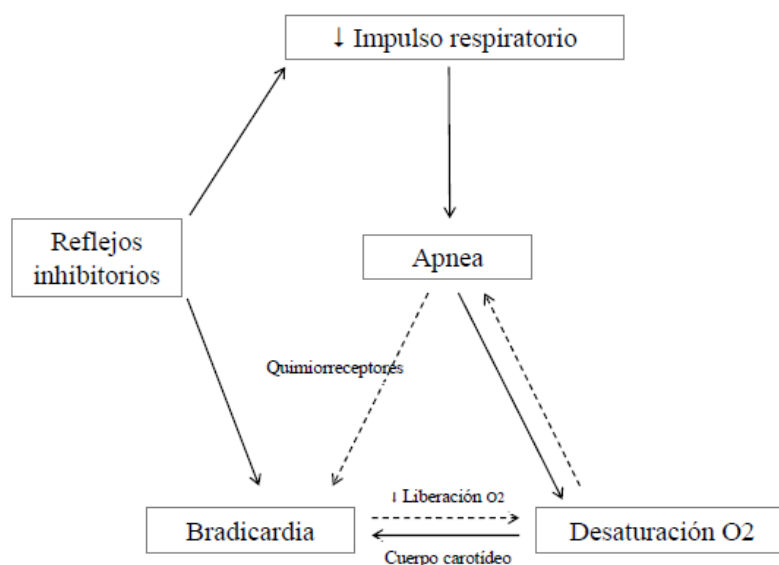


Figura 15. Posible mecanismo de las apneas en neonatos.

O₂: Oxígeno. Extraído de referencia ¹⁵⁰.

Los estudios realizados en prematuros para evaluar los patrones respiratorios no pueden ser comparados entre sí por la variedad de métodos empleados en su análisis y los diferentes criterios para definir y cuantificar las pausas respiratorias^{151,152,153}. Como único dato común estos trabajos coinciden en reconocer un patrón respiratorio periódico habitual y fisiológico en prematuros sanos, que no puede ser atribuido a patología respiratoria ni neurológica. Se ha observado que en los prematuros existen más eventos respiratorios adversos^{60,154} por una menor capacidad funcional residual y mayor influencia del SA en el patrón respiratorio^{155,156} y, aunque, los estudios realizados en estos niños han demostrado que la apnea del prematuro desaparece con la maduración¹⁵⁷, no han encontrado una relación entre la apnea del prematuro y el pronóstico neurológico desfavorable¹⁵⁸ ni con el síndrome de muerte súbita del lactante¹⁵⁹.

Para el diagnóstico de trastornos respiratorios relacionados con el sueño el polisomnograma es el “estándar de oro”¹⁶⁰, aunque en estos niños es muy habitual que el estudio sea normal incluso si existen clínicamente apneas⁶⁰.

b. REANIMACIÓN CARDIOPULMONAR NEONATAL

La reanimación cardiopulmonar (RCP) del neonato representa un desafío porque aproximadamente un 5-10% de ellos van a requerir algún tipo de reanimación en la sala de parto al estar más expuestos a la asfixia que los niños más mayores, y hasta un 80% de los grandes prematuros y neonatos con peso al nacimiento inferior a 1.500 gramos pueden requerir una reanimación compleja aunque solo el 1% de todos los recién nacidos necesitan medidas complejas para sobrevivir. En los primeros minutos de vida la atención que recibe un neonato asfisiado es vital y, si no es correcta, puede tener consecuencias que afecten directamente a su calidad de vida. Para establecer la necesidad de reanimación y la complejidad de las medidas a adoptar se utiliza la puntuación del test de Apgar.

El test de Apgar es un examen clínico realizado inmediatamente tras el nacimiento del niño, que permite obtener una primera valoración sobre el estado general del neonato después del parto. Este test lleva el nombre por **Virginia Apgar** (1909-1974), anestesista especializada en obstetricia del Hospital Pediátrico de la Universidad de Columbia, quien ideó el test en 1952.

Para determinar la puntuación del test, el recién nacido es evaluado de acuerdo a cinco parámetros: color de la piel, frecuencia cardíaca, reflejos, tono muscular y respiración, que se refleja en la **tabla 6**. A cada parámetro se le asigna una puntuación entre 0 y 2 y sumando las cinco puntuaciones se obtiene el resultado del test. El test se realiza al minuto, a los cinco minutos y, en ocasiones, a los diez minutos de nacer. La puntuación al primer minuto evalúa el nivel de tolerancia del recién nacido al proceso del nacimiento y su posible sufrimiento, mientras que la puntuación obtenida a los 5 minutos valora el nivel de adaptabilidad del recién nacido al medio ambiente y su capacidad de recuperación, siendo el resultado normal entre 7 y 10. Un recién nacido con una puntuación más baja al primer minuto que al quinto, no implica anormalidad en su evolución. Si obtiene de 4 a 6 puntos, significa que no está respondiendo adecuadamente y el neonato requiere una valoración clínica y una RCP inmediata más compleja. Si la puntuación es menor de 4, necesita atención de emergencia con respiración asistida y medicación intravenosa. Un recién nacido con 0 puntos de Apgar se debe de evaluar clínicamente para confirmar su fallecimiento.

Tabla 6. Criterios del test de Apgar

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Color de la piel	Cianosis	Extremidades cianóticas	Normal
Frecuencia cardiaca (normal: 130-170 lpm)	Ausente	Bradicardia (< 100 lpm)	> 100 lpm
Reflejos , respuesta a estímulos e irritabilidad	Respuesta ausente	Mueca, llanto débil	Estornudos, tos, pataleo
Tono muscular	Ausente	Alguna flexión	Movimiento activo
Respiración	Ausente	Débil o irregular	Vigorosa

Extraído de referencias^{161,162}.

La Sociedad Española de Neonatología propone un algoritmo para evaluar la necesidad de reanimación cardiopulmonar en neonatos en función de la puntuación del test de Apgar¹⁶³. **Figura 16.**

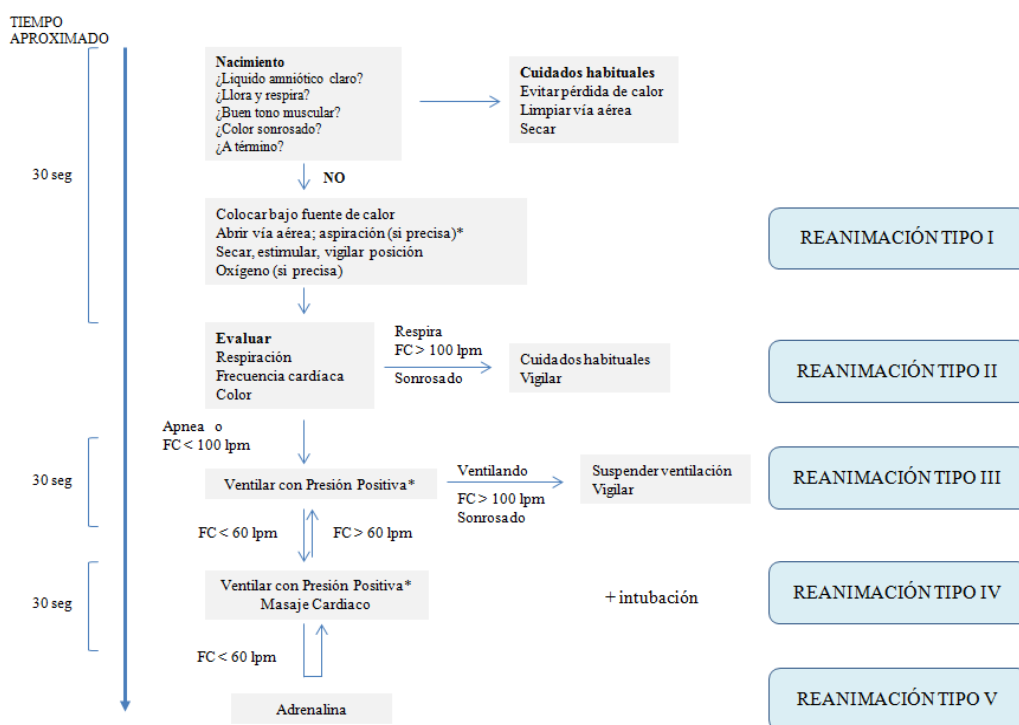


Figura 16. Algoritmo de reanimación cardiopulmonar en neonatos

(*) Se puede considerar intubación. Si no mejora, descartar hipotensión, neumotórax u otras causas de insuficiencia respiratoria. Extraído de referencia¹⁶³.

c. SÍNDROME DE LA MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE Y EPISODIOS APARENTEMENTE LETALES

El denominado síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL, Sudden Infant Death Syndrome o SIDS) y los episodios aparentemente letales (EAL, Apparent Life-Threatening Event o ALTE) son términos que hacen referencia a dos entidades clínicas que provocan una angustia extrema en los familiares de los niños al observar un episodio de muerte inminente (EAL) o de muerte real (SMSL).

El SMSL es la tercera causa de muerte infantil en Estados Unidos y la causa más común de muerte posnatal en niños de menos de 1 año de vida. Antes de 1992 la incidencia del SMSL era de 1.3–1.4/1000 recién nacidos vivos en Estados Unidos (aproximadamente 7000 niños/año) pero desde 1994, año en el que se inició una campaña para la prevención de este trastorno, la incidencia ha disminuido a la mitad. La Academia Americana de Pediatría define el SMSL como un “episodio de muerte inesperada en un lactante aparentemente sano y que no puede ser explicada incluso después de realizar una necropsia minuciosa, examen detallado del lugar del fallecimiento y revisión de la historia clínica previa”¹⁶⁴. En todo fallecimiento existe la necesidad de establecer una causa fundamental, una causa inmediata, una causa última y los factores contribuyentes, pero el diagnóstico del SMSL siempre se realiza por exclusión de otras causas. Aunque en los últimos años se han realizado múltiples investigaciones, en la actualidad se considera a este trastorno como un proceso multifactorial, que implica a la respiración, al sistema nervioso autónomo y al sistema regulador de los arousals o microdespertares^{165, 166} con una posible disfunción del tronco encefálico^{167,168}. **Figura 17.**

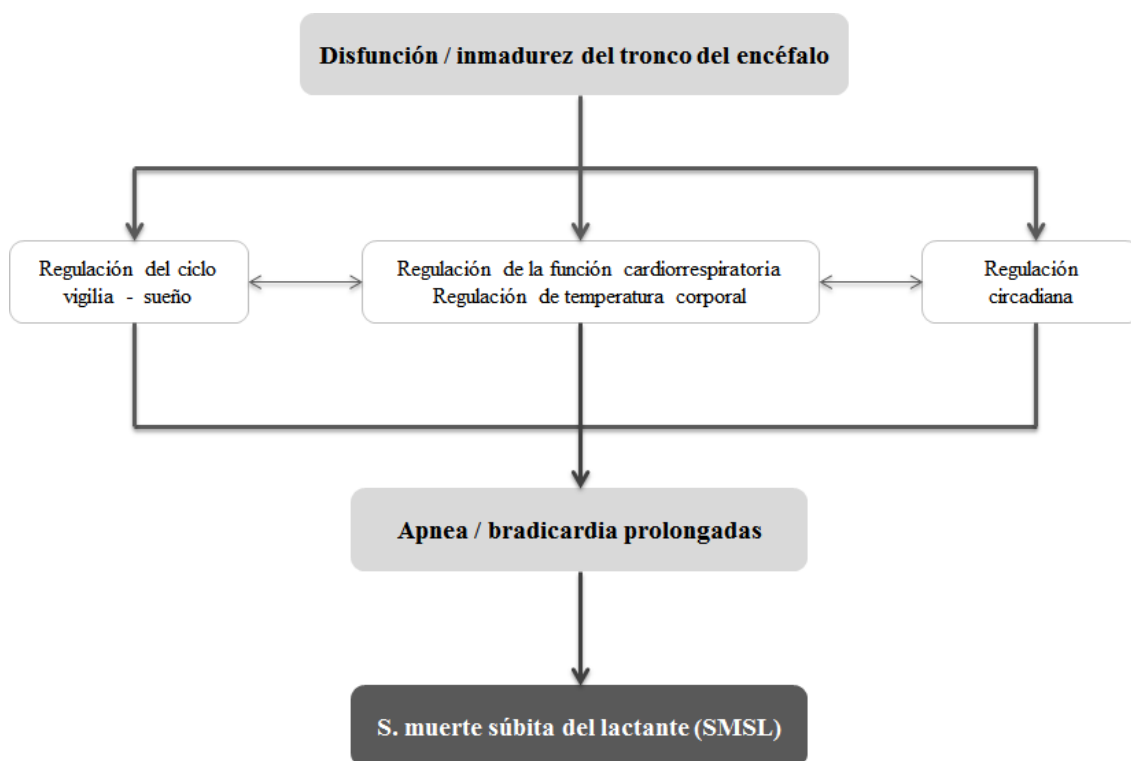


Figura 17. Hipótesis de los mecanismos etiopatogénicos que pueden conducir al síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL).

En el SMSL se han implicado múltiples factores que incrementan el riesgo de sufrir un episodio de muerte súbita y que dependen del niño, de la madre o del entorno:

1. Factores dependientes del niño:

- Postura en decúbito prono, que es el principal factor de riesgo (odds ratio ajustada de 7.16)¹⁶⁹. Las campañas destinadas a reducir la incidencia del SMSL han demostrado que el factor cuya eliminación ha contribuido más a mejorar estas cifras de incidencia ha sido el cambio de posición a supino¹⁷⁰. Se ha demostrado que la postura en decúbito prono se asocia con menos arousals espontáneos^{171,172} y con un mayor umbral para conseguir desencadenar los arousals^{129, 173}.
- Prematuridad: Aunque el SMSL es más frecuente en niños con antecedentes de prematuridad, en los que existen habitualmente menos arousals, no existe una relación directa entre el SMSL y la apnea del prematuro, que es un fenómeno habitual en estos niños¹⁷⁴. Además, se ha objetivado que los prematuros fallecen de SMSL a una edad cronológica más tardía que los nacidos a término¹⁷⁵.
- Patología subyacente (cardiaca, respiratoria, inmune, etc.).

2. Factores que dependen del entorno:

- Colchón blando y suave.
- Sobrecalentamiento.
- Estación del año (meses de invierno).

3. Factores maternos:

- Tabaquismo: La exposición del neonato al humo del tabaco provoca una menor respuesta a hipoxia^{176,177} e incrementa la bradicardia como consecuencia de la hipercapnia^{178,179,180}.
- Consumo de tóxicos.
- Bajo nivel socioeconómico y cultural.
- Multiparidad.
- Hipoxia intrauterina, etc.

Según “la hipótesis del triple riesgo”¹⁸¹, el SMSL se produce cuando inciden en un neonato simultáneamente 3 circunstancias: una vulnerabilidad subyacente en el control homeostático, un periodo crítico del desarrollo en relación con el control homeostático y un factor extrínseco que incrementa la vulnerabilidad subyacente del niño. Las alteraciones del patrón respiratorio, como la respiración periódica o las apneas, son casi universales en los recién nacidos y lactantes y, aunque se considera que la apnea puede ser una manifestación en el SMSL, no está claro que sea su causa. Algunos autores han sugerido que la respiración periódica sea un factor de riesgo del SMSL¹⁸², sin embargo estos datos no han sido confirmados¹³⁶. En la actualidad la investigación sobre la relación entre el SMSL y la RP se ha visto obstaculizada por la rareza del SMSL, que limita los estudios con cohortes.

Como la mayoría de los niños víctimas de un SMSL fallecen durante el sueño, se ha planteado la hipótesis de que las alteraciones del sistema regulador de la vigilia o alertamiento (sistema del arousal) pueda tener relación con este trastorno, teniendo en consideración que el arousal es una respuesta protectora frente a estímulos, situaciones peligrosas o eventos amenazantes que pueden ocurrir durante el sueño. Aunque en estos niños existen menos arousals espontáneos¹⁸³, no existen suficientes evidencias para afirmar que esta pueda ser la causa del SMSL, siendo necesario que concurren, además, otros factores, como una menor respuesta ventilatoria frente a la hipoxemia e

hipercapnia¹⁸⁴. Se ha observado que las apneas ocurren con mayor frecuencia en el transcurso del SA, fase en la que existe un patrón respiratorio irregular, una reducción del tono muscular, una menor respuesta a la hipercapnia e incremento del umbral del despertar¹⁸⁵. La mayor duración del SA en esta etapa es una circunstancia que puede ayudar a explicar el incremento de susceptibilidad al SMSL en estos niños¹⁸⁶.

Recientemente también se ha implicado a la serotonina como posible causa del trastorno. Kinney y colaboradores han descrito múltiples anomalías en el sistema serotoninérgico, con evidencias que sugieren un déficit en la síntesis y liberación de este neurotransmisor desde etapas tempranas del desarrollo¹⁸⁷.

Un episodio aparentemente letal (EAL) es un cuadro clínico caracterizado por la asociación de una pausa respiratoria, cambio de color (palidez, cianosis o rubicundez) y del tono muscular (hipo o hipertonía) con sensación de muerte inmediata, que puede revertir espontáneamente con estimulación vigorosa o con reanimación cardiopulmonar¹⁸⁸. En el pasado se utilizó el término “muerte súbita frustra” pero solo un 5% de las víctimas del SMSL han tenido EAL previamente¹⁸⁹ y no se ha demostrado una asociación entre ambas entidades¹⁹⁰ aunque estos niños tienen hasta cinco veces más riesgo de sufrir un SMSL que otros niños. Un tercio de los episodios son idiopáticos pero más de un 25% recidivan, recomendándose un monitor de apneas ambulatorio. Como en el SMSL, en estos niños se han encontrado menos arousals espontáneos en relación con los controles sanos¹⁹¹.

Los EAL y el SMSL son eventos que provocan una angustia extrema en las familias y su manejo no es sencillo. La Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM)¹⁹², recomienda realizar un estudio PSG en niños que han sufrido un EAL solo si existe una sospecha clínica de que pueda existir un trastorno respiratorio relacionado con el sueño con un grado moderado de certeza porque los hallazgos encontrados muestran anomalías sutiles e inespecíficas en algunos casos y no son predictivos de recurrencia⁶⁰. Los estudios realizados en niños con antecedentes familiares de un SMSL han demostrado anomalías escasamente significativas, sin valor predictivo suficiente para recomendar el PSG como estudio rutinario en niños con riesgo de sufrir un SMSL^{193,194,195,196,197,198,199,200,201}.

4.5. IDENTIFICACIÓN DE LOS EPISODIOS DE SUEÑO Y VIGILIA Y EVENTOS RELACIONADOS

El manual de Anders define unos criterios y términos para identificar fases de sueño y episodios de vigilia en recién nacido a término⁴⁵ y aporta información para interpretar la actividad EEG, los movimientos oculares, el tono muscular, la señal respiratoria y las manifestaciones conductuales que permiten diferenciar la vigilia y el sueño. Como el manual de Rechtschaffen y Kales, los criterios han sido consensuados y basados en la experiencia clínica.

Los autores recomiendan la interpretación del trazado mediante el análisis por épocas de 20 o 30 segundos, con una duración óptima, es decir, aquella que permita el registro de un ciclo completo de sueño, y que incluya fases de SA y de ST aunque otros autores son más exigentes con esta norma^{59, 61}. Un “ciclo de sueño” en neonatos es la sucesión de un episodio de SA de al menos 5 minutos de duración seguido de ST durante 15 minutos o más¹¹⁵, considerando dos episodios diferentes de sueño REM o SA si se encuentran separados más de 15 minutos²⁰².

En los neonatos, la estabilidad en la proporción de los diferentes estadios de sueño es un dato predictivo de buen pronóstico neurológico a largo plazo²⁰³ y la concordancia electroclínica durante la vigilia y el sueño es un signo de madurez cerebral^{204,205}. Respecto a los hallazgos polisomnográficos en niños con lesiones neurológicas, los datos son contradictorios, aunque, en general, no se suelen encontrar anomalías muy evidentes en los primeros 2 años de vida⁵⁰. Por debajo de 21 meses de edad existe gran diversidad de patrones normales incluso en presencia de una lesión estructural, aunque una arquitectura del sueño muy desorganizada refleja una afectación cerebral, con un valor pronóstico desfavorable^{18,206,207,208,209,210,211}.

a. INTERPRETACIÓN DEL TRAZADO ELECTROENCEFALOGRÁFICO EN RECIÉN NACIDOS SANOS: PATRONES NORMALES Y PATOLÓGICOS

En neonatos, la interpretación del trazado EEG permite evaluar el grado de maduración cerebral y, en conjunción con otras variables biológicas, la identificación del estado de vigilancia. El registro de la actividad eléctrica cerebral debe realizarse según unas normas técnicas estandarizadas que facilitan la interpretación del trazado²¹² y el patrón madurativo EEG debe ajustarse, con un estrecho margen de error, a su edad (edad gestacional-edad postconcepcional y edad cronológica) y no a su peso.

Para determinar si el trazado EEG tiene alguna anomalía, debemos analizar las siguientes características:

- Análisis de la actividad eléctrica cerebral por su frecuencia (número de ciclos por segundo), su amplitud (refleja el tamaño de la señal registrada, estimada como la altura entre el pico de la mínima deflexión y el pico de la máxima deflexión) y su topografía o localización.
- Organización temporal: Variable según la edad del niño y el estado de vigilancia, dos factores que también están relacionados entre sí.
- Organización espacial: Determinada por la naturaleza y organización de los grafoelementos y patrones EEG en una determinada región cerebral.
- Sincronía interhemisférica: La actividad eléctrica cerebral se manifiesta al mismo tiempo en uno y otro hemisferio^{213,214}, fenómeno que refleja una adecuada transferencia de información entre los 2 hemisferios y un signo indirecto de maduración de la actividad cerebral como consecuencia de la progresiva sinaptogénesis del cuerpo calloso⁴. En general, se define un trazado como “asíncrono” si existe un retraso de más de 2 segundos en la actividad de uno y otro hemisferio⁴⁹ aunque existen estudios que recomiendan un margen más estrecho, de 1.5 segundos²¹⁴. La sincronía interhemisférica es constante en el RNT y está ausente en RNPT de 28 semanas de edad gestacional. A partir de las 35 semanas de edad gestacional se puede observar una leve asincronía transitoria, sin ninguna significación patológica y que desaparece al alcanzar la madurez.
- Simetría interhemisférica: Es la ausencia de una diferencia significativa o apreciable de la frecuencia o distribución de la actividad EEG entre uno y otro hemisferio.

Existe una cierta asimetría de la amplitud entre ambos hemisferios, que puede alcanzar hasta un 50%^{49,215} o, incluso, hasta el 25%²¹⁶.

- Coherencia: Característica de un trazado en el que existe simetría y sincronía
- Labilidad: Representa la existencia de cambios en la continuidad, amplitud y/o frecuencia de la actividad EEG, que suele acompañarse de cambios conductuales espontáneos⁴⁹.
- Reactividad electroclínica: Respuesta ante estímulos externos, que se manifiesta a partir de las 28 semanas de edad gestacional.
- Madurez: Existe inmadurez si el trazado corresponde a un niño más pequeño, con una diferencia de 2 semanas o más en RNPT y 1 semana en RNT^{217,217}. Esta inmadurez puede ser transitoria o permanente.

De forma sistemática se deben evaluar las características de la actividad de fondo y la posible existencia de grafoelementos, fisiológicos o patológicos, en función de la maduración del niño.

ACTIVIDAD DE FONDO NORMAL: Se han descrito cuatro patrones EEG^{41,44}, para identificar fases de sueño y episodios de vigilia^{45, 49}:

- **Trazado hipovoltado irregular (Low voltage irregular, LVI):** Actividad de fondo de voltaje reducido (habitualmente menos de 40 μ V) con predominio de las frecuencias theta (5-8 Hz), entremezcladas con ondas más lentas difusas (1-4 Hz)
- **Trazado hipervoltado lento (High voltage slow, HVS):** Actividad delta continua, a 0.5-4 Hz, moderadamente rítmico y de voltaje inferior a 150 μ V.
- **Patrón Mixto (Mx):** Patrón continuo o parcialmente discontinuo, con un trazado HVS y LVI entremezclados con escasa periodicidad y de amplitud variable (siempre inferior al trazado HVS y habitualmente inferior a 40-100 μ V). Puede existir una discreta discontinuidad, inferior al 50% de la época.
- **Trazado alternante (Tracé alternant o TA):** Actividad de fondo con ondas de diferentes frecuencias entremezcladas entre sí y de amplitud reducida (habitualmente de menos de 30 μ V)⁵ que es interrumpida a intervalos variables por brotes de ondas delta de 0.5-3 Hz e hipervoltadas (habitualmente de menos de 150 μ V), imbricadas con ondas theta agudas de 2-4 Hz y ritmos rápidos. Estos brotes son de breve duración (habitualmente 3-8 segundos)^{5,218,219,220} y

aparecen a intervalos de 4-8 segundos, sin que se haya podido determinar la duración máxima por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas^{213,221}. El voltaje del intervalo entre los brotes es independiente del pronóstico neurológico del niño⁵ pero se ha descrito una marcada discontinuidad del trazado (mayor duración del intervalo entre los brotes) en niños con peor pronóstico neurológico^{3,222,223,224}. Estos patrones se reflejan en la **figura 18**.

- **Trazado discontinuo en prematuros:** Es un trazado discontinuo fisiológico, normal en prematuros y similar al trazado alternante, en el que el intervalo entre los brotes es de mayor duración (más de 3 segundos) y menor amplitud (incluso inferior a 25 μ V). **Figura 19**.

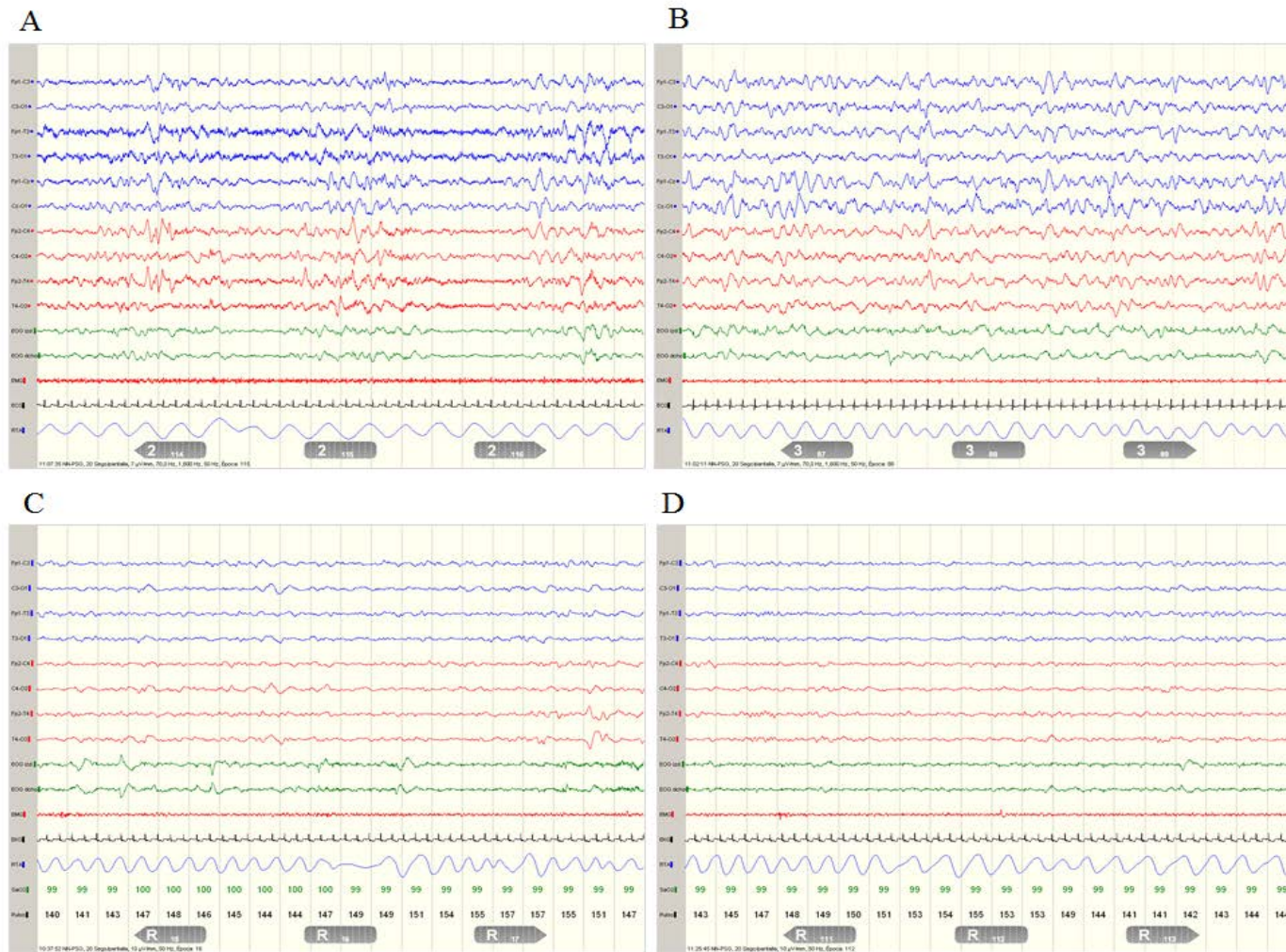


Figura 18. Ejemplos de los patrones EEG descritos en neonatos.

A: Trazado alternante, B: Trazado hipervoltado lento, C: Trazado mixto, D: Trazado hipovoltado irregular.

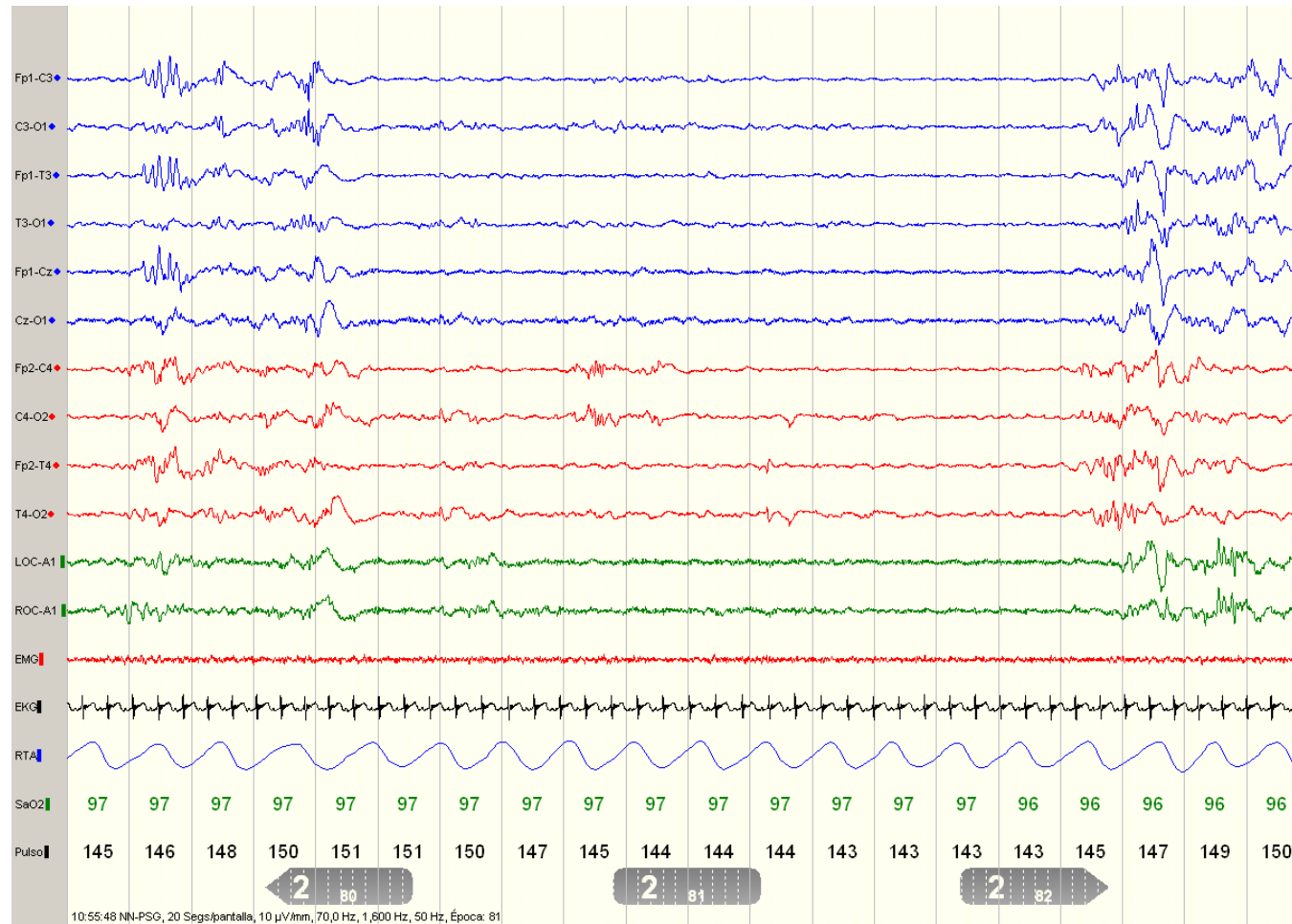


Figura 19. Trazado discontinuo durante el sueño tranquilo en RNPT.

GRAFOELEMENTOS FISIOLÓGICOS: Sobre esta actividad de fondo normal, que se manifiesta como uno de los cuatro patrones descritos, existen grafoelementos EEG ligados a la edad (edad gestacional, edad postconcepcional, edad cronológica) cuya presencia o ausencia podría constituir un grado de inmadurez cerebral si aparecen a una edad inhabitual⁴⁹:

- **Ondas lentas sobrecargadas de ritmos rapidos (delta-beta o “delta-brush”)**^{214, 225}: Son ondas delta de 0.5-1.5 Hz y de elevada amplitud (en general, de de 100-300 μ V), sobrecargadas de ritmos rapidos de menor voltaje (menos de 60 μ V). Aparecen aisladas desde la semana 26 de edad gestacional²¹⁶ o agrupadas a partir de la semana 28 de edad gestacional. Aunque suelen desaparecer en RNT, pueden persistir en neonatos sanos con menor voltaje, sin que constituyan un hallazgo de valoracion patologica^{4, 226}. Su topografia es variable: inicialmente difusas, suelen evolucionar con un predominio en regiones temporales y occipitales. Algunos autores reconocen su analogia a los complejos K registrados durante el sueño NREM en niños más mayores y en adultos^{49, 216}.

Figura 20.

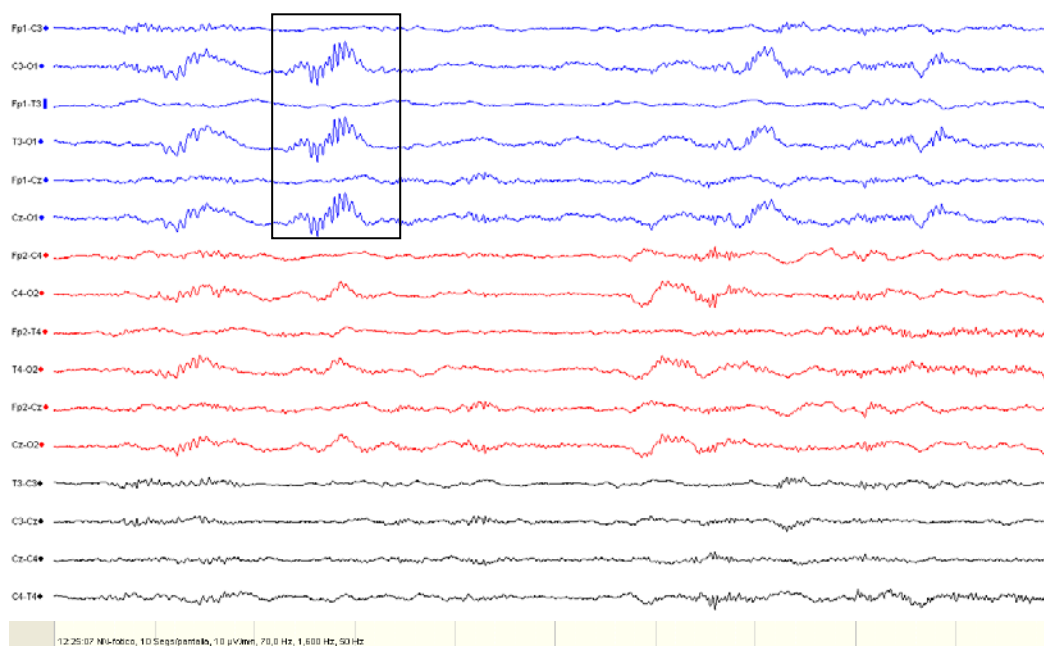


Figura 20. Actividad delta-beta en un RNPT.

- **Ondas agudas focales:** Aparecen en esta etapa madurativa²¹⁶ pero no existen demasiadas referencias en la literatura relativas a este hallazgo en RNPT. Los paroxismos multifocales pueden aparecer a cualquier edad pero en prematuros

son más abundantes en regiones frontales y temporales, con menor frecuencia de las descargas occipitales²¹³.

- **Ondas agudas frontales** (“Encoche frontale”, “transient frontal sharp wave”, “frontal sharp transient”)^{3,227,228}: Grafoelemento de morfología difásica que aparece en regiones frontales desde las 35 semanas de edad gestacional, en el transcurso del SA o en la transición SA-ST. De amplitud habitualmente inferior a 200 μV y de menos de 1 segundo de duración, está constituido por un componente electronegativo inicial seguido de una deflexión electropositiva, habitualmente de mayor voltaje. Puede ser uni o bilateral y se manifiesta de forma aislada en la mayoría de los casos. Los “preencoches” son formas rudimentarias y asimétricas que aparecen a las 34 semanas de edad gestacional y suelen permanecer hasta las 4 semanas de vida extrauterina.

Figura 21.

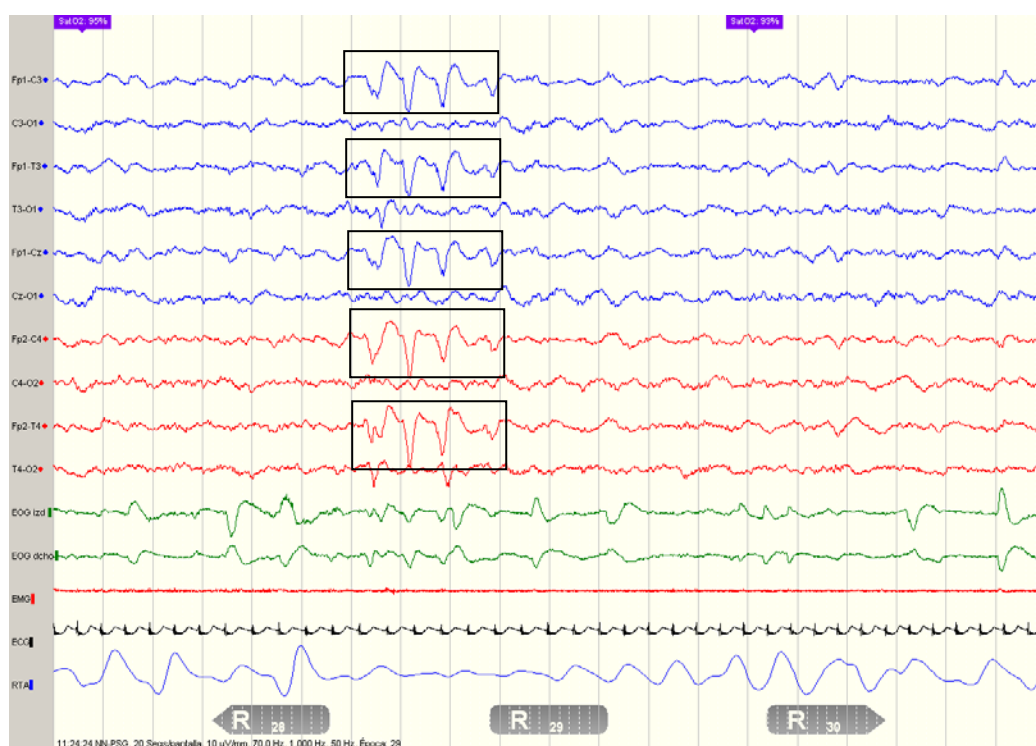


Figura 21. Ondas agudas frontales.

- **Actividad delta frontal** (“Disrrritmia delta anterior”, “anterior slow dysrrhythmia”)^{129, 228}: Son ondas lentas monomorfas o polimorfas de menos de 3 Hz y de una amplitud habitualmente no superior a 100 μV . Aparecen a las 36-37 semanas de edad gestacional durante el SA1 (episodio de SA que precede al ST,

caracterizado por un patrón mixto de amplitud media), organizadas en breves secuencias y con un predominio de amplitud en regiones frontales. **Figura 22.**

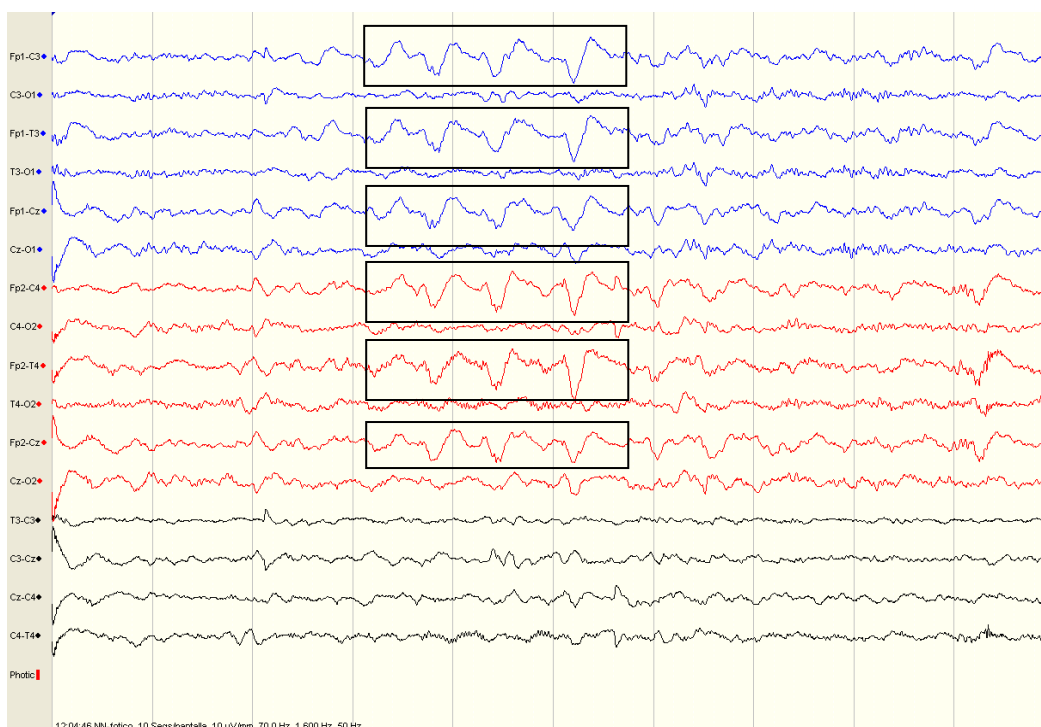


Figura 22. Actividad delta frontal.

- **Actividad theta temporal:** Actividad theta organizada en brotes que aparece en regiones temporales a partir de las 24 semanas de edad gestacional. La maduración cerebral estimula la aparición de este patrón y reduce su amplitud, desapareciendo a las 34 semanas de edad gestacional. Habitualmente bilaterales y asincronas, son más abundantes durante el SA.
- **Actividad rítmica alfa y theta del neonato**²²⁹: Son poco frecuentes y se manifiestan en brotes de menos de 5 segundos de duración, más habituales en regiones centrales y con una amplitud variable, durante el ST y el SA1 (episodio de SA que precede al ST, caracterizado por un patrón mixto). Aparecen en RNT pero son más habituales en los RNPT²¹⁶. **Figura 23.**

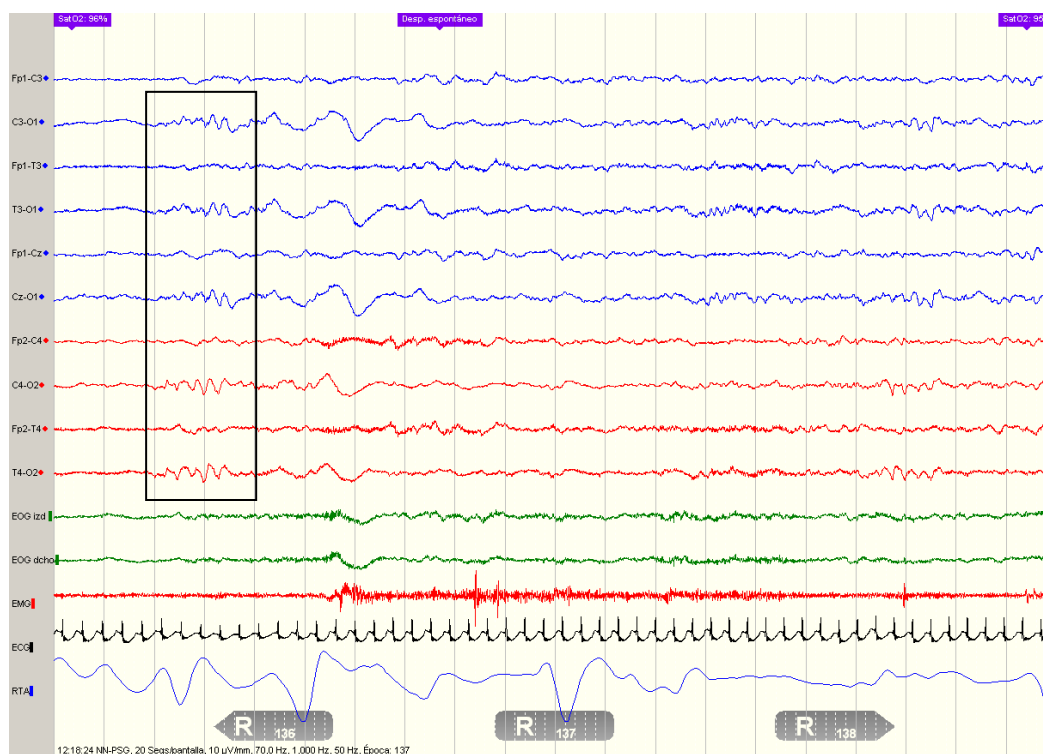


Figura 23. Actividad theta rítmica en región occipital en RNT.

Estos patrones y grafoelementos representan datos de normalidad EEG pero también se deben conocer otros de carácter patológico, sugestivos de afectación neurológica.

ACTIVIDAD DE FONDO PATOLÓGICA⁴⁹:

- **Trazado rápido del RNT:** Trazado continuo, con grafoelementos fisiológicos entremezclados con una actividad rítmica a 4-12 Hz, a veces asíncronos y habitualmente de morfología aguda.
- **Trazado theta puntiagudo del RNT:** Actividad theta dominante, asíncrona y de morfología aguda, que se expresa de forma difusa y es débilmente reactivo, sin grafoelementos fisiológicos. **Figura 24.**
- **Trazado lento patológico del RNT:** Trazado continuo y débilmente reactivo, en el que existe un predominio de las frecuencias delta (0.5-1.5 Hz), que se expresan de forma difusa y con escasa amplitud (menos de 50 µV). **Figura 25.**

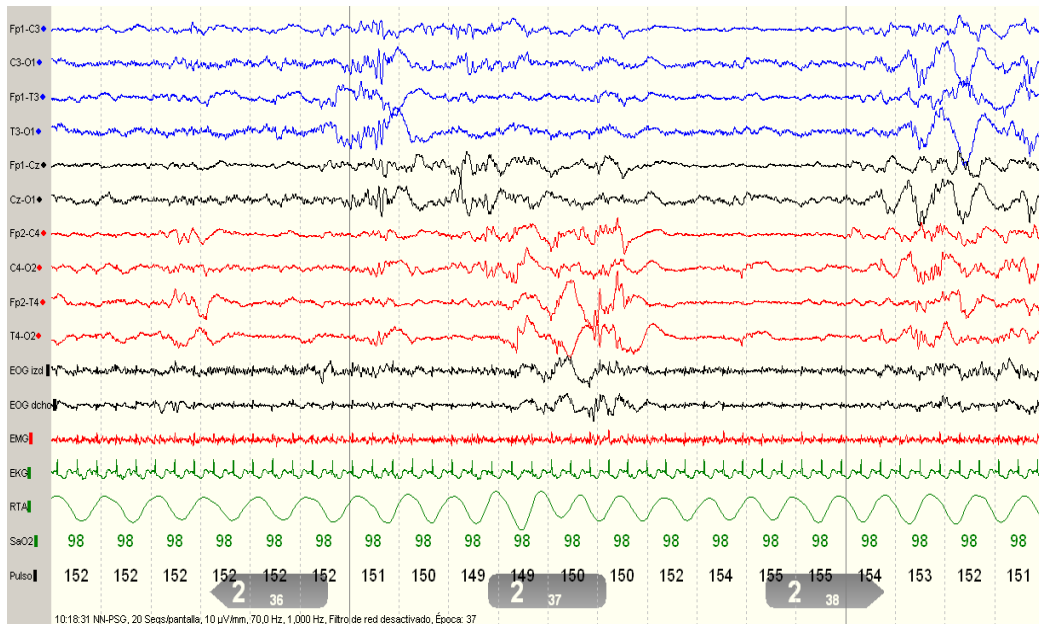


Figura 24. Trazado theta puntiagudo en RNT.

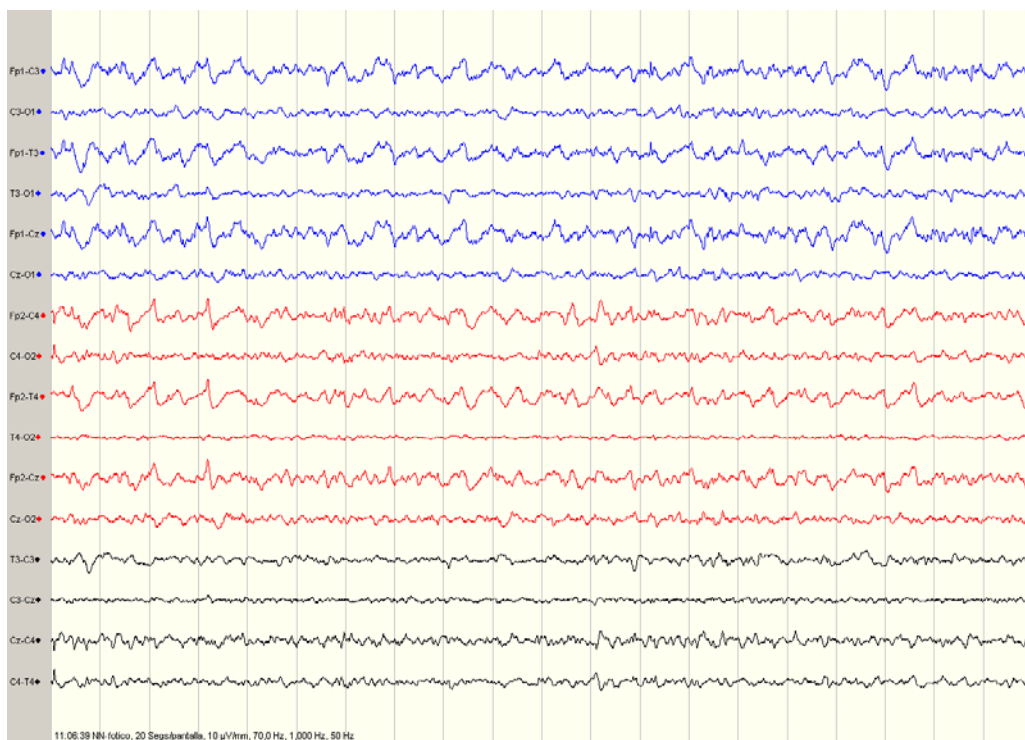


Figura 25. Trazado lento patológico en RNT.

- **Trazado “pobre” o hipovoltado:** Trazado constituido por una actividad theta continua o discontinua, característicamente de escaso voltaje, cuyos límites varían según autores: $5-30 \mu V^{49}$ o $5-15 \mu V^{216}$, sin labilidad y habitualmente arreactivo. **Figura 26.**

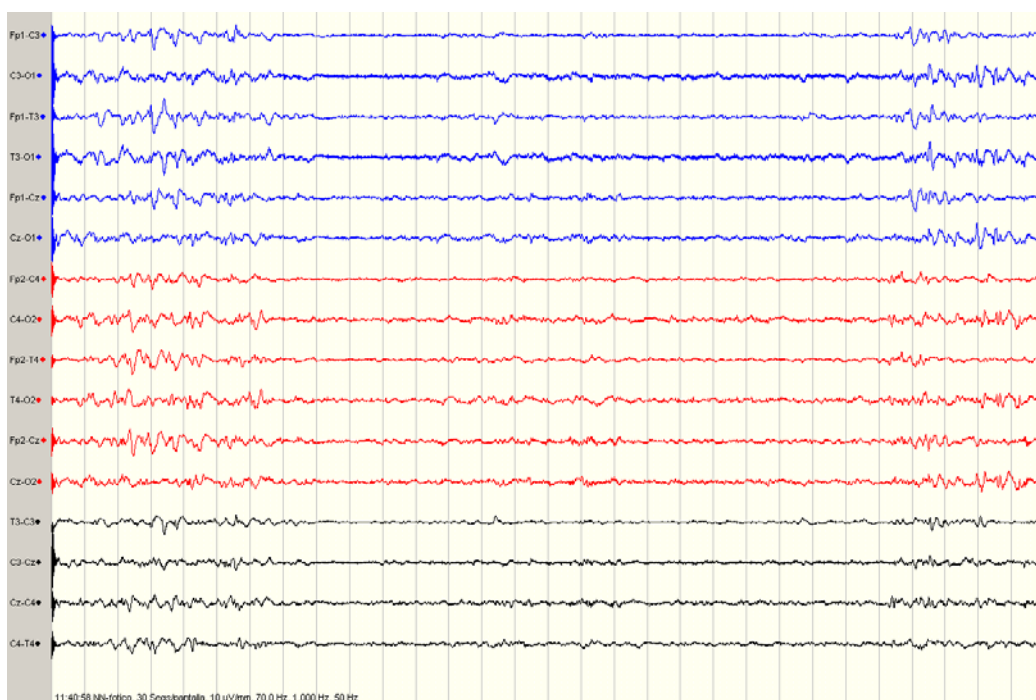


Figura 26. Trazado hipovoltado en RNT.

- **Trazado inactivo del RNT (“silencio eléctrico cerebral”):** Trazado continuo y arreactivo en el que la amplitud de la actividad de fondo no supera los 2 μV . Para confirmar que existe un “silencio eléctrico cerebral“ se debe obtener este tipo de trazado durante más de 30 minutos, siguiendo las normas técnicas exigidas para el diagnóstico de muerte encefálica²³⁰. **Figura 27**

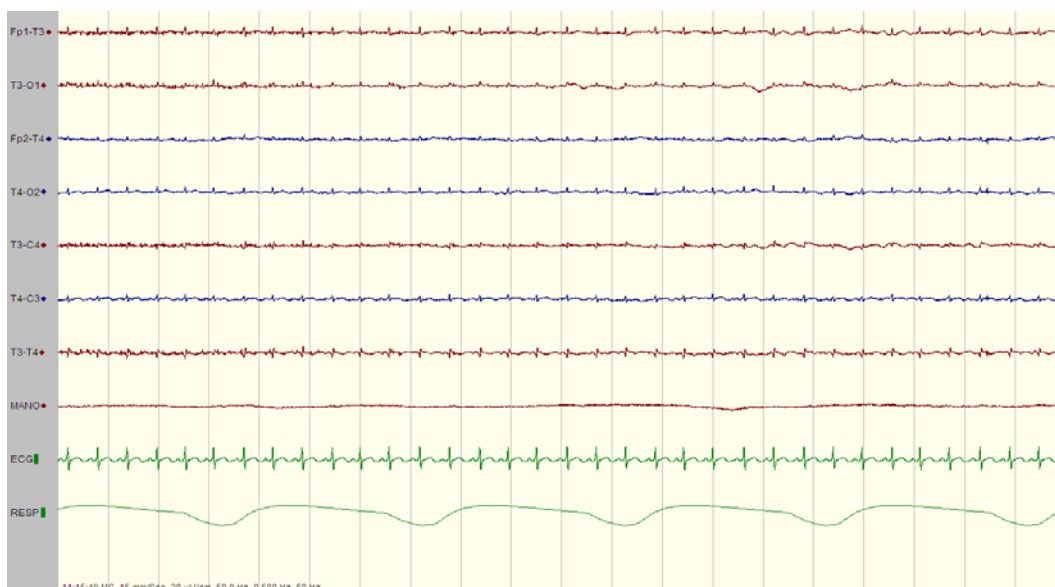


Figura 27. Silencio eléctrico cerebral en RNT.

Nótese que se ha registrado a una sensibilidad de 20 μV por centímetro (2 μV por milímetro)

- **Trazado crítico del neonato:** Trazado caracterizado por una actividad paroxística de inicio brusco y de más de 10 segundos de duración, constituida por puntas, ondas agudas, ondas delta o theta monomorfa, que se manifiestan de forma rítmica y cuya frecuencia y amplitud se modifican a lo largo del episodio. Las crisis eléctricas neonatales raramente se manifiestan como una actividad en el rango alfa ni con aplanamiento del trazado y pueden acompañarse o no de manifestaciones clínicas (movimientos clónicos, rigidez tónica, pataleo o chupeteo, incremento de la frecuencia cardiaca o frecuencia respiratoria, etc.). No siempre reflejan una lesión subyacente porque pueden aparecer provocadas por un trastorno metabólico transitorio tras un accidente isquémico leve. **Figura 28.**

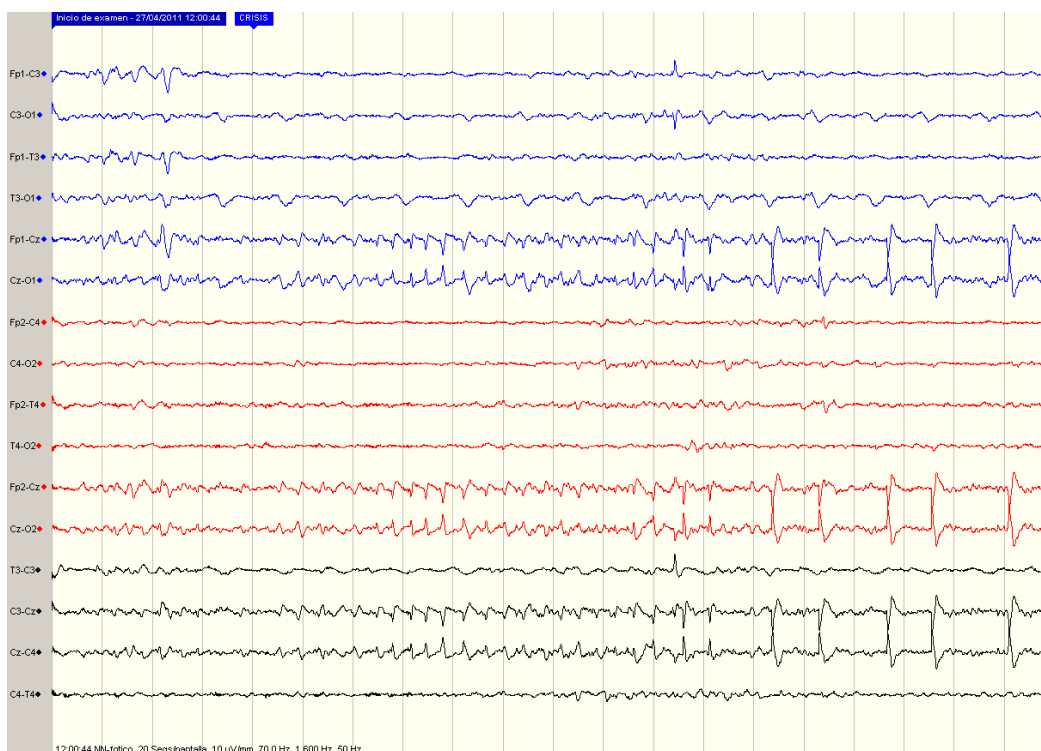


Figura 28. Crisis neonatal en RNPT.

- **Trazados discontinuos del RNT:**
 - **Trazado discontinuo tipo “A”:** Constituido por brotes de idéntica morfología, localización y amplitud que los brotes fisiológicos pero de mayor duración (10-30 segundos), interrumpidos por intervalos de menos de 10 segundos donde la actividad de fondo es inferior a 10 μ V. Puede ser lábil pero se acompaña de una desorganización temporal de los ciclos de sueño.

- Trazado discontinuo tipo “B”: Sin grafoelementos fisiológicos ni organización espacio-temporal. Puede ser lábil y está constituido por brotes de 10-30 segundos de duración, constituidos por ondas theta de 30-50 μV . Estos brotes están interrumpidos por intervalos de menos de 10 segundos, en los que la actividad de fondo tiene una amplitud inferior a 10 μV .
- Trazado excesivamente discontinuo: No existe un consenso para definir este trazado. Algunos autores han analizado la duración de los intervalos entre los brotes y han encontrado una duración inferior a 6 segundos en RNT, mientras que en RNPT puede llegar a los 40 segundos²¹⁹ o incluso 60 segundos²³¹.
- Trazado periódico: Trazado caracterizado por una actividad estereotipada y periódica, constituida por complejos en los que se superponen ondas delta y theta hipervoltadas, ondas agudas y ritmos rápidos, separados por intervalos de duración estable en los que el trazado tiene un voltaje reducido. Este trazado carece de organización espacio-temporal. **Figura 29.**



Figura 29. Trazado periódico en RNT.

- Trazado paroxístico: Trazado sin grafoelementos fisiológicos ni organización espacio-temporal. Está constituido por brotes de 1-10 segundos de duración, constituidos por puntas y ritmos theta o delta, separados por intervalos en los

que la amplitud es inferior a $5 \mu\text{V}$ y que pueden alcanzar los 60 segundos de duración, sin periodicidad (a diferencia del trazado periódico), estable y sin labilidad (a diferencia del trazado discontinuo tipo A o el trazado de brote-supresión) y sin reactividad durante la totalidad del estudio (a diferencia del trazado alternante fisiológico). **Figura 30.**

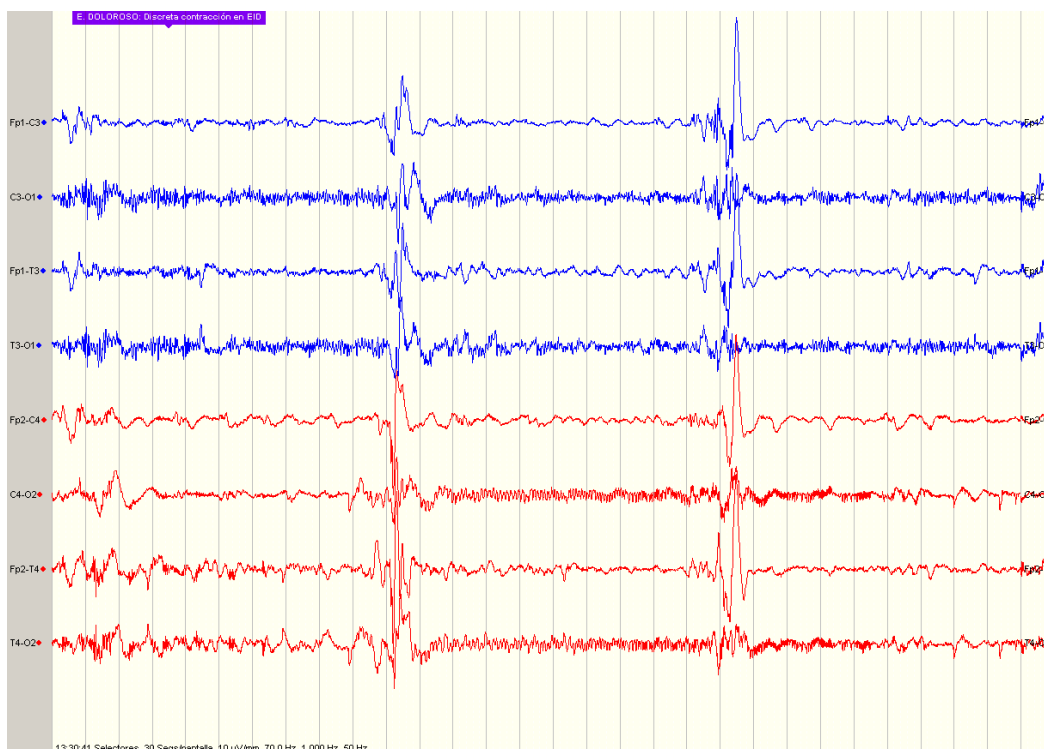


Figura 30. Trazado paroxístico en RNT.

- **Trazado de brote-supresión:** Trazado lábil, con brotes de inicio brusco que están constituidos por ondas lentas, puntas, ondas agudas y ritmos rápidos todos ellos de más de $75 \mu\text{V}$, que se expresan de forma simétrica y habitualmente síncrona. Estos brotes están interrumpidos por intervalos en los que la actividad de fondo tiene una amplitud inferior a $20 \mu\text{V}$ (menos de $10 \mu\text{V}$ en graves encefalopatías epilépticas del recién nacido⁴⁹, llegando a ser incluso inferior a $5 \mu\text{V}$ ²¹⁶) y cuya duración es variable²¹⁵. **Figura 31.**

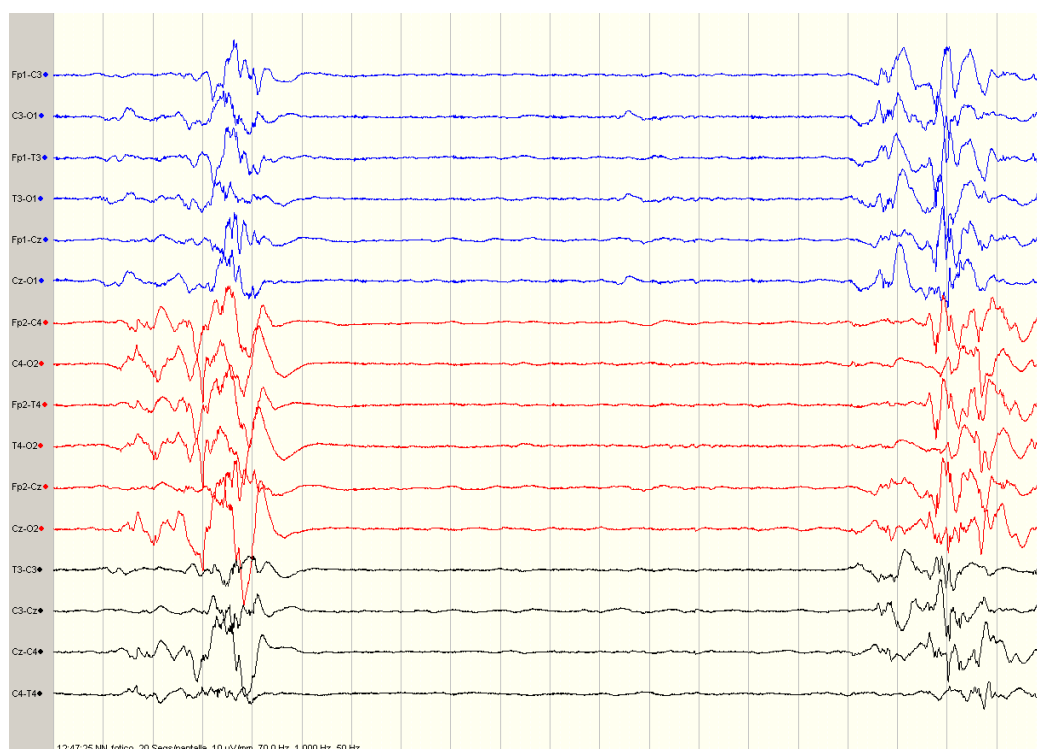


Figura 31. Trazado de brote-supresión en RNT.

GRAFOELEMENTOS PATOLOGICOS⁴⁹:

- **Puntas positivas en región rolándica o central (PPR) tipo A:** En realidad son ondas agudas electropositivas (en derivaciones referenciales) de menos de 500 milisegundos de duración que destacan claramente de la actividad de fondo y que se expresan en el electrodo C3 y/o C4 o Cz. Tienen una morfología habitualmente difásica y variable (simple, con una pequeña "muesca" o superpuestas a ritmos rápidos) y aparecen aisladas o agrupadas, con una amplitud de 25-200 μV . Son más frecuentes en RNPT de menos de 34 semanas de edad gestacional que presentan afectación de la sustancia blanca (leucomalacia periventricular). **Figura 32.**
- **Descargas periódicas unilaterales o PLEDS (Periodic lateralized epileptiform discharges):** Aparecen con una morfología variable, en forma de ondas lentas, ondas agudas o puntas que se repiten de forma idéntica o estereotipada a intervalos regulares y siempre con la misma localización. Las PLEDS no representan un fenómeno de carácter epiléptico y, a diferencia de las crisis, su frecuencia es estable, con una duración mínima habitual de 10 segundos o el 20% de la duración total del registro²³². Son muy raras y se han descrito en neonatos con lesión cerebral subyacente. La exploración clínica

realizada simultáneamente no suele aportar una información relevante y, aunque los RNT suelen presentar hipotonía, solo la mitad de los RNPT muestran alguna anomalía²¹⁶. **Figura 33.**

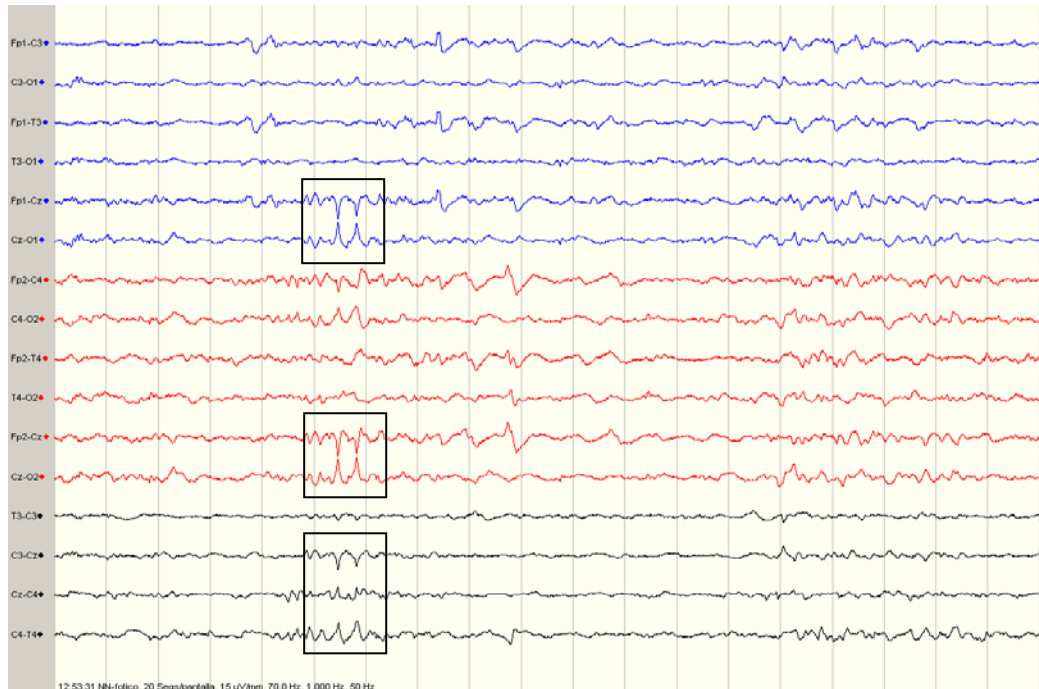


Figura 32. Puntas positivas en región rolándica en RNPT.

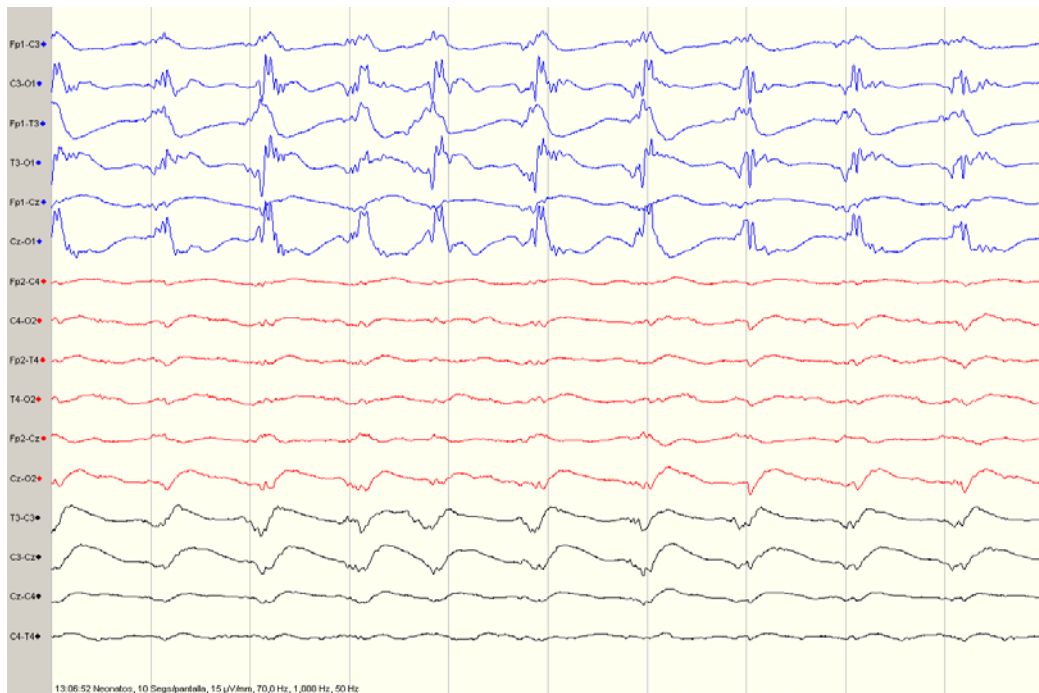


Figura 33. Descargas periódicas unilaterales o PLEDS (Periodic lateralized epileptiform discharges)

GRAFOELEMENTOS DE SIGNIFICACION INCIERTA⁴⁹:

- **Puntas positivas en región temporal:** Son puntas monofásicas electropositivas (en derivaciones referenciales) o difásicas de menos de 400 milisegundos, con máxima amplitud en T3 y/o T4, y aparecen aisladas o agrupadas. Son típicas de los prematuros, con mayor incidencia entre las 31 y 33 semanas de edad gestacional, pero también se han descrito en recién nacidos a término. Algunos autores²¹⁶ consideran que son anomalías paroxísticas no epileptiformes asociadas a una hemorragia intracraneal o asfixia.
- **Puntas positivas en región rolándica o central (PPR) tipo B:** Son puntas de menor amplitud que las PPR tipo A que se manifiestan agrupadas en secuencias de menos de 4 segundos de duración. Aparecen después de las 34 semanas de edad gestacional.
- **Secuencias alfa y/o theta prolongadas:** Son secuencias de más de 3 segundos y de menos de 12 segundos de duración, que aparecen habitualmente en regiones centrales y temporales y con una frecuencia estable en cada niño, a diferencia de las crisis. En RNPT suelen ser más difusas²¹⁶.

Los hallazgos que se consideran patológicos en neonatos se resumen en la **tabla 7**.

Tabla 7. Anomalías EEG en neonatos.

	RNT	RNPT
Inactivo	Si	Si
Brote-Supresión	Si	Si
Lento	Si	Si
Bajo voltaje	Si	-
Monorrítmico alfa-theta	Si	-
Desorganizacionespaciocotemporal	Si	-
Asimetría	Si	Si(más del 50%)
Asincronía	Si	Si
Patrones patológicos	Si	Si
Puntas focales	Si	Si
Crisis	Si	Si

RNT: Recién nacidos a término, RNPT: Recién nacidos pretérmino

Algunos autores han cuantificado el porcentaje de cada uno de los trazados EEG en relación con la duración total del sueño, encontrando los siguientes valores: trazado

hipovoltado irregular (15%), patrón mixto (25-30%), trazado alternante (25%) y trazado hipervoltado lento (3-5%)⁴. En RNPT se ha encontrado un menor porcentaje del patrón identificado como hipovoltado irregular, hallazgo relacionado con la inmadurez cerebral¹²⁹.

b. RECONOCIMIENTO DE ARTEFACTOS

Durante el registro, es fundamental el reconocimiento de artefactos para eliminarlos, y facilitar la correcta interpretación del trazado. Existen artefactos de diferentes tipos, constantes o transitorios, biológicos o eléctricos o incluso, artefactos “útiles”⁴⁹.

1. Artefactos permanentes:

a. Aleatorios, provocados por:

- Filtro de red eléctrica: Caracterizado por una frecuencia rápida constante a 50 Hz (en Europa).
- Movimientos corporales: Se manifiestan con una frecuencia superior a 50 Hz y contaminan las derivaciones de registro EEG, en cuyo caso, si se utilizan filtros inadecuados, puede interpretarse de forma incorrecta como un grafoelemento EEG de carácter patológico.
- Ventiladores de alta frecuencia u otros dispositivos: El artefacto se observa en niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos y aparece a la misma frecuencia que el ventilador o el dispositivo, contaminando las derivaciones EEG.

b. Prolongados, provocados por:

- Pulso o actividad ECG: La actividad cardiaca se manifiesta con un voltaje mucho mayor que la actividad EEG y aparece con una frecuencia estable, a diferencia de las crisis, y de forma sincrónica al complejo QRS del trazado ECG. Cuando se coloca un electrodo sobre una arteria cuyo pulso se transmite al mismo, se registra una actividad lenta, sincrónica con la frecuencia cardiaca.
- Respiración: Los movimientos respiratorios se transmiten a una derivación EEG, cuando el cable de los electrodos es interferido por la respiración.
- Chupeteo: El artefacto aparece de forma rítmica y se acompaña de una actividad muscular que contamina algunas derivaciones de registro y el canal EMG colocado en la región del mentón.

- Sudoración: Aparece como una actividad muy lenta de menos de 0.5 Hz, superpuesta a la actividad EEG.
 - Entorno: El movimiento del personal sanitario alrededor de la cuna provoca artefactos rítmicos o no, que aparecen en los canales de registro EEG como una actividad lenta.
2. Artefactos transitorios, provocados por:
 - a. Movimientos oculares: Son más evidentes en niños mayores, muy raros en RNT y ausentes en los prematuros. Aparecen como consecuencia de la diferencia de potencial que existe entre la retina y la cornea, en forma de una deflexión.
 - b. Fallo de un electrodo: Se manifiestan como una deflexión de alto voltaje, como un “salto” o como una actividad continua de elevado voltaje.
 3. Artefactos “útiles”: Sirven para detectar cambios en derivaciones que no se incluyen con este fin. Por ejemplo, movimientos corporales detectados en el canal de registro ECG, que aparecen como una actividad muscular superpuesta a la derivación ECG, o movimientos oculares que se transmiten a los electrodos colocados en regiones frontales y aparecen en las derivaciones que incluyen estos electrodos. **Figura 34.**

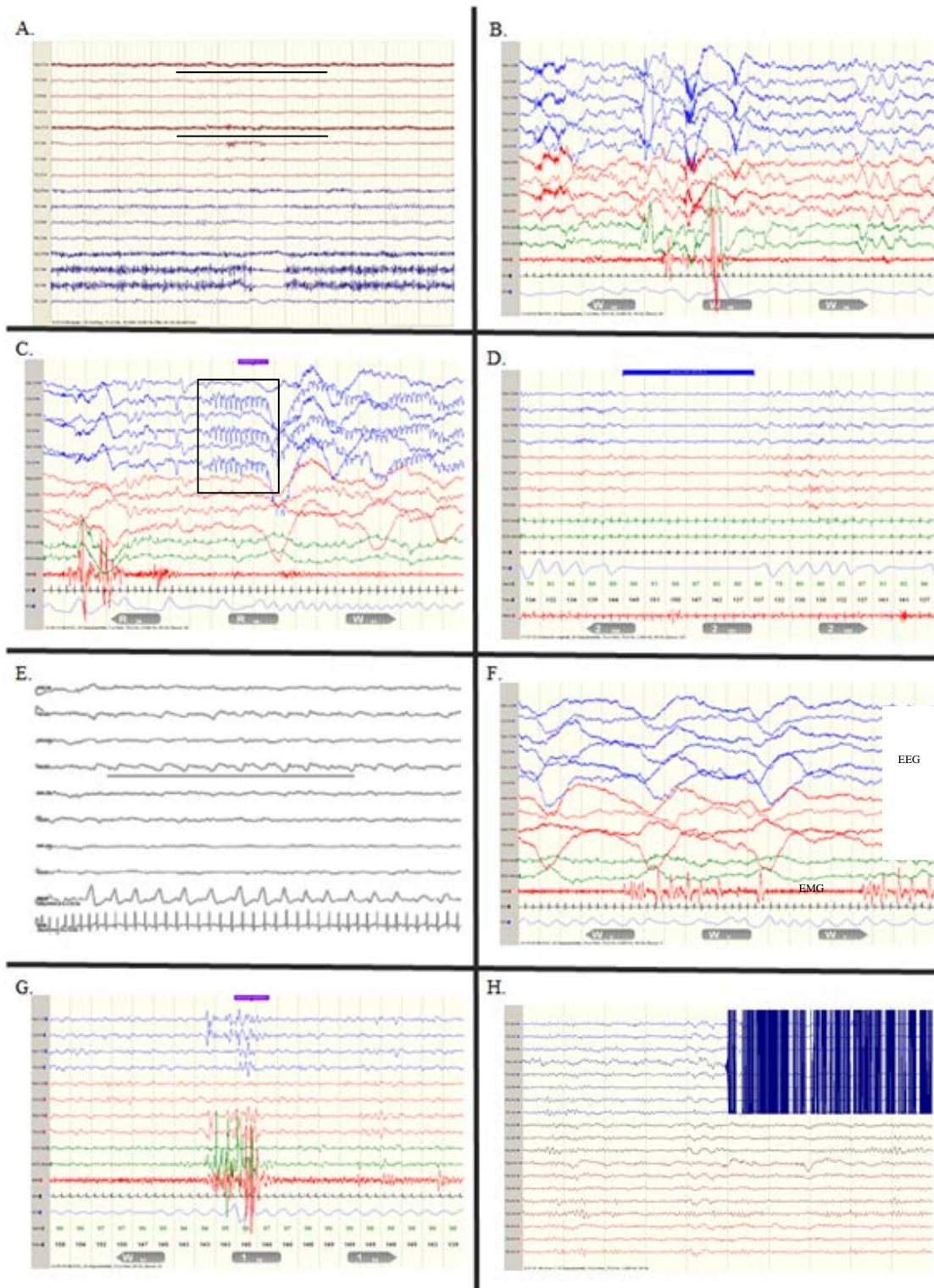


Figura 34. Ejemplos de artefactos de diferente origen.

A: Artefacto a 50 Hz en Fp1, B: Movimientos corporales, C: Dispositivo en UCI, D: Actividad cardíaca en derivaciones EOG, E: Respiración transmitida a derivaciones EEG, F: Efecto del sudor (en derivaciones EEG) y de chupeteo (en derivación EMG), G: Intervención del personal sanitario, H: Fallo de un electrodo (Fp1).

c. IDENTIFICACIÓN DE AROUSALS O MICRODESPERTARES

Un arousal es una intrusión brusca y breve de vigilia durante el sueño, caracterizada por un “cambio brusco de la frecuencia EEG, que incluye el rango theta, alfa y/o frecuencias rápidas de más de 16 Hz (salvo los denominados husos de sueño o “spindles”), con una duración mínima de 3 segundos”. La elección de 3 segundos ha sido consensuada con fines metodológicos y no está basada en la fisiología porque se ha observado que la concordancia entre intérpretes era muy baja cuando se tenían en cuenta duraciones inferiores a esta cifra. Cualquier cambio con una duración superior a la mitad de la duración de una época debe ser identificada como “vigilia” y no como “arousal”²³³. El cambio EEG suele acompañarse de una activación muscular, respiración irregular y taquicardia, cuya presencia no es imprescindible para identificar un arousal en sueño NREM; sin embargo, en el transcurso del sueño REM debe existir un incremento del tono muscular en la región del mentón durante, al menos, 1 segundo.

Aunque en los neonatos no existe una definición precisa de “arousal”²³⁴, se han utilizado diferentes criterios para cuantificarlos en la población infantil^{7,50,235,236}. Un grupo de expertos, integrados en el International Pediatric WorkGroup on Arousals (IPWG, previamente denominado International Pediatric Wakeup Club)⁷, ha considerado que estos criterios no son adecuados en niños de menos de 6 meses de edad porque: a) la actividad EEG dominante en estos niños no aparece en las mismas bandas de frecuencia que en niños más mayores, b) existen variaciones espontáneas de los patrones EEG y c) la actividad EMG en músculos de la región del mentón es de muy baja amplitud en neonatos. Estos autores han propuesto la existencia de otro patrón EEG correspondiente a un arousal cortical, caracterizado por un aplanamiento difuso de la actividad de fondo (“respuesta electrodecremental”), e incluir la activación subcortical, que no es visible en el trazado EEG y estaría caracterizada por una activación muscular, detectada en el canal de registro EMG o en otras derivaciones, o movimientos corporales y/o cambios en la frecuencia cardíaca (incremento del 10% de la cifra basal) o en la respiración (incremento de la frecuencia y/o amplitud solo durante el ST)^{7,237}.

Por el contrario, el grupo de trabajo pediátrico perteneciente a la AASM y que ha elaborado las recomendaciones para cuantificar estadios de sueño y eventos relacionados, basándose en evidencias científicas³⁶, no aconseja cuantificar los arousals

subcorticales hasta que no existan evidencias de que estos eventos tienen una significación clínica y recomienda ser cautelosos cuando se identifica una “respuesta electrodecremental” o ante la aparición brusca de actividad delta, que podría confundirse con un trazado hipervoltado lento⁵⁰.

En cuanto a su origen, los arousals pueden ser espontáneos o inducidos por estímulos internos o externos y se piensa que constituyen un fenómeno protector contra eventos nocivos que provienen del entorno (por ejemplo, en animales supone un mecanismo protector contra el ataque de los depredadores) o intrínsecos (por ejemplo, apneas)²³⁸.

La aparición de arousals también está determinada por el grado de madurez y se ha observado que en los neonatos a término habitualmente existen más arousals espontáneos y menos arousals provocados por estímulos táctiles que en los niños mayores^{239,240,241}. Sin embargo los prematuros tienen menos arousals durante las primeras semanas de vida aunque este hallazgo es de carácter transitorio y se normaliza a los 2-3 meses de edad extrauterina¹²⁹. Cuando se analiza la distribución de los arousals, se ha demostrado que existen menos arousals durante el ST, diferencia objetivada solo en recién nacidos a término, e independiente de la edad gestacional si se consideran únicamente los arousals de origen espontáneo^{8, 242}.

La presencia de un número excesivo de arousals puede influir en el desarrollo y maduración cerebral del niño²³⁵ pero una pérdida del número de arousals corticales puede implicar un incremento del riesgo de muerte súbita²⁴³. Factores que reducen la respuesta a los arousals en neonatos y lactantes sanos incluyen una temperatura ambiental elevada, la postura en decúbito prono^{171,172,173}, la exposición prenatal al tabaco^{234, 242,244} el uso de chupete y la prematuridad con antecedentes de apnea^{245, 246, 247, 248, 249, 250}. En algunas patologías, como el síndrome de Prader-Willi, se ha objetivado una marcada reducción del número de los arousals durante el sueño en los neonatos (observación personal). De forma independiente, otros estudios han analizado la aparición de arousals durante el sueño en neonatos incluyendo las activaciones subcorticales²⁵¹.

d. INTERPRETACIÓN DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Aserinsky y Kleitman describieron por primera vez los movimientos oculares rápidos durante el sueño REM pero pueden existir otros tipos de movimientos de ojos en el transcurso de la noche. La AASM³⁶ propone reconocer movimientos oculares como parpadeos, movimientos oculares lentos (MOL) o movimientos oculares rápidos (MOR) según los siguientes criterios:

1. Parpadeo: Movimiento vertical conjugado a una frecuencia de 0.5-2 Hz.
2. Movimiento ocular lento (MOL): Movimiento conjugado, regular y sinusoidal, con una deflexión inicial de más de 0.5 segundos.
3. Movimiento ocular rápido (MOR): Movimiento rápido conjugado, con una deflexión inicial de menos de 0.5 segundos²⁵². En la **figura 35** se exponen ejemplos de estos movimientos.

Aunque los parámetros físicos del sueño, movimientos oculares rápidos y la actividad muscular transitoria o “twitch” se han estudiado menos que los elementos tónicos en humanos^{67,225}, muchos investigadores han analizado las características de los MOR. Las medidas básicas de estos movimientos incluyen su morfología y amplitud, el número total, la frecuencia de MOR (es decir, el número de MOR por unidad de tiempo de sueño REM), el intervalo entre 2 MOR y la duración total de los MOR²⁵². Cada MOR tiene un comienzo, un pico (donde la deflexión cambia de dirección) y un punto en el que retorna a la línea de base. La diferencia pico-pico determina la amplitud mientras que la diferencia entre el comienzo y el punto de retorno a la línea basal determina la duración del MOR. No existe consenso respecto a la amplitud mínima para interpretar un MOR como tal: según los estudios realizados, se consideran como tales a los movimientos de más de 20 μV ¹²⁹, 25 μV y pendiente superior a 65 grados²⁰² o de más de 30 μV ^{252,253}. Pueden aparecer aislados o agrupados (dos o más MOR)²⁵², con un intervalo habitualmente de más de 0.5 segundos²⁵². Estos MOR no se distribuyen homogéneamente a lo largo de la noche y son más frecuentes durante los episodios de sueño REM más tardíos²⁵⁴. Aunque se ha comprobado que existe una relación temporal entre la temperatura corporal y la ocurrencia del sueño REM^{123,124,255}, este mecanismo no regula la mayor proporción de MOR durante los últimos episodios de sueño REM nocturnos²⁵⁶.

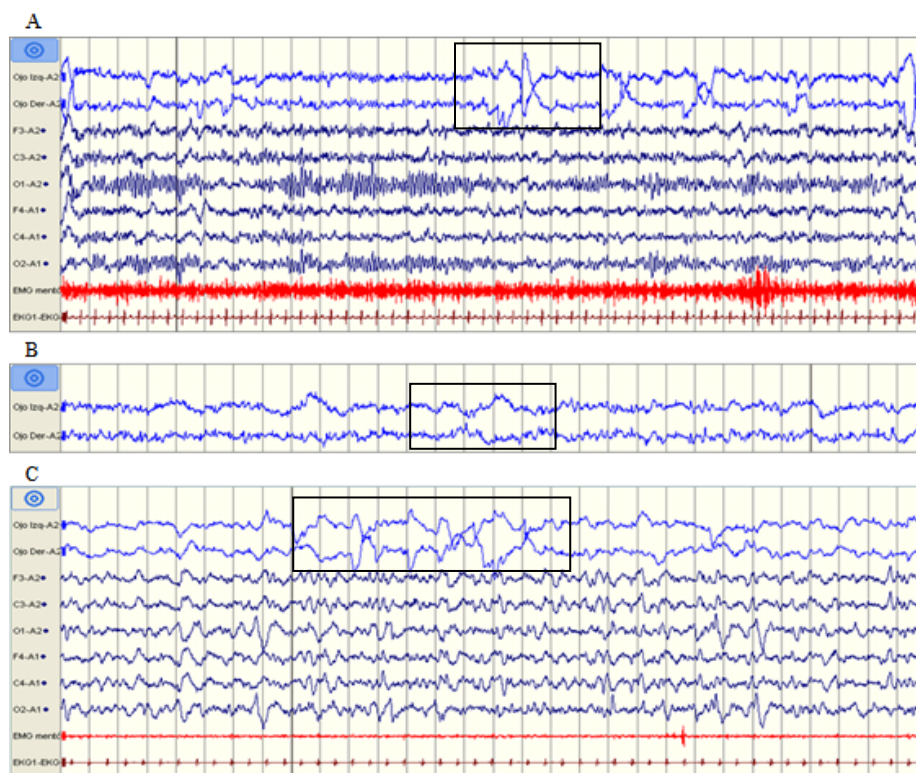


Figura 35. Ejemplos de parpadeo (vigilia), movimientos oculares lentos y movimientos oculares rápidos en REM.

A: Parpadeo en vigilia. B: Movimientos oculares lentos. C: Movimientos oculares rápidos en sueño REM. Parámetros: 30 segundos/pantalla, sensibilidad: 15 μ V/mm, banda de paso: 1-70 Hz

Los MOR que aparecen durante el sueño REM y el SA pueden confundirse con los movimientos oculares objetivados en vigilia pero, a diferencia de éstos, los MOR aislados registrados en SA se manifiestan con una pendiente más lenta y, si se organizan en brotes, suelen hacerlo en agrupamientos de 5 o más movimientos²⁵⁷.

La cuantificación de los MOR se refleja en otros parámetros que han sido estudiados por varios grupos de investigadores, en forma de “índice” o “densidad” aunque a menudo se confunden estos términos²⁵⁸. Para algunos autores el número de MOR por minuto de sueño transcurrido en sueño REM es la “densidad de MOR”^{123,202,258,259,260,261,262,263,264}, “frecuencia” de MOR²⁵² o “actividad REM”²⁶⁵. Para otros investigadores, la “densidad de MOR” corresponde a la fracción de sueño REM que contiene movimientos oculares rápidos^{260,266,267,268,269} (solo en un caso, el estudio está realizado en población neonatal)²⁶⁹ y se calcula a partir del tiempo acumulado con MOR (duración total de todos los movimientos oculares rápidos en el transcurso del sueño REM). Arnulf y colaboradores^{267,268} consideran que el número de MOR o de

brotos de MOR que aparecen en cada minuto del sueño REM refleja en realidad el “índice de MOR” considerando como “índice” a un parámetro que determina el número de eventos por unidad de tiempo. En todos los casos, los valores normales encontrados han sido muy variables debido a la disparidad de los métodos utilizados^{252,266,269}, y solo algunos de estos investigadores han estudiado estos movimientos en neonatos humanos^{263,264,269,270,271,272}.

En ocasiones se ha analizado la densidad MOR calculando el porcentaje de microépocas de 2 segundos que contienen MOR, o cuantificando la duración de los MOR en 4 niveles de 0 a 4²⁰².

Durante el sueño REM, los MOR se manifiestan aislados u organizados en brotes que suelen agrupar más de 5 movimientos²⁵⁷, con una duración mínima aproximada de 8 segundos que se incrementa al final de la noche^{254,259}. Estos agrupamientos se incrementan con la edad posnatal hasta los 4 meses en el que alcanza un máximo, manifestándose como “estallidos” (“storm”)^{265,271} y se han relacionado con un retraso del neurodesarrollo cuando persisten más allá de los 6 meses de edad posnatal²⁷⁰. Algunos autores han descrito una mayor presencia de este patrón, en forma de brotes de MOR, en ciertos segmentos de edad postconcepcional (EPC): 33-38 semanas de EPC²⁶³, disminuyendo progresivamente en todos los casos.

e. INTERPRETACIÓN DEL TONO Y EVENTOS MUSCULARES EN REGIÓN DEL MENTÓN

Se identifica como “atonía o hipotonía muscular” a la mínima actividad tónica basal en estos músculos objetivada en cualquier estadio de sueño y durante la totalidad del estudio. Se considera normal una atonía o hipotonía en musculatura axial (mentón) que ocupa el 80% de la duración del sueño REM²⁷³.

La “actividad muscular transitoria” (denominada “twitch”) aparece en la derivación EMG en la región del mentón (aunque puede aparecer en otros músculos) como descargas musculares breves e irregulares, cuya duración no excede de 0.25 segundos y que aparece superpuesta a la actividad tónica basal. A veces se manifiesta también en las derivaciones EEG o EOG y su actividad es máxima coincidiendo con MOR³⁶.

f. IDENTIFICACIÓN DE EVENTOS RESPIRATORIOS

La identificación de los eventos respiratorios debe realizarse de acuerdo con unos criterios determinados, que deben aplicarse a todos los pacientes estudiados y a lo largo de la totalidad del estudio. La Academia Americana de Pediatría (AAP, American Academy of Pediatrics) y la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, American Academy of Sleep Medicine) proponen unas reglas que no siempre coinciden para identificar las apneas, las hipopneas, la hipoventilación y la respiración periódica.

- **RESPIRACIÓN IRREGULAR:** En neonatos existe una frecuencia respiratoria que es superior a otras edades (40-60 rpm.), a menudo irregular. Esta variabilidad de la frecuencia respiratoria se define como “irregular” si es superior a 20 rpm. entre la mínima y máxima frecuencia respiratoria^{45, 253}, diferencia que disminuye con la edad²⁷⁴
- **APNEA:** Según la AASM³⁶ existe una apnea cuando se observa una ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo, medida desde el fin de un ciclo respiratorio hasta el inicio de la siguiente inspiración. La Asociación Americana de Pediatría (AAP)²⁷⁵ define una apnea como un episodio con ausencia del flujo respiratorio durante más de 20 segundos o un cese del flujo respiratorio acompañado de bradicardia, cianosis, palidez y/o hipotonía, independientemente del tipo de apnea.
- **APNEA CENTRAL:** Desde hace décadas se ha observado que las apneas relacionadas con la inmadurez del SNC son de tipo central y son menos frecuentes con una mayor edad posnatal¹³⁶. Según la AASM³⁶ una apnea central es un evento caracterizado por ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo y con ausencia de esfuerzo respiratorio (respiración tóraco-abdominal) también durante la totalidad del evento. En la población pediátrica, este evento debe tener una duración superior a 20 segundos o, en caso contrario, debe acompañarse de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o bien debe desencadenar un arousal o despertar. Sin embargo la AASM³⁶ puntualiza que en lactantes también se pueden cuantificar

apneas centrales que no se acompañan de arousal, despertar o desaturación de oxígeno. Estos criterios excluyen a los eventos respiratorios que aparecen tras un ronquido, suspiro o arousal/vigilia, salvo que provoquen una de las consecuencias descritas anteriormente (desaturación de oxígeno, arousal, vigilia posterior). Según la AAP²⁷⁵, una apnea central es un evento caracterizado por ausencia de flujo naso-oral y de movimientos respiratorios acompañado de bradicardia, cianosis, palidez y/o hipotonía.

- APNEA OBSTRUCTIVA: Para la AASM³⁶ existe una apnea obstructiva si se objetiva ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo, con presencia del esfuerzo respiratorio (respiración tóraco-abdominal) también durante la totalidad del evento, independientemente de la existencia de arousals y/o desaturación de oxígeno. La duración de la apnea debe medirse desde el final de la última respiración “normal” hasta el comienzo de la primera respiración cuya señal se asemeja a la de las respiraciones normales previas al evento. Según la AAP²⁷⁵ es una apnea en la que existe una ausencia de flujo naso-oral acompañado de movimientos respiratorios eficaces que, además, se acompaña de bradicardia, cianosis, palidez y/o hipotonía.
- APNEA MIXTA: Existe consenso entre la AASM³⁶ y la AAP²⁷⁵, que lo definen como un evento que reúne características de una apnea central durante la parte inicial del evento y de una apnea obstructiva durante la parte final del mismo.
- APNEA DEL PREMATURO: La apnea del prematuro es un fenómeno muy frecuente en neonatos de menos de 34 semanas de edad gestacional, siendo mayor la incidencia cuanto menor es el peso al nacer. Aparece hasta en un 80% de los niños de menos de 1.000 gramos²⁷⁶ y hasta en un 50% de los menores de 1.500 gr.
- HIPOPNEA: La AAP no reconoce este tipo de evento respiratorio, que es identificado por la AASM³⁶ cuando existe una reducción de más del 50% y de menos del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo. Además debe acompañarse de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o bien debe desencadenar un arousal o despertar. **Figura 36.**

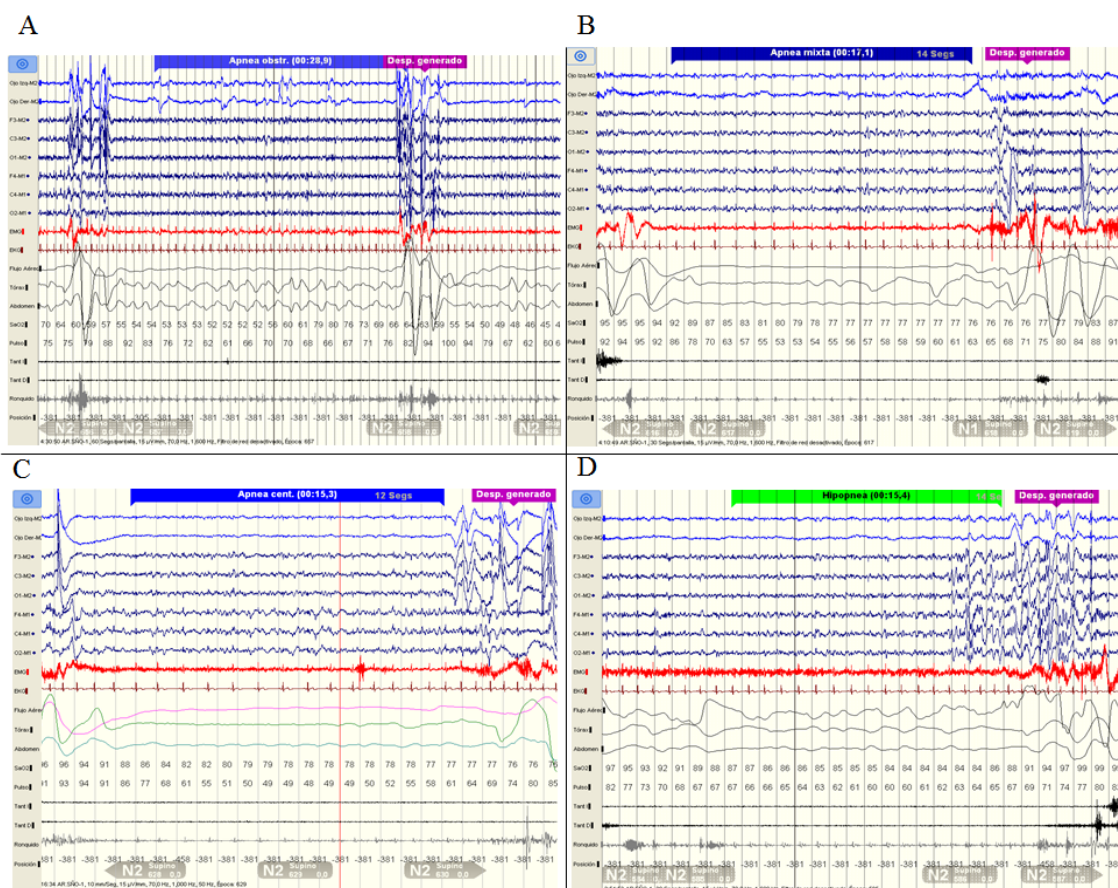


Figura 36. Eventos respiratorios objetivados durante el sueño.

A: Apnea obstructiva, B: Apnea mixta, C: Apnea central, D: Hipopnea

- **HIPOVENTILACIÓN:** Según la AASM³⁶, existe una hipoventilación relacionada con el sueño cuando existe una presión de CO₂ superior a 50 milímetros de mercurio durante más del 25% de la duración total del sueño. Este parámetro exige el uso de sensores transcutáneos o que permitan medir la pCO₂ al final de la espiración.
- **RESPIRACIÓN PERIÓDICA (RP):** Es un patrón respiratorio caracterizado por la presencia de 3 o más apneas centrales consecutivas de, al menos, 3 segundos de duración cada una, separadas por intervalos de menos de 20 segundos en los que la respiración es normal^{36,182,277,278, 279}. La RP no se asocia con bradicardia y representa un patrón respiratorio habitual en neonatos y lactantes, más frecuente en prematuros que en recién nacidos a término^{151,152,153,280}. Aunque se desvía de la norma, no debería considerarse patológico aunque su significado es incierto^{135,281,282,283,284}. La persistencia de la RP durante el sueño representa un dato que puede ayudar a valorar el grado de maduración neurológica del niño porque, en RNPT puede llegar a

ocupar un 15.5-25% del sueño^{280,285} mientras que en RNT debería representar menos del 5% al nacimiento, hasta un 2% del sueño a los 2 meses de edad y menos del 1% del sueño a los 6 meses de edad^{60,280, 286}. Otros autores tienen en cuenta porcentajes superiores, que alcanza hasta un 35% del sueño independientemente de la edad gestacional¹⁸², hasta un 31% del sueño en RNT y 60% en RNPT⁶¹ o hasta un 14.5% a las 3 semanas de vida²⁸⁷. Aunque en ocasiones se asocia a desaturación de oxígeno²⁸⁸ y se piensa que es un factor de riesgo para el SMSL¹³⁶, se ha demostrado que la RP no tiene relación con la encefalopatía hipóxica ni con el síndrome de distrés respiratorio⁶¹ y que es más persistente durante el SA¹⁴⁹. **Figura 37.**

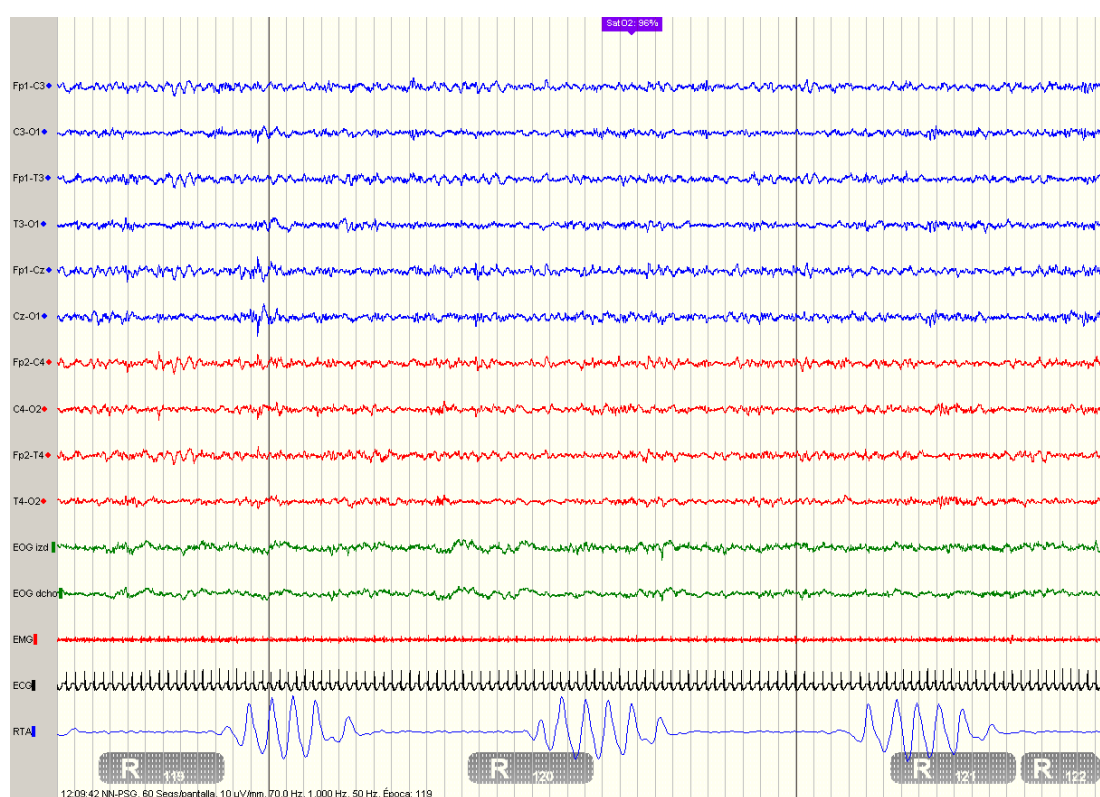


Figura 37. Respiración periódica en RNPT

El uso de sensores de flujo naso-oral permite el registro del flujo naso-oral y la identificación de las apneas obstructivas y apneas mixtas. Los sensores se colocan entre la nariz y el labio superior, fijados con esparadrapo. Existen sensores térmicos (thermistor), que detecta la diferencia de temperatura entre el aire inhalado y el aire espirado, y las cánulas de presión, que captan la diferencia de presión del aire. **Figura 38.**

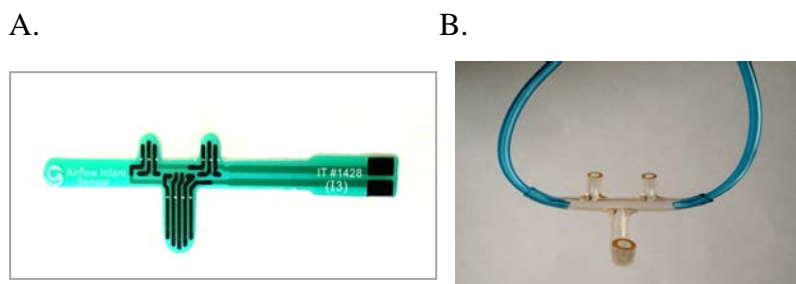


Figura 38. Sensores de registro del flujo naso-oral

A: Sensor térmico (Thermistor). B: Cánula de presión naso-oral

Se ha objetivado que, en los RNPT, existe una menor variabilidad cardiaca y respiratoria, probablemente relacionada con una inmadurez del sistema nervioso autónomo, simpático y, fundamentalmente, parasimpático²⁸⁹.

g. IDENTIFICACIÓN DE FASES DE SUEÑO Y EPISODIOS DE VIGILIA

Crowell y colaboradores han propuesto unos criterios de identificación de las fases de sueño en función de las características del trazado y del patrón EEG, el tono y la actividad muscular (EMG), los movimientos oculares (EOG), la frecuencia cardiaca y respiratoria y los movimientos corporales²⁵³. Estos criterios se resumen en la **tabla 8**.

Otros autores sugieren, además, unos criterios para identificar los episodios de adormecimiento, caracterizados por un patrón mixto, junto con movimientos oculares lentos, tono muscular intermitente y una respiración regular²¹⁵.

Además del ST y del SA, existe otro estadio de sueño denominado “*sueño indeterminado*”, caracterizando como tal a aquellas épocas de registro polisomnográfico que no pueden ser identificadas como “sueño tranquilo” ni como “sueño activo”. Aparece en general, al comienzo del episodio principal de sueño y durante la transición de SA a ST y representa un tipo de sueño muy inmaduro que desaparece con la edad.

Tabla 8. Criterios de Crowell para identificar fases de sueño y episodios de vigilia.

	ST	SA	SI	Vigilia
EEG	HVS	Mixto		
	TA	LVI		
	Mixto			
EOG	MOL	MOR	3 T + 2 A	OA
EMG	Hipotonía	Atonía	2 T + 3 A	Alerta, llanto, toma
Frecuencia cardiorrespiratoria	Regular	Irregular		
Movimientos corporales	No	Si		
	4 criterios o 3 criterios sin EMG			

EEG: Electroencefalograma; EOG: Electrooculograma; EMG: Electromiograma, HVS: Trazado hipervoltado lento, high voltage slow, TA: Trazado alternante, Mixto: Trazado mixto, LVI: Trazado hipovoltado irregular, low voltage irregular. OA: Ojos abiertos. T: Criterio de ST, A: Criterio de SA.

Prechtl señalaba que “los estados comportamentales son una constelación de variables fisiológicas y conductuales, que se repiten y permanecen estables en el tiempo, en un mismo niño y también en niños diferentes”⁴⁸. En el manual elaborado por Anders y colaboradores⁴⁸ también se insiste en la información ofrecida por las manifestaciones conductuales para diferenciar vigilia y sueño, por lo que recomiendan que estas manifestaciones queden reflejadas de forma continua durante la totalidad del estudio. La utilización de sistemas digitales permite el registro de imagen y sonido de forma simultánea y, en caso de utilización de sistemas analógicos, se debe anotar:

- Ojos: apertura y cierre, parpadeo, ojos semiabiertos, mirada fija, etc.
- Boca: chupeteo, masticación, movimientos rítmicos en mentón (se suele acompañar de un artefacto en el canal de registro EMG, como una actividad rítmica), etc.
- Expresiones faciales: tranquila, gesticulante, sollozos, etc.
- Movimientos corporales: presencia o ausencia, pueden ser lentos (progresivos, “estiramientos”) o rápidos (sacudidas), movimientos finos en extremidades, etc.
- Vocalizaciones: gemidos, grito, llanto, etc.
- Otros: bostezo, tos, estornudo, regurgitación, etc.
- Intervenciones de los cuidadores o personal sanitario.

De este modo, las características de los movimientos aportan una información muy valiosa para diferenciar las fases de sueño y los episodios de vigilia, diferenciada, incluso, como “vigilia con llanto”, “vigilia activa” y “vigilia tranquila”, como se refleja en la **tabla 9**. Se debe aconsejar a los padres o cuidadores dar la toma preferentemente durante la vigilia tranquila (VT), sin despertar al niño para comer..

Tabla 9: Características comportamentales y polisomnográficas durante la vigilia y las diferentes fases de sueño del neonato.

	ST	SA	Adormecimiento	VT	VA	V-LL
Movimientos corporales	A veces, sacudidas	Gruesos, finos en dedos, estereotipados	Vivos, lentos	Pocos	Lentos	Vigorosos
Movimientos oculares	NO (OC)	MOR	OA, OC Caída de párpados	OA	OA	OA, OC
Movimientos faciales	NO (a veces, chupeteo)	Sonríe, muecas, chupeteo	Algunos	Atento	Algunos	Muecas
EMG						
- EMG Fásico	↓	↑	↓	↑	↑	↑↑↑
- EMG Tónico	Medio	-	↓	↑	↑	↑↑↑
Respiración regular	SI	NO	NO	SI	NO	NO
Respuesta a estímulos	NO	Más que ST	SI (lento)	SI	SI (lento)	SI
EEG	HVS TA Mixto (raro)	LVI Mixto	LVI Mixto	LVI Mixto	LVI Mixto	Artefacto
Color	Palidez	Pálido, rubicundo				Rubicundo
Otros		Vocalización, gemidos				

EEG: Electroencefalograma; EOG: Electrooculograma; EMG: Electromiograma, HVS: Trazado hipervoltado lento, TA: Trazado alternante, Mixto: Trazado mixto, LVI: Trazado hipovoltado irregular. OC: Ojos cerrados; OA: Ojos abiertos. SA: Sueño activo, ST: Sueño tranquilo, VT: Vigilia tranquila, VA: Vigilia activa, V-LL: Vigilia con llanto. Extraído de referencia^{45,48}.

4.6. ONTOGENIA

La ontogenia (también llamada morfogénesis u ontogénesis) describe el desarrollo de un organismo a lo largo de diferentes etapas madurativas.

A partir de 32 semanas de edad gestacional podemos diferenciar episodios de sueño y de vigilia en neonatos gracias a su comportamiento¹² pero la identificación de patrones EEG característicos de ST y SA solo es posible a partir de las 34 semanas de edad gestacional aunque las características comportamentales pueden ser una herramienta de ayuda muy útil para diferenciar fase de sueño y vigilia. La expresión de toda la fenomenología de las fases de SA y ST es una consecuencia de la maduración cerebral y todas las características del SA (EEG con un patrón mixto de escaso voltaje, hipotonía o atonía muscular en región del mentón, MOR, actividad muscular fásica o “twitch”, respiración y frecuencia cardiaca irregulares) se pueden ver en neonatos a partir de las 40 semanas de edad gestacional.

a. ONTOGENIA DE LOS PATRONES Y GRAFOELEMENTOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

En neonatos nacidos a término el inicio de sueño se caracteriza habitualmente por un trazado típico de SA, que es la fase que ocupa la mayor parte del sueño hasta los 3 meses de edad²⁹⁰. Durante el SA existen típicamente 2 patrones EEG en recién nacidos a término: el patrón mixto, que ocupa la mayor parte del primer ciclo de sueño, y el patrón hipovoltado irregular. **Figura 18.**

En los primeros meses de vida, los patrones EEG se modifican progresivamente:

- a. El trazado se hace más continuo.
- b. El trazado alternante aparece por primera vez a las 36-37 semanas de edad gestacional y desaparece a las 44-46 semanas^{49, 291}.
- c. El patrón hipervoltado lento, que se manifiesta habitualmente durante el ST, aparece por primera vez a las 38-39 semanas de edad gestacional⁴⁹.
- d. La actividad theta en regiones temporales es muy precoz (desde las 24 semanas de edad gestacional) y transitoria (desaparece a las 34 semanas de edad gestacional).

- e. La actividad delta-beta (“delta-brush”) es un grafoelemento fisiológico en prematuros, ya se objetivan en niños de 26 semanas de edad gestacional como grafoelementos aislados y a partir de las 28 semanas de edad gestacional en forma de agrupamientos^{49, 216}.
- f. Las ondas agudas frontales, características del adormecimiento, se manifiestan por primera vez a las 35 semanas de edad gestacional (aunque se han registrado formas rudimentarias en niños de 34 semanas de edad gestacional) y desaparecen a las 49 semanas de edad gestacional. La actividad delta frontal es algo más tardía y aparece por primera vez a las 36 semanas⁴⁹.

Los “husos de sueño” (HS), también denominados “spindles”, aparecen habitualmente a las 3-9 semanas de edad cronológica, independientemente de la edad gestacional ²⁹⁰. Cuando se visualiza por primera vez un HS, podemos afirmar que se ha completado el proceso de transición hacia el sueño infantil²⁹² y es entonces cuando debe emplearse la terminología “sueño NREM” y “sueño REM” (en lugar de ST y SA, respectivamente) y hacer la distinción en estadios N1, N2, N3 y R según las recomendaciones de la AASM⁵⁰. Esta transición es más difícil de precisar en RNPT porque los HS pueden aparecer antes, el trazado alternante puede persistir menos tiempo que en RNT, los ciclos de sueño ST-SA son más prolongados, existe menos SA (que se manifiesta con menos MOR) y hay menos arousals y movimientos corporales^{118,129}. Otros autores opinan que el desarrollo de los patrones EEG ocurre de forma independiente a la edad gestacional en RNT sanos^{293,294}.

Para evaluar el grado de maduración neurológica, deben analizarse las características del trazado EEG en función de la edad gestacional, de forma que exista una correlación electro-clínica. Si existe algún tipo de discordancia y observamos un patrón EEG cuyas características corresponden a neonatos con menor edad gestacional que la del niño estudiado, con una diferencia igual o inferior a 2 semanas, se podrá afirmar que existe un trazado “inmaduro”⁴⁹. En muchos casos este hallazgo es transitorio y se debe evaluar la actividad eléctrica cerebral de forma seriada para confirmar si estas anomalías desaparecen en sucesivos estudios.

La evolución de las características del trazado EEG según la edad gestacional (EG) del niño es la siguiente⁴⁹:

EG inferior a 28 semanas de EG: El comportamiento del niño solo permite diferenciar una alternancia de periodos de actividad y reposo.

- *Actividad de fondo:* Trazado discontinuo muy lábil, con breves períodos de continuidad.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Ondas delta lentas (de menos de 1.5 Hz) difásicas e hipervoltadas, ocasionalmente de más de 300 μ V. Aisladas en regiones temporales (con predominio hemisférico derecho), occipitales y centrales (asociadas a una actividad rápida, a modo de grafoelementos delta-beta inmaduros). Además pueden observarse algunas secuencias de actividad alfa o theta en regiones occipitales de ambos hemisferios (en ocasiones asimétrica y asíncrona) o como brotes difusos, habitualmente durante menos de 5 segundos²⁹⁵.
 - Ondas theta de amplitud elevada (aproximadamente 200 μ V), en ocasiones de morfología escarpada.
- *Organización espacio-temporal:* Asíncronía, con ondas lentas difusas
- *Reactividad EEG ante estímulos:* Ausente en el trazado EEG.

EG de 28 a 29 semanas: Se puede diferenciar SA, ST y vigilia activa (VA).

- *Actividad de fondo:*
 - Trazado discontinuo muy lábil, con breves períodos de continuidad
 - Trazado discontinuo, lábil, con periodos de “aplanamiento” relativo de hasta 40 segundos de duración.
 - Periodos de continuidad más prolongados y más numerosos que en niños más inmaduros.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Ondas delta lentas difásicas de menos de 1 Hz y de elevada amplitud (más de 300 μ V), menos difusas y se manifiestan en secuencias, sobre todo en regiones occipitales.
 - Mayor actividad theta, organizada en brotes o con un predominio regional.
 - Grafoelementos delta-beta. **Figura 20.**

EG de 30 a 31 semanas: Se puede diferenciar SA, ST y VA.

- *Actividad de fondo:*
 - VA: artefactos.
 - SA: trazado continuo o semidiscontinuo.
 - ST: trazado discontinuo, con brotes de más de 3 segundos de duración, interrumpidos por periodos de “aplanamiento” relativo del trazado de hasta 20 segundos. A partir de esta edad, existe concordancia electroclínica.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Grafoelementos “delta-beta”.
 - Actividad theta a 4-6 Hz y de más de 25 μ V de amplitud.
- *Organización espacio-temporal:*
 - Ondas lentas predominantes en regiones posteriores, síncronas y mas frecuentes en SA.
 - Grafoelementos delta-beta difusos.
 - Actividad theta temporal más persistente en ST.
- *Reactividad EEG ante estímulos:*
 - En SA: Disminución de la amplitud del trazado y comportamientos que asemejan, en ocasiones, a la vigilia.
 - En ST: actividad lenta continua.

EG de 32 a 34 semanas: Se puede diferenciar SA, ST y VA (menos evidente, vigilia tranquila o VT)

- *Actividad de fondo:*
 - VA: Actividad continua con frecuentes artefactos.
 - VT : Trazado continuo.
 - SA: Trazado continuo similar a la VT (aunque el EMG, EOG y el comportamiento permiten diferenciarlos).
 - ST: Trazado discontinuo, con brotes de mayor duración que en niños más inmaduros y menor duración del intervalo (menos de 10 segundos a las 34 semanas de EG).
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Grafoelementos delta-beta de menor amplitud.
 - A las 34 semanas desaparecen los brotes de ondas theta.

- Ondas agudas multifocales, predominantes en regiones temporales y centrales²¹⁶.
- Potenciales agudos rudimentarios en regiones frontales (“preencoches frontales”).
- *Organización espacio-temporal:* Grafoelementos delta-beta en regiones temporo-occipitales y, con la maduración, aparecen en regiones más posteriores.
- *Reactividad EEG ante estímulos:*
 - En SA: menor amplitud del trazado.
 - En ST: puede aparecer una actividad lenta de mayor voltaje.

EG de 35 a 36 semanas:

- *Actividad de fondo:*
 - VA: actividad continua.
 - SA tipo 1, SA1(episodio de SA que aparece antes del ST): con una actividad continua y de voltaje medio.
 - SA tipo 2, SA2 (episodio de SA que aparece después de un episodio de ST): con una actividad continua, más rápida y menos voltaje.
 - ST: actividad discontinua o semidiscontinua. Los periodos de aplanamiento no superan los 10 segundos de duración.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Grafoelementos delta-beta durante el SA y ST (más frecuentes en SA1).
 - Ritmos theta más abundantes en SA2.
 - Actividad delta frontal en regiones anteriores durante el SA1.
 - Ondas agudas frontales durante el SA y ST (en el que aparecen de forma aislada y son un patrón madurativo).
- *Organización espacio-temporal:*
 - SA: Ondas delta sincronas, dominantes en regiones occipitales.
 - ST: No existe un predominio regional.
- *Reactividad EEG ante estímulos:*
 - En SA: reducción de la amplitud del trazado.
 - En ST: ondas lentas hipervoltadas y continuas.

EG de 37 a 38 semanas: Se puede diferenciar SA (SA1 y SA2), ST, VT y VA.

- *Actividad de fondo:*
 - VA: actividad continua.
 - SA1: actividad continua, de mayor voltaje que SA2.
 - SA2: actividad continua, de voltaje reducido.
 - ST: actividad semidiscontinua, a veces alternante.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Grafoelementos delta-beta durante el SA y ST (de mayor voltaje en ST).
 - Ritmos theta más abundantes en SA2.
 - Actividad delta frontal en regiones anteriores durante el SA1.
 - Ondas agudas frontales durante el SA1 y ST (al comienzo).
 - Actividad theta abundante en SA2.
- *Organización espacio-temporal:*
 - Grafoelementos delta-beta dominantes en regiones posteriores en SA y ST.
 - Ondas theta en regiones centrales.
 - Sincronía interhemisférica.
- *Reactividad EEG ante estímulos:*
 - En SA: menor amplitud global.
 - En ST: actividad delta hipervoltada continua, sin incremento de la duración del intervalo entre brotes.

EG de 39 a 41 semanas: Se puede diferenciar SA (SA1 y SA2), ST, VT y VA.

- *Actividad de fondo:*
 - VA: actividad continua.
 - SA1: actividad continua de voltaje intermedio, aparece antes del ST.
 - SA2: actividad continua, de voltaje más reducido.
 - ST: trazado alternante o lento continuo.
- *Grafoelementos ligados a la edad:*
 - Grafoelementos delta-beta durante el ST.
 - Brotes de actividad alfa y theta en regiones centrales, durante el ST.
 - Actividad delta frontal en regiones anteriores durante el SA1.
 - Ondas agudas frontales durante el SA1 y al comienzo del ST.

- Ondas agudas de expresión focal en la región temporal y, con menor persistencia, en región central²¹⁶.
 - Actividad theta abundante en SA2.
- *Organización espacio-temporal:*
- Diferenciación topográfica.
 - Simetría.
 - Sincronía.
 - Trazado lento continuo.
 - Trazado alternante durante el ST.
- *Reactividad EEG ante estímulos:* Atenuación de la actividad de fondo.

Evolución de las características del inicio del sueño

Aserinsky y Kleitman describieron por primera vez los movimientos oculares lentos (MOL) como primer indicador del adormecimiento. Son movimientos binoculares laterales y simétricos que aparecen a una frecuencia de 1 a 5 por minuto de sueño que, en adultos jóvenes, se observan incluso antes de la pérdida total de ritmo alfa, que es el primer signo de adormecimiento³¹.

En neonatos se ha observado que el adormecimiento se acompaña a menudo por un cierre parcial de parpados²⁹⁶ y los niños parece que están, a menudo, “con los ojos abiertos” mientras duermen. Cuando se realiza un registro polisomnográfico en neonatos, se observa que el sueño se inicia habitualmente en SA y menos frecuentemente en ST²¹⁵, aunque, a las 10-12 semanas de vida y en el comienzo del episodio de sueño, ya se observan transiciones con ST, que se caracteriza habitualmente por un trazado hipervoltado lento²⁹⁶.

Desarrollo y características de los husos de sueño

El comité pediátrico de la AASM⁵⁰ establece que los criterios de Anders se deben aplicar en neonatos de menos de 46 semanas EPC salvo que se hayan visualizado husos de sueño en el trazado.

Un huso de sueño (HS) es un grafoelemento caracterizado por una actividad rítmica organizada en brotes de al menos 0.5 segundos de duración, con una morfología

“crescendo-decrescendo”, mayor amplitud en regiones centrales y con una frecuencia que oscila entre 11 y 16 Hz (habitualmente 12-14 Hz).

Los husos de sueño (en inglés, “spindles”) fueron descritos por primera vez por Berger en 1933²⁷ pero fue Loomis el primero en utilizar esta terminología en 1935, designando como HS a una “actividad rítmica que se manifiesta durante el sueño NREM a una frecuencia de 14-15 Hz, con una amplitud media y que adopta una morfología “crescendo-decrescendo” en secuencias de menos de 1.5 segundos de duración²⁹. Rechtschaffen y Kales³⁵ definen los HS como una “actividad rítmica a 12-14 Hz”. Según el glosario de la IFCNS se trata de una “actividad rítmica a 11-15 Hz, habitualmente 12-14 Hz, que se expresa de forma difusa y con mayor amplitud en regiones centrales aunque la amplitud en el adulto no sueña supera los 50 μV ”²⁹⁷.

Figura 39.

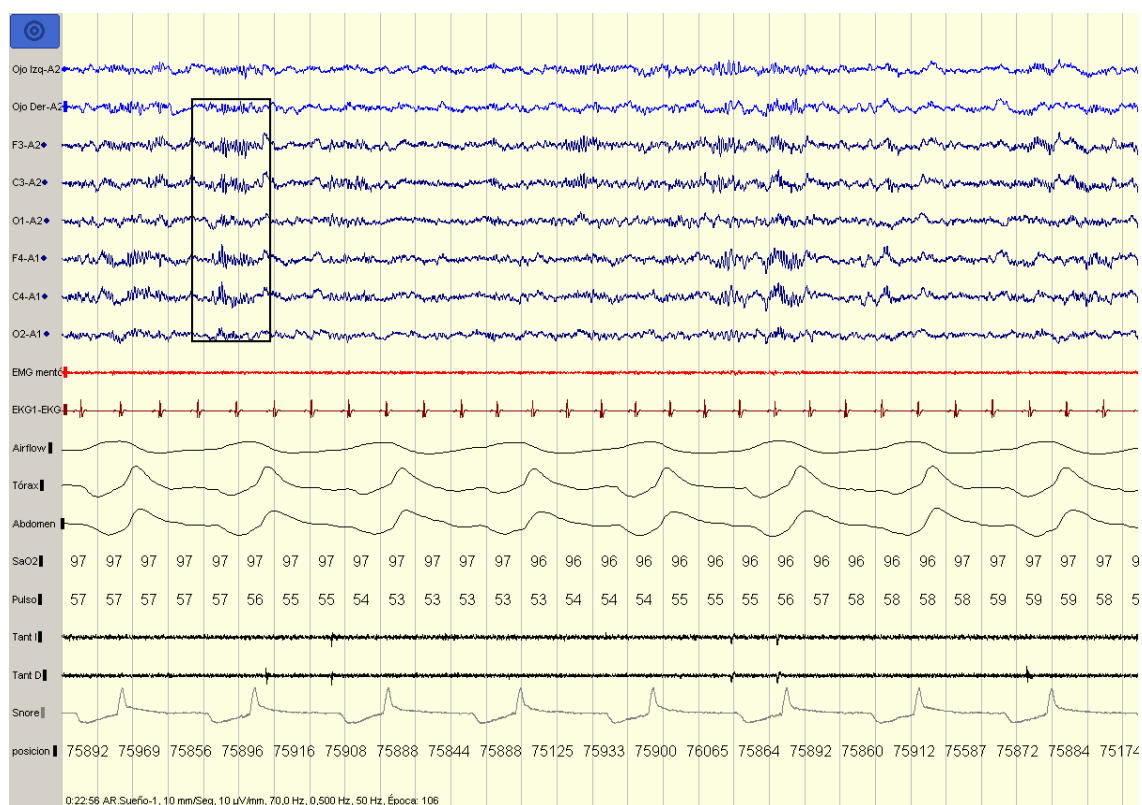


Figura 39. Husos de sueño

Algunos estudios, incluso con magneto-EEG, han descrito HS rudimentarios en regiones centrales en RNT y RNPT de 30-33 semanas de edad gestacional²⁹⁰, bien configurados incluso a los 2 meses de vida extrauterina⁷². Hasta las 44 semanas de edad

postconcepcional, los HS rudimentarios tienen escaso voltaje y son escasos pero a partir de la semana 46 incrementan su voltaje y son más persistentes en el sueño NREM²⁹⁸. Hugues y colaboradores analizaron la duración y otras características de los HS en neonatos desde el nacimiento hasta las 50 semanas de edad postconcepcional, observando que la duración de estos grafoelementos disminuye con la edad²⁹⁹.

También se ha estudiado la topografía de los HS, aunque habitualmente los estudios polisomnográficos incluyen pocos canales de registro EEG. El glosario de la IFCNS²⁹⁷ recuerda que los HS se manifiestan de forma bilateral y difusa en ambos hemisferios, con mayor amplitud en regiones centrales, sobre todo en la línea media^{297,298}. La AASM⁵⁰ recomienda identificar una época como “sueño NREM” (y no como ST) si aparecen HS durante la misma y aconseja que, en niños menores de 1 año de edad, se debería registrar la actividad eléctrica cerebral en ambas regiones centrales (C3, C4) porque la mitad de los HS son asíncronos en menores de 6 meses de edad.

La presencia de HS es una variable que determina el grado de maduración cerebral y, en general, su ausencia no debe considerarse patológica en menores de 2 meses de edad de vida^{298,300}. Sin embargo, cuando no se registran HS en RNT de más de 8 semanas de vida, hay que plantearse que pueda existir un retraso madurativo, si la duración del sueño ha sido suficiente, o que exista una afectación hemisférica si este hallazgo solo se observa en ese lado²⁰⁶. De este modo, las características EEG del sueño pueden ser marcadores útiles para evaluar el desarrollo e integridad del sistema nervioso central en etapas precoces de la vida²⁰⁷.

b. ONTOGENIA DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS DURANTE EL SUEÑO ACTIVO

Los movimientos oculares rápidos o MOR representan una de las principales características del SA, que es la etapa de sueño más importante en el neonato en términos cuantitativos (puede constituir el 50-60% del sueño) y cualitativos (ejerce un papel fundamental en los procesos de aprendizaje).

Los MOR aparecen en el sueño REM en todos los mamíferos, incluso si no son capaces de ver correctamente (feto, neonato, invidentes)^{301,302}. En los fetos humanos, los MOR

aislados aparecen a las 23 semanas de gestación³⁰¹ pero hasta la semana 32 de la misma no se observan agrupamientos de MOR, con una persistencia de 1-6 por minuto de SA³⁰³.

Para comprender mejor el SA y su aparición durante el sueño, como reflejo del ritmo ultradiano, es necesario realizar la identificación y cuantificación de los MOR. Los movimientos oculares son continuos hasta las 31 semanas de edad gestacional pero, a partir de esta edad, se manifiestan en forma de brotes^{30,265,304,305} que suelen agrupar 5 o más MOR²⁵⁷ o que tienen una duración mínima aproximada de 8 segundos, superior al final de la noche^{254, 259}. Este patrón en brotes de MOR es más evidente a las 33-38 semanas de EPC²⁶³, disminuyendo progresivamente en todos los casos y se ha relacionado con un retraso del neurodesarrollo cuando este patrón persiste más allá de los 6 meses de edad posnatal²⁷⁰.

c. ONTOGENIA DE LOS EVENTOS DE ORIGEN MUSCULAR EN SUEÑO ACTIVO

En el sueño REM y durante el SA existe una atonía muscular de los músculos de la región del mentón durante el 80% del mismo²⁷³ y esta característica típica de esta fase de sueño, también está presente en un 15-20% del ST y del sueño NREM^{13, 306}.

La atonía muscular habitual en SA está provocada por la inhibición de las motoneuronas medulares mediada por GABA y glicina^{106,107,108,109} y no existe en los neonatos. De hecho, los niños de menos de 3 meses de edad se mueven más durante el sueño, pero estos movimientos no provocan despertares³⁰⁷.

La actividad muscular fásica (“twitch”), que también es característica del sueño REM, aparece en etapas muy precoces del neurodesarrollo de los vertebrados y no es consecuencia de una activación de las vías descendentes sino que está generada por circuitos locales en la médula espinal¹¹⁰.

d. ONTOGENIA DE LAS MANIFESTACIONES COMPORTAMENTALES

Antes de las 28 semanas de edad gestacional (EG) el comportamiento del niño no permite la identificación de episodios de vigilia y sueño y únicamente podemos objetivar una alternancia de periodos de actividad y reposo, permaneciendo con los ojos cerrados en todo momento. A partir de las 31-32 semanas de EG, el SA y el ST pueden diferenciarse fácilmente gracias a la conducta del niño⁴², con pequeñas y breves sacudidas musculares (“twitch”) y movimientos oculares rápidos que aparecen durante el SA, mientras que el ST se acompaña de una actividad motora más discreta, con excepción de los movimientos rítmicos en mentón y alguna mioclonía generalizada. A las 32 semanas de EG ya es posible diferenciar SA y ST desde el punto de vista EEG⁴⁹, con una correlación electro-comportamental perfecta desde la semana 36 de EG. A partir de las 40 semanas de EG, el niño tiene una actividad muscular muy heterogénea, con chupeteo, actividad muscular fásica (“twitch”), pequeños temblores distales, sonrisas e, incluso, movimientos atetoides. A esa edad, el ST se caracteriza por ausencia de movimientos oculares rápidos, una respiración regular y un tono muscular más activo que durante el SA²⁵³.

Durante el ST, el umbral a estímulos sensoriales es muy alto y solo estímulos muy intensos son capaces de despertar al niño. En la vigilia tranquila (VT) los niños están muy atentos a su entorno, focalizando la atención a diferentes estímulos (voz, imagen, rostro) mientras que durante la vigilia activa (VA) se mueven más y, aunque los ojos de los niños están abiertos, su cara y su mirada no son tan vivas como en vigilia tranquila.

En general los niños prematuros presentan más movimientos en forma de sacudidas y movimientos corporales completos a diferencia de los nacidos a término, que manifiestan movimientos más lentos y de escasa amplitud²¹⁶.

Además del SA y del ST, existe otro estadio de sueño denominado “sueño indeterminado” (SI), caracterizando como tal a aquellas épocas de registro polisomnográfico que no pueden ser identificadas como “sueño tranquilo” ni como “sueño activo”. Aparece en general, al comienzo del episodio principal de sueño y durante la transición de SA a ST y representa un tipo de sueño muy inmaduro que

desaparece con la edad. Todas las características de las fases de sueño y etapas de vigilia se reflejan en la **tabla 10**.

Tabla 10: Características comportamentales y polisomnográficas durante la vigilia y las diferentes fases de sueño del neonato⁴⁵

	ST	SA	Adormecimiento	VT	VA	VIGILIA-LLANTO
EEG	HVS, TA Mixto (raro)	LVI Mixto	LVI Mixto	LVI Mixto	LVI Mixto	Artefacto
Movimientos oculares (EOG)	NO, MOL	MOR	OA, OC Caída de párpados	OA	OA	OA, OC
EMG Fásico	↓	↑	↓	↑	↑	↑↑↑
EMG Tónico	Medio	-	↓	↑	↑	↑↑↑
Respiración regular	SI	NO	NO	SI	NO	NO
Movimientos corporales	Sacudidas	Gruesos axiales, finos distales Estereotipados	Variables	Escasos	Lentos	Abundantes
Movimientos faciales	NO (a veces, chupeteo)	Sonríe, llora, muecas, chupeteo, gemidos	Algunos	Atento	Algunos	Muecas
Color	Palidez	Palidez, rubicundez				Rubicundez
Respuesta a estímulos	NO	SI (más que en ST)	SI (lento)	SI	SI (lento)	SI

EMG: ↓ = pocas activaciones musculares breves, ↑ = algunas activaciones musculares breves, ↑↑↑: abundantes activaciones musculares breves. EEG: Electroencefalograma, EOG: Electrooculograma, EMG: Electromiograma, HVS: Trazado hipervoltado lento, TA: Trazado alternante, Mixto: Trazado mixto, LVI: Trazado hipovoltado irregular. OC: Ojos cerrados, OA: Ojos abiertos. ST: Sueño tranquilo, SA: Sueño activo. Extraído de referencia⁴⁵.

5. PROPÓSITO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

El propósito del estudio ha sido analizar las características del sueño en una población de neonatos sanos para determinar si existen anomalías subclínicas que puedan predecir un riesgo de afectación neurológica o, incluso, de fallecimiento.

Los objetivos principales de este estudio han sido los siguientes:

1. Analizar la arquitectura y la microestructura del sueño, eventos relacionados con el mismo y patrones fisiológicos en dos poblaciones de neonatos, neonatos nacidos a término y prematuros.
2. Evaluar la arquitectura y la microestructura del sueño, eventos relacionados con el mismo y patrones fisiológicos en recién nacidos en función de su maduración prenatal y según la maduración posnatal (determinadas por la edad evaluada por gestacional y la edad cronológica, respectivamente).
3. Examinar si la existencia de patrones atípicos en la actividad eléctrica cerebral, el tono muscular, los movimientos oculares, características conductuales o en la función cardiorrespiratoria representan hallazgos que sugieren patología subyacente.

Los objetivos secundarios han sido los siguientes:

1. Identificar las variables biológicas que pueden predecir el estado de la maduración cerebral en recién nacidos sanos.
2. Determinar si existe alguna anomalía de los mecanismos reguladores del ciclo vigilia-sueño y de la capacidad de generación de arousals o microdespertares en función de la maduración cerebral, como signo de vulnerabilidad ante posibles episodios aparentemente letales o cuadros de muerte súbita.
3. Analizar el impacto que pueden tener sobre el sueño algunos factores de riesgo que se han postulado como posibles causas de episodios aparentemente letales o el síndrome de la muerte súbita.
4. Examinar las características de los movimientos oculares rápidos y de la atonía muscular en la región del mentón durante el sueño activo como posibles marcadores de maduración neurológica.

6. MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

El estudio se ha diseñado y presentado previamente al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de este centro para solicitar su aprobación. Se han seleccionado 93 neonatos, 51 niños y 42 niñas, sanos o con bajo o muy bajo riesgo y de más de 33 semanas de edad gestacional, se ha informado a los padres o tutores los objetivos del estudio y de su metodología, insistiendo en los posibles beneficios para el niño. En 77 casos se ha aceptado inicialmente la participación en el estudio y se ha firmado un consentimiento informado aunque finalmente 8 familias han rechazado realizar el polisomnograma y/o no han acudido al hospital. De los 69 niños evaluados, 7 de ellos han sido excluidos del estudio por imposibilidad de analizar todos los datos relevantes del trazado polisomnográfico (6 casos) o por ausencia de un episodio de sueño estable, con llanto persistente (1 caso).

Los niños han sido clasificados en 2 grupos en función de su edad gestacional (EG): prematuros sanos o de bajo o muy bajo riesgo y de 33 a 36 semanas y 6 días de EG (n = 32) y RNT de 37 o más semanas de EG (n = 30). Se han descartado los grandes prematuros (26-33 semanas de EG) por el elevado riesgo neurológico presente en estos niños.

Se han incluido en el estudio a aquellos neonatos que hayan cumplido los siguientes criterios:

- a) Consentimiento informado firmado por unos de los padres o tutores, aceptando la inclusión en el estudio. **Anexo 1.**
- b) Recién nacidos, varones o hembras, de más de 33 semanas de edad gestacional ingresados en el Servicio de Neonatología de nuestro hospital o nacidos en este centro.
- c) Ausencia de malformaciones cerebrales o aberraciones cromosómicas
- d) Ausencia de anomalías cerebrales neonatales severas (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular)

- e) Evaluación motriz y sensorial normal

Se han excluido del estudio a aquellos niños que hayan cumplido alguno de los siguientes criterios:

- f) Negativa de los padres del niño a participar en el estudio.
- g) Patología neurológica grave, evidenciada mediante ultrasonografía u otra técnica de neuroimagen, situación de coma u otras patologías en la valoración individual de cada paciente.
- h) Temperatura corporal inferior a 35 ° C.
- i) Fallecimiento del paciente.
- j) Imposibilidad de analizar el trazado polisomnográfico.

Los padres o tutores del recién nacido han tenido conocimiento de los detalles y procedimientos del estudio y autorizar el posible uso de la información obtenida a partir del análisis de los datos extraídos de él. **Anexo 2.** El protocolo de inclusión de pacientes en el estudio se refleja en la **Figura 40.**

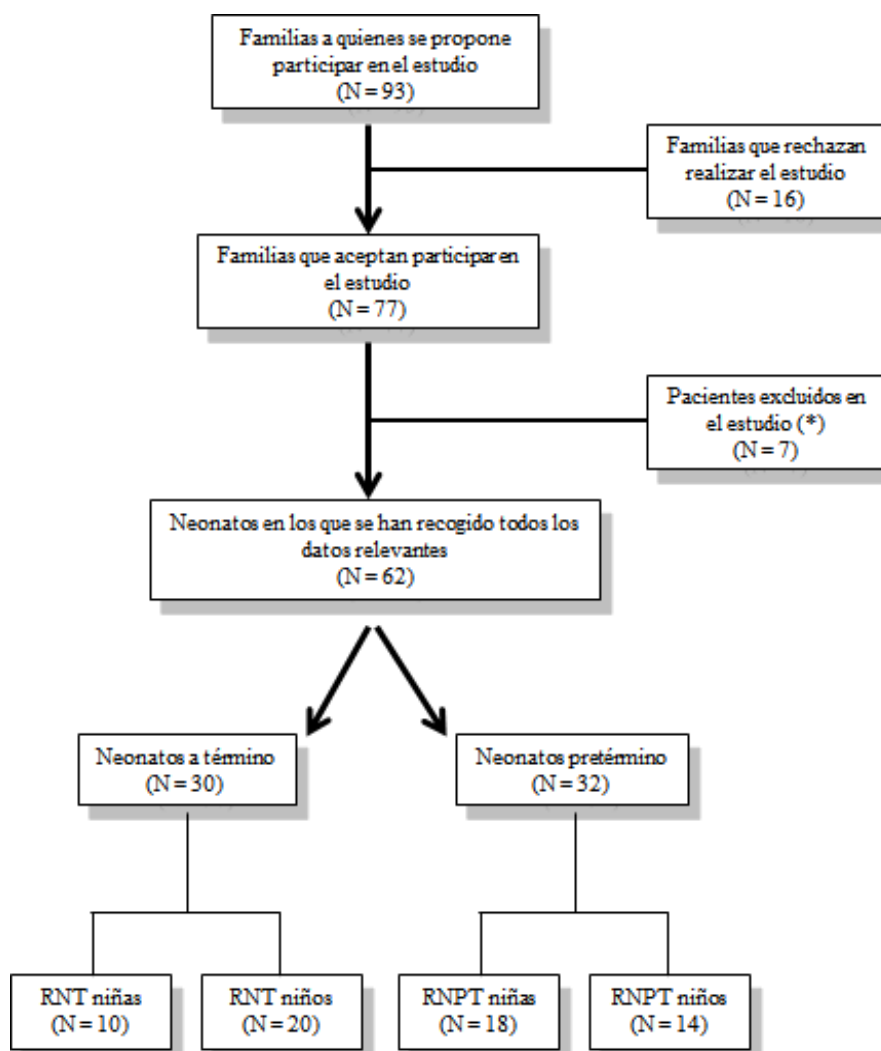


Figura 40. Entrada de participantes en el estudio.

(*) No ha sido posible analizar todos los parámetros relevantes en el estudio polisomnográfico.
 N: Número, RNT: Recién nacido a término, RNPT: Recién nacido pretérmino.

6.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Una vez seleccionados los pacientes, se ha valorado su maduración cerebral analizando diferentes parámetros o variables obtenidos a partir de la historia médica, exploración física y de registros polisomnográficos durante los estados de vigilia y sueño, realizados siempre en las primeras 8 semanas de vida y habitualmente en los primeros 28 días de vida extrauterina, salvo en 4 niños. En tres de ellos, los neonatos (2 niñas y un niño) habían nacido a término y las familias no pudieron acudir al hospital durante las primeras 4 semanas de vida. El cuarto caso es una niña prematura, cuyo nacimiento tuvo lugar en otra comunidad autónoma (Castilla - La Mancha) y fue trasladada a nuestro

hospital días más tarde por enterocolitis necrotizante de la hermana gemela, fallecida días después.

La polisomnografía se ha realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica y en el Servicio de Neonatología de este hospital. Los recién nacidos a término han sido citados después de que la madre recibiera el alta médica y el estudio se ha realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica mientras que, en el caso de los prematuros, los registros se han practicado en el Servicio de Neonatología, donde estaban los niños ingresados, siguiendo un protocolo clínico indicado para los niños prematuros, que ha exigido el ingreso en incubadora en 26 de los casos.

En el Servicio de Neurofisiología Clínica, los niños y uno de sus padres (habitualmente la madre) han sido recibidos por la auxiliar de enfermería y se les ha conducido a la sala donde se ha realizado la exploración. Simultáneamente se ha recordado a los padres sobre los procedimientos a realizar, información que se ha incluido previamente en el documento informativo (**Anexo2**). La enfermera responsable del estudio ha completado los datos de filiación, ha valorado el estado del paciente, anotando tratamientos e incidencias relevantes. A continuación ha colocado los electrodos y sensores necesarios para la realización del registro, con la colaboración de la auxiliar de enfermería en todos los casos, tras limpieza cuidadosa de la piel con una gasa empapada en alcohol. El niño ha permanecido acostado en los brazos de la madre o del padre, en decúbito supino, durmiendo de forma espontánea tras la toma. Se ha informado puntualmente al médico responsable del estudio (Dra. Milagros Merino Andreu) sobre cualquier incidencia surgida durante el registro. Una vez finalizado, la enfermera y la auxiliar de enfermería han retirado los electrodos y sensores que se hayan utilizado para registrar los diferentes parámetros, procediendo a su limpieza posterior (salvo con los electrodos desechables).

En los prematuros, el estudio se ha realizado en el Servicio de Neonatología, mientras los niños han permanecido ingresados, descansando en su cuna o en incubadora (en 26 casos) y pudiendo estar acompañados por uno de los padres.

Como en los recién nacidos a término, la enfermera responsable del estudio también se ha encargado de completar los datos de filiación, valorando el estado del paciente y anotando tratamientos e incidencias relevantes. A continuación han colocado los

electrodos y sensores necesarios para la realización del registro en estos niños, tras limpieza cuidadosa de la piel con una gasa empapada en alcohol, con la colaboración del médico responsable del estudio (Dra. Milagros Merino Andreu), quien ha estado presente hasta la finalización del mismo. Durante la prueba, los niños han permanecido en la cuna o incubadora, acostados en decúbito supino o decúbito prono, según indicaciones del médico responsable (Servicio de Neonatología). Una vez finalizado, la enfermera ha retirado los electrodos y sensores que se hayan utilizado para registrar los diferentes parámetros.

Antes de la prueba los padres han sido informados sobre los procedimientos a realizar (información adjunta en el consentimiento informado; **Anexos 1 y 2**) y se les ha explicado que su colaboración es muy importante.

El procedimiento de la polisomnografía en neonatos ha sido aprobado en el contexto del procedimiento de certificación de calidad ISO 9000: 2008 que el Servicio de Neurofisiología Clínica ha seguido desde el año 2007 y en el que se encuentra inmerso actualmente.

En todos los casos se han aplicado y registrado las normas dadas por el Servicio de Neonatología y las recomendaciones derivadas del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), la Comisión de Investigación y el Servicio de Medicina Preventiva. Siempre se ha cumplido de manera escrupulosa con las obligaciones que le afecten, contenidas en el manual de seguridad para la protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal LOPD, basada en el artículo 18.4 de la Constitución Española de 1978, y Real Decreto 994/1999 del Reglamento de Medidas de Seguridad).

6.3. CONDICIONES DE LOS REGISTROS POLISOMNOGRÁFICOS

Los estudios se han realizado entre las 09 horas y las 15 horas en 44 de los casos (todos los recién nacidos a término y 14 prematuros) y entre las 15 horas y las 19 horas en 18 niños, todos ellos prematuros. Los 7 niños excluidos del estudio por imposibilidad de analizar todos los parámetros polisomnográficos (PSG) relevantes han sido nacidos a término y los registros se han realizado entre las 09 horas y las 15 horas. El estudio PSG

siempre se ha realizado entre dos tomas y tras limpieza del niño para asegurar su confort y favorecer el sueño espontáneo (no inducido farmacológicamente).

A los niños a quienes se ha monitorizado antes de las 15 horas, se les han colocado los electrodos y, a continuación, han sido alimentados, iniciándose el estudio después de esta toma. El grupo de niños estudiados a partir de esa hora, han sido alimentados y, a continuación, se les ha colocado los electrodos.

En todos los casos se ha proporcionado al niño un ambiente confortable, seguro y silencioso para que la exploración se llevase a cabo en las mejores condiciones, con una temperatura ambiental que ha oscilado entre 24 y 26 ° C. Se ha anotado la postura adoptada durante el estudio (decúbito supino, decúbito prono) y otras manifestaciones clínicas relevantes (llanto, apertura y cierre de párpados, muecas, etc.).

La decisión de realizar estudios polisomnográficos diurnos ha estado basada en las recomendaciones de Anders⁴⁵ y AASM⁵⁰, las necesidades fisiológicas del niño (con despertares cada 2-4 horas para recibir el alimento) y los resultados de algunos estudios que, habiendo comparado en varios neonatos las características del sueño durante siestas diurnas y episodios nocturnos, se han encontrado resultados muy similares en la arquitectura del sueño⁶⁰. Aunque la situación clínica o las exigencias de las tomas durante el día han podido conducir en algún caso a modificar la duración del registro, en todos los casos esta duración ha sido de más de 50 minutos y siempre ha incluido, al menos, 1 ciclo completo de sueño SA-ST, siguiendo las recomendaciones internacionales en esta población⁴⁵.

El PSG se ha registrado en un sistema digital (Marca NicoletOne modelo M-40), con software de polisomnografía, con una relación de rechazo de modo común de más de 120 decibelios, una frecuencia de muestreo de 2.048 Hz y una resolución digital de más de 22 bits por muestra, visualizándose el trazado en una pantalla de plasma. Se han incluido al menos 8 canales de registro EEG, con derivaciones bipolares (longitudinales y transversales) y referenciales en algunos casos, dos canales de registro EOG, una derivación EMG (en músculos de la región del mentón), un canal para ECG, un canal para los movimientos respiratorios (registrados mediante una banda elástica colocada a nivel tóraco-abdominal) y, de forma síncrona, la saturación de oxígeno, registrada mediante pulsioximetría transcutánea colocada en uno de los pies del niño. No se ha

monitorizado el flujo respiratorio naso-oral por intolerancia al sensor y mala calidad de la señal durante la mayor parte del estudio, que no ha permitido su interpretación^{45, 51, 50}.

Figura 41.



Figura 41. Equipo de registro y caja de electrodos

6.4. ASPECTOS TÉCNICOS DE LOS REGISTROS POLSOMNOGRÁFICOS

Los registros se han iniciado una vez colocados los electrodos y el resto de los sensores, con una impedancia inferior a 5 k Ω . Si en el transcurso del estudio se ha objetivado una impedancia superior a 10 k Ω , la enfermera ha evaluado el estado del electrodo y ha corregido los posibles fallos; en caso contrario, con impedancias inferiores a 10 k Ω , no se han realizado cambios para evitar despertar al niño.

La identificación de fases de sueño y episodios de vigilia se ha realizado analizando el trazado por épocas de 20 segundos, considerando que una época es la duración de registro visualizada en la pantalla.

Los electrodos utilizados para el registro de la actividad EEG, EOG, EMG y ECG son adhesivos, desechables (de uso único) y contienen cloruro de plata y pasta

conductora (marca Ambu® Blue Sensor N). Estos electrodos se han conectado a la caja de electrodos mediante un cable con 2 terminales: uno con una pinza de cocodrilo de acero inoxidable y el otro, con una conexión que se introduce en la caja de electrodos. Los electrodos colocados sobre el cuero cabelludo se han fijado con una malla elástica de sujeción. **Figura 42.**

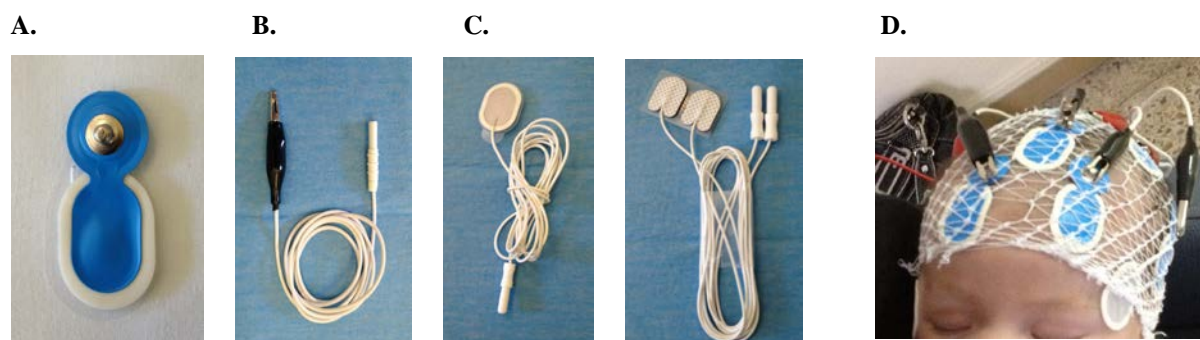


Figura 42. Electrodos adhesivos (A), terminal con pinza de cocodrilo (B), terminal conectado a la caja de electrodos (C) y malla de sujeción (D).

a. ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

Los electrodos empleados se han colocado según el sistema 10-20 modificado para neonatos, en las posiciones Fp (correspondiente al área frontopolar), C (correspondiente al área central), T (correspondiente al área temporal) y O (correspondiente al área occipital) de ambos hemisferios, según las recomendaciones específicas para neonatos⁴⁵, para identificación de las fases de sueño y episodios de vigilia. El montaje empleado ha sido el siguiente: Fp1-C3, C3-O1, Fp1-T3, T3-O1, Fp1-Cz, Cz-O1, Fp2-C4, C4-O2, Fp2-T4, T4-O2 y T3-C3, Fp2-Cz, Cz-O2 o Fp1-C3, C3-O1, Fp1-T3, T3-O1, Fp2-C4, C4-O2, Fp2-T4, T4-O2 y T3-C3, C3-Cz, Cz-C4, C4-T4. El electrodo de tierra se ha colocado entre Oz y Pz. Se ha empleado una sensibilidad de 7 a 10 μV por milímetro, con una banda de paso de 0.5 (muy ocasionalmente 0.3) a 70 Hz. **Figura 5.**

b. ELECTROOCULOGRAMA

Se han colocado 2 electrodos, uno de ellos 0.5 cm. por encima y lateral al canto externo de un ojo y, el otro, 0.5 por debajo y lateral al canto externo del ojo contralateral⁴⁵. Se

han monitorizado los movimientos oculares en 2 derivaciones: ojo izquierdo-mastoides derecha y ojo derecho-mastoides derecha. **Figura 6.**

Se ha empleado una sensibilidad de 5-7 μV por milímetro y una banda de paso de 0.5-0.3 a 70 Hz. En algún caso se han analizado los movimientos oculares con un filtro de alta frecuencia de 35 Hz^{36,50}.

c. ELECTROMIOGRAMA EN MÚSCULOS DE LA REGIÓN DEL MENTÓN

Se han colocado los electrodos en la región del mentón, uno a cada lado y a una distancia de 1-2 centímetros de la línea media, en una única derivación⁴⁵.

Se ha empleado una sensibilidad de 3 μV por milímetro, con una banda de paso de 5 a 100 Hz^{36,50}. **Figura 7.**

d. ELECTROCARDIOGRAMA

El registro del ritmo cardiaco se ha realizado colocando los 2 electrodos en el hemotórax derecho y región inframamaria izquierda, respectivamente, mediante una única derivación, con una sensibilidad variable y banda de paso de 1-70 Hz^{36,50}. **Figura 8.**

e. ESFUERZO RESPIRATORIO TÓRACO-ABDOMINAL

La monitorización de los movimientos torácicos y abdominales se ha realizado mediante pletismografía por inductancia, con un sensor piezoeléctrico (banda elástica), que capta las variaciones de volumen en tórax y abdomen. En este estudio se ha empleado una única banda elástica colocada a nivel tóraco-abdominal, por debajo del borde inferior del hueso xifoides.

La sensibilidad y los filtros se han modificado a lo largo del estudio, para permitir la mejor visualización de la señal, aunque se ha iniciado el estudio con una banda de paso de 0.1-15 Hz^{36,50}. **Figura43.**



Figura 43. Banda respiratoria

f. SATURACIÓN DE OXÍGENO

Se ha empleado un pulsioxímetro (Marca Masimo-Set, BITMOS) que ha medido la saturación de oxígeno en los tejidos y tiene un transductor con dos piezas (emisor de luz y fotodetector) que se ha colocado en uno de los pies del niño. **Figura 44.**



Figura 44. Pulsioxímetro y sensor de registro

En la **tabla 11** se resumen los parámetros empleados para la visualización y análisis de las señales obtenidas.

Tabla 11. Parámetros empleados en el estudio para el registro polisomnográfico.

	Sensibilidad ($\mu\text{V}/\text{mm}$)	Filtro de baja frecuencia (LFF) (Hz)	Filtro de alta frecuencia (HFF) (Hz)
EEG	7-10	0.5 (0.3)	70
EOG	5-7	0.5 (0.3)	70
EMG	3	5	100
ECG	Variable	1	70
Respiración	Variable	0.1	15

6.5. INTERPRETACION DEL TRAZADO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

La AASM ha promovido la elaboración de una serie de recomendaciones para la identificación de fases de sueño, estados de vigilia y eventos relacionados con el sueño, incluidos arousals^{36, 233}, cuyas normas se han aplicado en este estudio. En recién nacidos y lactantes de menos de 2 meses de edad se aconseja emplear los criterios de Anders y colaboradores⁴⁵ pero también se ha analizado la microestructura del sueño y, en algunos casos, se han empleado criterios propuestos por expertos^{36, 45, 267, 268, 273}.

Para sistematizar la interpretación de los eventos respiratorios relacionados con el sueño, también se han aplicado los criterios recientemente publicados por la AASM³⁶ aunque su definición sea discrepante, en ocasiones, con las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP)^{275, 308, 309}.

a. INTERPRETACION DEL TRAZADO EEG

Se ha analizado la actividad EEG para evaluar el grado de madurez del niño y el estado de vigilancia. Para ello se ha analizado la frecuencia de la señal (número de ciclos por segundo), su amplitud (refleja el tamaño de la señal registrada, estimada como la altura entre la máxima y la mínima deflexión de la onda) y su topografía o localización. También se ha estudiado la organización temporal (correlación del trazado con el estado de madurez) y espacial (naturaleza y organización de los grafoelementos y patrones

EEG en una región cerebral determinada), la sincronía interhemisférica (existe sincronía si la actividad cerebral aparece al mismo tiempo en ambos hemisferios o con una diferencia inferior a 2 segundos)⁴⁹ y simetría interhemisférica (ausencia de una diferencia significativa o apreciable en la amplitud mayor del 50%^{49,215}, de la frecuencia o de la distribución de la actividad EEG entre uno y otro hemisferio⁴⁹). Además se ha analizado la reactividad electroclínica a diferentes estímulos.

De forma independiente se ha analizado la actividad de fondo, la presencia de grafoelementos EEG fisiológicos o patológicos y los arousals o microdespertares. En ningún caso se ha registrado una actividad EEG claramente patológica aunque se describe a continuación.

Actividad de fondo

ACTIVIDAD DE FONDO NORMAL: Se han descrito cuatro patrones EEG^{41, 44} para identificar fases de sueño y episodios de vigilia^{45, 49}:

- **Trazado hipovoltado irregular (low voltage irregular, LVI)**: Actividad de fondo de voltaje reducido (habitualmente inferior a 40 μ V) con predominio de las frecuencias theta (5-8 Hz), entremezcladas con ondas más lentas difusas (1-4 Hz).
- **Trazado mixto (Mx)**: Patrón continuo o parcialmente discontinuo, con un trazado HVS y LVI entremezclados con escasa periodicidad y de amplitud variable (siempre inferior al trazado hipervoltado lento y habitualmente inferior a 40-100 μ V). Puede existir una discreta discontinuidad, inferior al 50% de la época³¹⁰.
- **Trazado hipervoltado lento (high voltage slow, HVS)**: Actividad delta continua, a 0.5-4 Hz, moderadamente rítmico y de voltaje inferior a 150 μ V.
- **Trazado alternante (tracé alternant, TA)**: Actividad de fondo con ondas de diferentes frecuencias entremezcladas entre sí que se manifiestan con una amplitud reducida (habitualmente de menos de 30 μ V)⁵, que es interrumpida a intervalos variables por brotes de ondas delta de 0.5-3 Hz y elevado voltaje habitualmente inferior a 150 μ V, que se imbrican con ondas theta agudas de 2-4 Hz y algunos ritmos rápidos. Estos brotes son de breve duración (3-8 segundos) y aparecen a intervalos de 4-8 segundos, con una duración máxima variable.

Figura 18.

- **Trazado discontinuo en prematuros:** Es un trazado discontinuo fisiológico, normal en prematuros y similar al trazado alternante, en el que la duración del intervalo entre los brotes es de mayor duración (más de 3 segundos) y de menor amplitud (incluso inferior a 25 μV). **Figura 19.**

ACTIVIDAD DE FONDO PATOLÓGICA: Existen diferentes patrones EEG que aparecen en niños con afectación neurológica o algún tipo de inmadurez⁴⁹.

- **Trazado rápido del RNT:** Trazado continuo, con grafoelementos fisiológicos entremezclados con una actividad rítmica a 4-12 Hz, a veces asíncronos y habitualmente de morfología aguda
- **Trazado theta puntiagudo del RNT:** Actividad theta dominante, asíncrona y de morfología aguda, que se expresa de forma difusa y es débilmente reactivo, sin grafoelementos fisiológicos. **Figura 24.**
- **Trazado lento patológico del RNT:** Trazado continuo y débilmente reactivo, en el que existe un predominio de las frecuencias delta (0.5-1.5 Hz), que se expresan de forma difusa y con escasa amplitud (menos de 50 μV). **Figura 25.**
- **Trazado “pobre” o hipovoltado:** Trazado constituido por una actividad theta continua o discontinua, característicamente de escaso voltaje, cuyo valor oscila entre 5-30 μV ⁴⁹, sin labilidad y habitualmente arreactivo. **Figura 26.**
- **Trazado inactivo del RNT (“silencio eléctrico cerebral”):** Trazado continuo y arreactivo en el que la amplitud de la actividad de fondo no supera los 2 μV . Para confirmar que existe un “silencio eléctrico cerebral” se debe obtener este tipo de trazado durante más de 30 minutos, siguiendo las normas técnicas exigidas para el diagnóstico de muerte encefálica²³⁰. **Figura 27.**
- **Trazado crítico del neonato:** Trazado caracterizado por una actividad paroxística de inicio brusco y de más de 10 segundos de duración, constituida por puntas, ondas agudas, ondas delta o theta monomorfa, que se manifiestan de forma rítmica y cuya frecuencia y amplitud se modifican a lo largo del episodio. Las crisis eléctricas neonatales raramente se manifiestan como una actividad en el rango alfa ni con aplanamiento del trazado y pueden acompañarse o no de manifestaciones clínicas (movimientos clónicos, rigidez tónica, pataleo o chupeteo, incremento de la frecuencia cardíaca o respiratoria, etc.)²¹⁶. **Figura 28.**

– **Trazados discontinuos del RNT:**

- Trazado discontinuo tipo “A”: Constituido por brotes de idéntica morfología, localización y amplitud que los brotes fisiológicos pero de mayor duración (10-30 segundos), interrumpidos por intervalos de menos de 10 segundos donde la actividad de fondo es inferior a 10 μV . Puede ser lábil pero se acompaña de una desorganización temporal de los ciclos de sueño.
- Trazado discontinuo tipo “B”: Sin grafoelementos fisiológicos ni organización espacio-temporal. Puede ser lábil y está constituido por brotes de 10-30 segundos de duración, constituidos por ondas theta de 30-50 μV . Estos brotes están interrumpidos por intervalos de menos de 10 segundos, en los que la actividad de fondo tiene una amplitud inferior a 10 μV .
- Trazado excesivamente discontinuo: No existe un consenso para definir este trazado. Algunos autores han analizado la duración de los intervalos entre los brotes y han encontrado una duración inferior a 6 segundos en RNT, mientras que en RNPT puede llegar a los 60 segundos²³¹.
- Trazado periódico: Trazado caracterizado por una actividad estereotipada y periódica, constituida por complejos en los que se superponen ondas delta y theta hipervoltadas, ondas agudas y ritmos rápidos, separados por intervalos de duración estable en los que el trazado tiene un voltaje reducido. No existe una organización espacio-temporal. **Figura 29.**
- Trazado paroxístico: Trazado sin grafoelementos fisiológicos ni organización espacio-temporal. Está constituido por brotes de 1-10 segundos de duración, constituidos por puntas y ritmos theta o delta, separados por intervalos en los que la amplitud es inferior a 5 μV y que pueden alcanzar los 60 segundos de duración, sin periodicidad (a diferencia del trazado periódico), estable y sin labilidad (a diferencia del trazado discontinuo tipo A o el trazado de brote-supresión) y sin reactividad durante la totalidad del estudio (a diferencia del trazado alternante fisiológico). **Figura 30.**
- Trazado de brote-supresión: Ocasionalmente lábil, con brotes de inicio brusco que están constituidos por ondas lentas, puntas, ondas agudas y ritmos rápidos hipervoltados de más de 75 μV , que se expresan de forma simétrica y habitualmente síncrona. Estos brotes están interrumpidos por intervalos en los que la actividad de fondo tiene una amplitud inferior a 20 μV (incluso menos de

10 μV en graves encefalopatías epilépticas del recién nacido³¹⁰ o menos de 5 μV ²¹⁶ cuya duración es variable²¹⁵. **Figura 31.**

Grafoelementos.

GRAFOELEMENTOS FISIOLÓGICOS: Sobre esta actividad de fondo, se han podido registrar grafoelementos EEG ligados a la edad gestacional y postconcepcional cuya presencia/ausencia podría constituir un grado de inmadurez cerebral si aparecen a una edad inhabitual:

- **Ondas lentas sobrecargadas de ritmos rápidos (delta-beta o “delta-brush”)**^{214,225,311}: Son ondas delta de 0.5-1.5 Hz y de elevada amplitud (en general, de 100-300 μV), sobrecargadas de ritmos rápidos de menor voltaje (menos de 60 μV). Aparecen aisladas o agrupadas y, aunque suelen desaparecer al llegar al término, pueden persistir en neonatos sanos, con menor voltaje, sin que constituyan un hallazgo de valoración patológica^{4,226}. Su topografía es variable: inicialmente difusas, suelen evolucionar con un predominio en regiones temporales y occipitales. **Figura 20.**
- **Ondas agudas focales**: Aparecen en esta etapa madurativa²¹⁶ y pueden aparecer a cualquier edad pero en prematuros parece que son más abundantes en regiones frontales y temporales, con menor frecuencia de las descargas occipitales²¹³.
- **Ondas agudas frontales (“enchoche frontal”, “transient frontal sharp wave”, “frontal sharp transient”)**^{3,49,228,229}: Grafoelemento de morfología difásica que aparece en regiones frontales desde las 35 semanas de edad gestacional, en el transcurso del SA o en la transición SA-ST²²⁸. De amplitud habitualmente inferior a 200 μV y de menos de 1 segundo de duración, está constituido por un componente electronegativo inicial seguido de una deflexión electropositiva, habitualmente de mayor voltaje, es uni o bilateral y se manifiesta de forma aislada en la mayoría de los casos. **Figura 21.**
- **Actividad delta frontal (“disritmia delta anterior”, “anterior slow dysrhythmia”)**^{3,49,228,229}: Son ondas lentas monomorfas o polimorfas de menos de 3 Hz y de una amplitud habitualmente no superior a 100 μV . Aparecen en neonatos de más de 36-37 semanas de edad gestacional al inicio del sueño (en SA), organizadas en breves secuencias y con un predominio de amplitud en regiones frontales. **Figura 22.**

- **Actividad theta temporal²¹⁶**: Actividad theta organizada en brotes que aparece en regiones temporales en grandes prematuros. Aparece a partir de las 24 semanas de edad gestacional, desapareciendo a las 34 semanas de edad gestacional. Habitualmente bilaterales y asincronas, son más abundantes durante el SA.
- **Actividad alfa y theta del neonato²²⁹**: Son poco frecuentes y aparecen en brotes de menos de 5 segundos de duración, más habituales en regiones centrales y con una amplitud variable, durante el ST y el SA1 (episodio de SA que precede al ST, caracterizado por un patrón mixto). Aparecen en neonatos a término pero son más habituales en los prematuros²¹⁶. **Figura 23.**

GRAFOELEMENTOS PATOLÓGICOS: Se describen a continuación grafoelementos de carácter patológico, descritos en niños con lesiones o afectación neurológica.

- **Puntas positivas en región rolándica o central (PPR) tipo A**: En realidad son ondas agudas electropositivas (en derivaciones referenciales) de menos de 500 milisegundos de duración que destacan claramente de la actividad de fondo y que se expresan en el electrodo C3 y/o C4 o Cz en derivaciones bipolares. Tienen una morfología habitualmente difásica y variable (simple, con una pequeña "muesca" o superpuestas a ritmos rápidos) y aparecen aisladas o agrupadas, con una amplitud de 25-200 μ V. Son más frecuentes en grandes prematuros de menos de 34 semanas de EG, que pueden presentar afectación de la sustancia blanca cerebral. **Figura 32.**
- **Descargas periódicas unilaterales o PLEDS (Periodic lateralized epileptiform discharges)**: Aparecen con una morfología variable, en forma de ondas lentas, ondas agudas o puntas que se repiten de forma idéntica o estereotipada a intervalos regulares y siempre con la misma localización. Las PLEDS no representan un fenómeno de carácter epiléptico y, a diferencia de las crisis, su frecuencia es estable, con una duración mínima habitual de 10 segundos o el 20% de la duración total del registro²³². Son muy raras y se han descrito en RN con lesión cerebral subyacente²¹⁶. **Figura 33.**

GRAFOELEMENTOS DE SIGNIFICACION INCIERTA: Deben ser valorados en el contexto de la situación clínica del niño.

- **Puntas positivas en región temporal**: Son puntas monofásicas electropositivas (en derivaciones referenciales) o difásicas de menos de 400 milisegundos de duración,

con máxima amplitud en electrodos T3 y/o T4, y aparecen aisladas o agrupadas. Son típicas de los prematuros, con mayor incidencia entre las 31 y 33 semanas de edad gestacional, pero también se han descrito en RNT.

- **Puntas positivas en región rolándica o central (PPR) tipo B:** Son puntas electropositivas (en derivaciones referenciales) de menor amplitud que las PPR tipo A que se manifiestan agrupadas en secuencias de menos de 4 segundos de duración. Aparecen después de las 34 semanas de EG. **Figura 32.**
- **Secuencias alfa y/o theta prolongadas:** Son secuencias de más de 3 segundos y de menos de 12 segundos de duración, habitualmente en regiones centrales y temporales y con una frecuencia estable en cada niño (es decir, de carácter monorrítmico), a diferencia de las crisis. En prematuros estos grafoelementos suelen ser más difusos²¹⁶.

Microdespertares o arousals

Un arousal es una intrusión brusca y breve de vigilia durante el sueño, caracterizada por un “cambio brusco de la frecuencia EEG, que puede incluir el rango theta, alfa y/o frecuencias rápidas de más de 16 Hz, excluyendo los husos de sueño (HS), con una duración mínima de 3 segundos. Cualquier cambio con una duración superior a la mitad de la duración de una época debe ser identificada como *vigilia* y no como arousal²³³. Este cambio EEG puede acompañarse de una activación muscular, respiración irregular y taquicardia. En sueño NREM (ST) no es necesario que existan modificaciones en la frecuencia cardiorrespiratoria ni el tono muscular. Sin embargo, para identificar un evento como arousal en el transcurso del sueño REM (SA), debe existir un incremento del tono muscular en la región del mentón durante, al menos, 1 segundo.

En relación con su origen, los arousals pueden ser espontáneos o inducidos por estímulos internos o externos y se han cuantificado de forma independiente los arousals espontáneos y provocados (habitualmente por eventos respiratorios) en cada fase de sueño.

Como recomienda la AASM^{36,50}, en el grupo de niños estudiados se ha aplicado esta definición y solo se han cuantificado los arousals corticales, es decir, aquellos que se acompañan de una modificación del trazado EEG. Esta institución desaconseja la

identificación de “arousals subcorticales” porque, en la actualidad, no existen evidencias científicas que demuestren una relevancia clínica⁵⁰.

b. INTERPRETACION DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

En todos los niños se ha analizado la cantidad, modo de aparición y morfología de los movimientos oculares, distinguiendo entre parpadeos, movimientos oculares rápidos (MOR) y movimientos oculares lentos (MOL). Durante los estudios polisomnográficos, los niños han presentado parpadeos en el transcurso de la vigilia y se han interpretado como tales a movimientos oculares verticales conjugados a una frecuencia de 0.5-2 Hz^{36,50}. Los movimientos conjugados, regulares y sinusoides, con una deflexión inicial de más de 500 milisegundos, se han identificado como movimientos oculares lentos (MOL)^{36,50}. Por el contrario, aquellos movimientos oculares también conjugados, cuya señal haya mostrado una morfología aguda e irregular, con una deflexión inicial de menos de 500 milisegundos, e independientemente de la amplitud se han interpretado como movimientos oculares rápidos (MOR)^{36,50}. **Figura 35.**

Además se ha analizado el número de MOR, su complejidad (movimientos aislados o agrupados), su amplitud máxima (en microvoltios) y su morfología (típica o degradada). La diferencia entre el pico máximo y la máxima inflexión ha determinado la amplitud del movimiento, cuya duración se ha establecido entre el comienzo y el punto de retorno a la línea basal.

Como algunos autores proponen, se han cuantificado solo aquellos MOR de 30 o más μV ^{202, 252}, aislados o agrupados si aparecían 2 o más MOR entre los cuales no hubiese transcurrido más de 0.5 segundos²⁵².

Para evaluar cuantitativamente estos movimientos, hemos considerado como “índice de MOR” al número de MOR en cada minuto de sueño REM, como proponen algunos expertos^{123,267, 268} y en coherencia con los denominados “índice de apneas-hipopneas” o “índice de arousals”. Hemos denominado “densidad de MOR” a la fracción de sueño REM con movimientos oculares rápidos, calculada midiendo la duración total de todos los movimientos oculares rápidos en el transcurso del sueño REM, y dividiendo esta

cifra por la duración total del sueño REM, como recomiendan algunos autores^{260, 266, 267, 268, 269}.

c. INTERPRETACION DEL TONO Y ACTIVIDAD MUSCULAR EN LA REGION DEL MENTÓN

La “atonía o hipotonía muscular” es la mínima actividad tónica basal en estos músculos objetivada en cualquier estadio de sueño y durante la totalidad del estudio y se ha considerado como un dato normal si se ha manifestado durante más del 80% de la duración del sueño REM²⁷³.

Se ha identificado como “actividad muscular transitoria” o “twitch” a las descargas musculares breves e irregulares que se han registrado en el canal de registro EMG, cuya duración no haya excedido de 0.25 segundos y que hayan aparecido superpuestas a la actividad tónica basal³⁶.

d. IDENTIFICACION DE EVENTOS RESPIRATORIOS

Para identificar los eventos respiratorios se han aplicado las recomendaciones de la AASM³⁶ y de la AAP²⁷⁵ (en caso de discrepancia se ha optado por los criterios de la AASM).

- RESPIRACIÓN IRREGULAR: Se ha identificado una respiración irregular si ha existido una variabilidad superior a 20 rpm entre la mínima y máxima frecuencia respiratoria⁴⁵, diferencia que en otros niños ha disminuido con la edad³¹².
- APNEA: Se ha identificado como tal al evento caracterizado por ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo. medida desde el fin de un ciclo respiratorio hasta el inicio de la siguiente inspiración.
- APNEA CENTRAL: Se ha identificado como tal al evento caracterizado por ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo y con ausencia de

esfuerzo respiratorio (respiración tóraco-abdominal) también durante la totalidad del evento. Como señala la AASM, este evento ha debido tener una duración superior a 20 segundos pero, en esta población, no ha sido necesario que se acompañase de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o desencadenar un arousal o despertar. No se han cuantificado los eventos respiratorios que han aparecido tras un suspiro o arousal/vigilia, salvo que hayan provocado una desaturación de oxígeno, arousal o vigilia. **Figuras 45 a 48.**

- HIPOPNEA: Se ha identificado como tal al evento caracterizado por reducción de más del 50% y de menos del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo. Además ha debido acompañarse de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o desencadenar un arousal o despertar. **Figura 49.**
- RESPIRACIÓN PERIÓDICA (RP): Se ha identificado como tal al patrón respiratorio caracterizado por la presencia de 3 o más apneas centrales consecutivas de, al menos, 3 segundos de duración cada una, separadas por intervalos de menos de 20 segundos en los que la respiración es normal^{36,182,277,279}. Es habitual en neonatos y lactantes, más frecuente en prematuros que en recién nacidos a término⁶¹ y, no se considera patológico si no es persistente^{135,281,282,283,284}. Aunque no existe consenso entre diferentes autores, en nuestro trabajo hemos considerado como un patrón normal la presencia de una RP durante menos del 5% de la duración del sueño en RNT y de menos del 15% en RNPT^{60,61,182,280,285,286}. **Figura 50 y 51.**

En los casos en los que se han registrado frecuentes apneas-hipopneas, una RP persistente y/o estos eventos se han asociado a desaturación de oxígeno²⁸⁸, se ha repetido el estudio 3-6 meses más tarde para descartar la presencia de factores de riesgo del SMSL¹³⁶, desapareciendo todos los hallazgos objetivados en el primer estudio.

No se han registrado apneas obstructivas ni apneas mixtas por intolerancia al sensor de flujo naso-oral o deficiente calidad de la señal obtenida durante la totalidad o la mayor parte del registro. **Figura 38.** Tampoco se han incluido episodios de hipoventilación porque, en ningún caso se ha monitorizado la presión de CO₂.

Las apneas se han comparado con valores de referencia propuestos por Gaultier y colaboradores. **Tabla 5.**

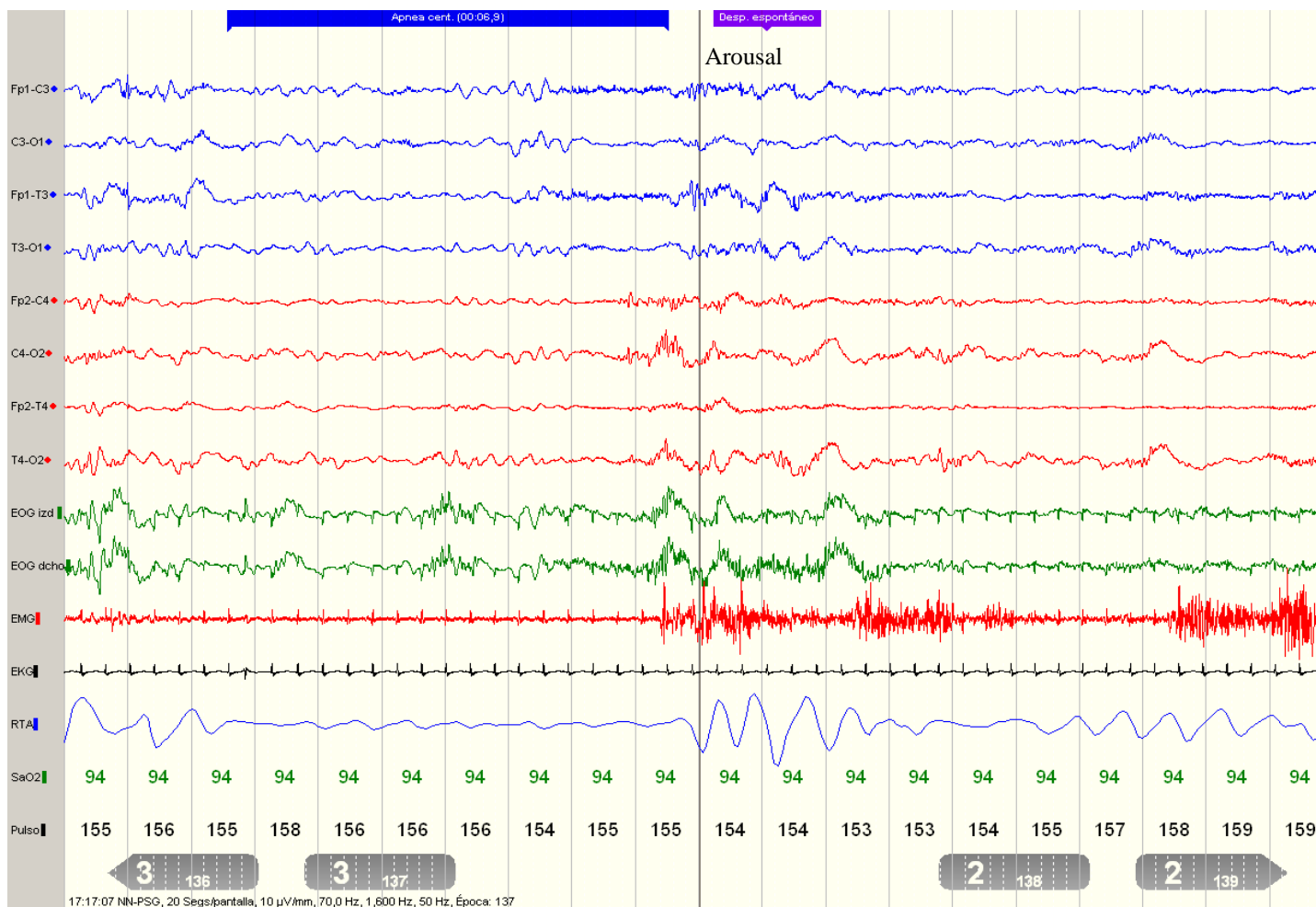


Figura 45. Apnea central con arousal en RNPT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

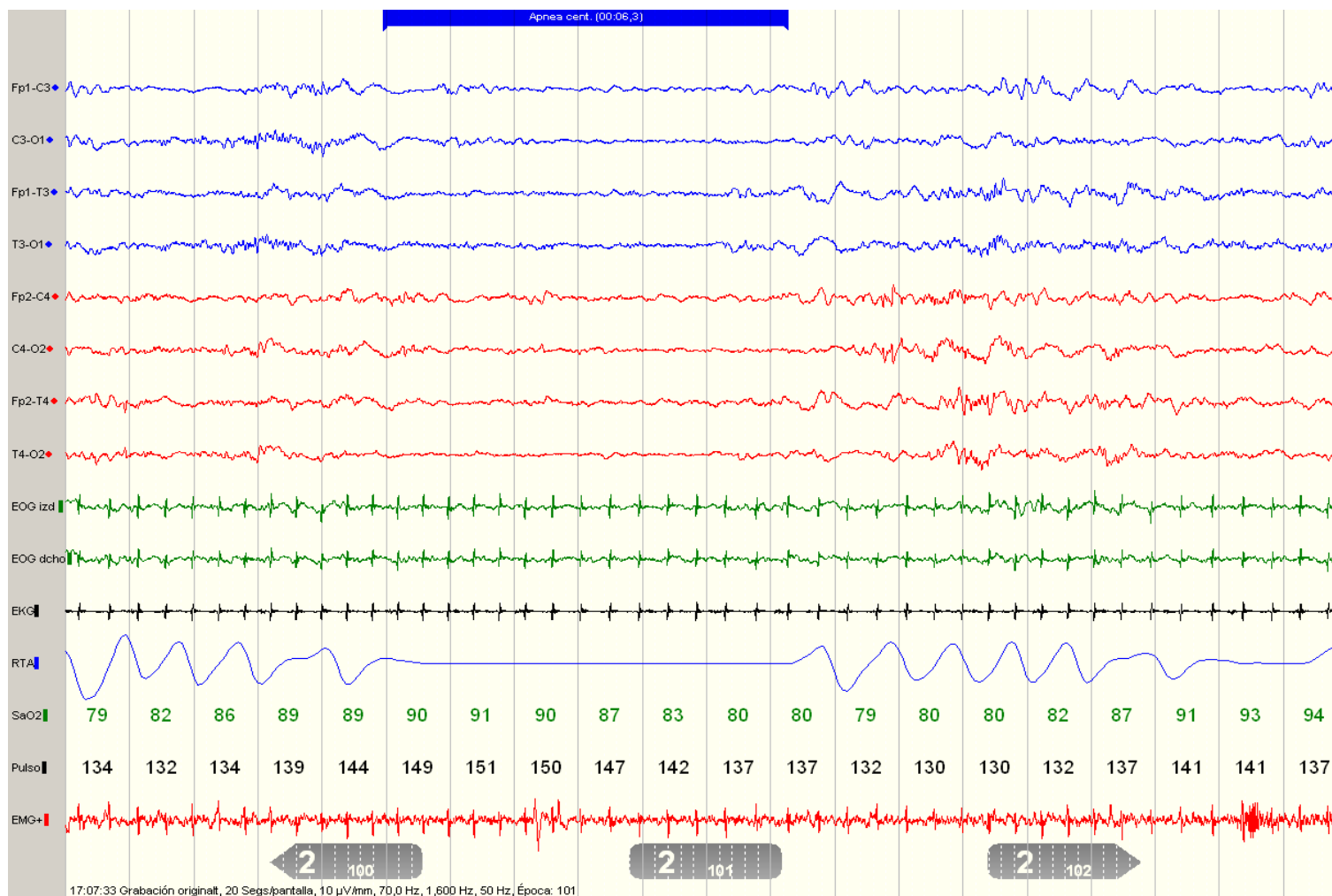


Figura 46. Apnea central con desaturación de oxígeno superior al 3% en RNPT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

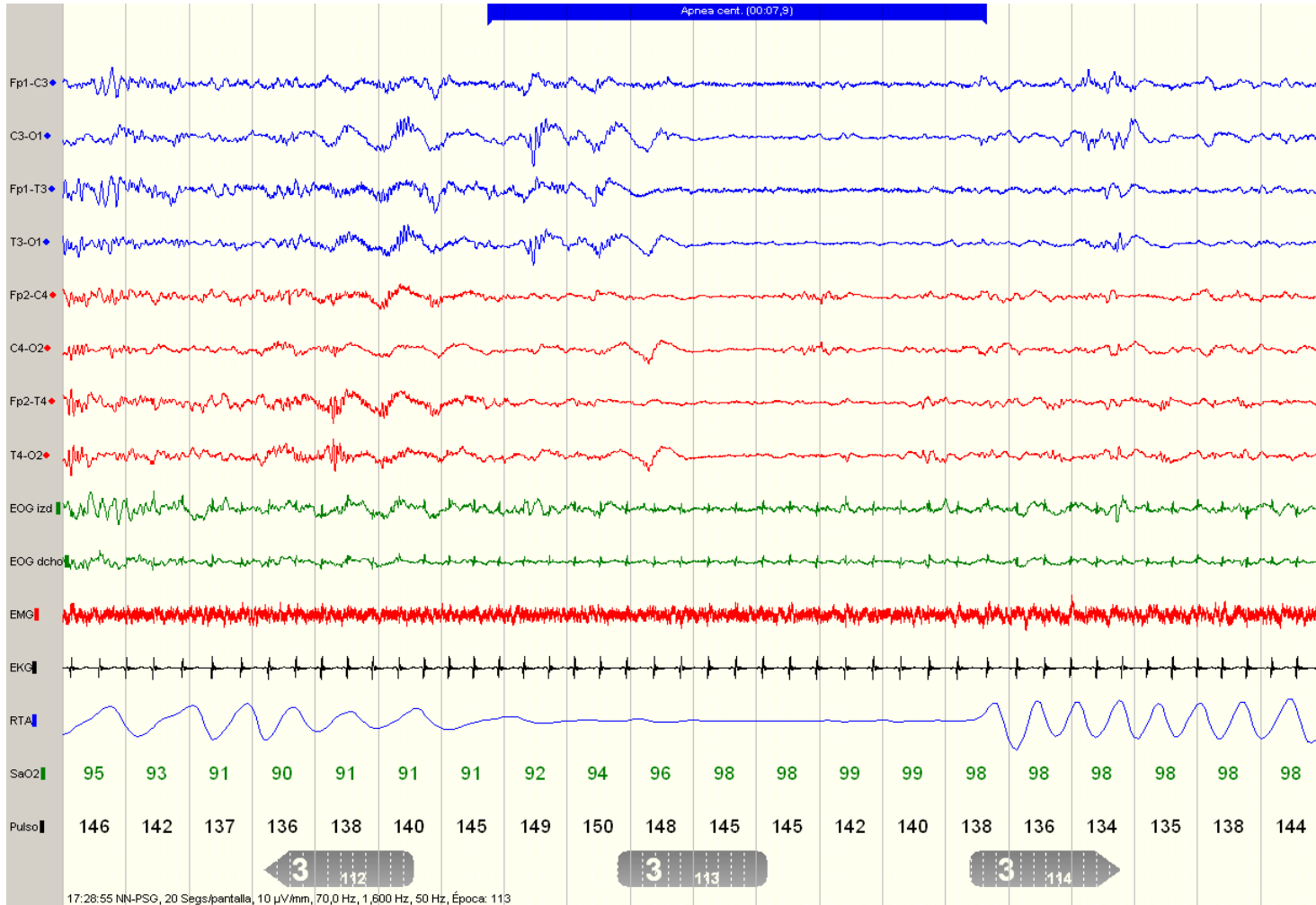


Figura 47. Apnea central sin arousal ni desaturación de oxígeno en RNPT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

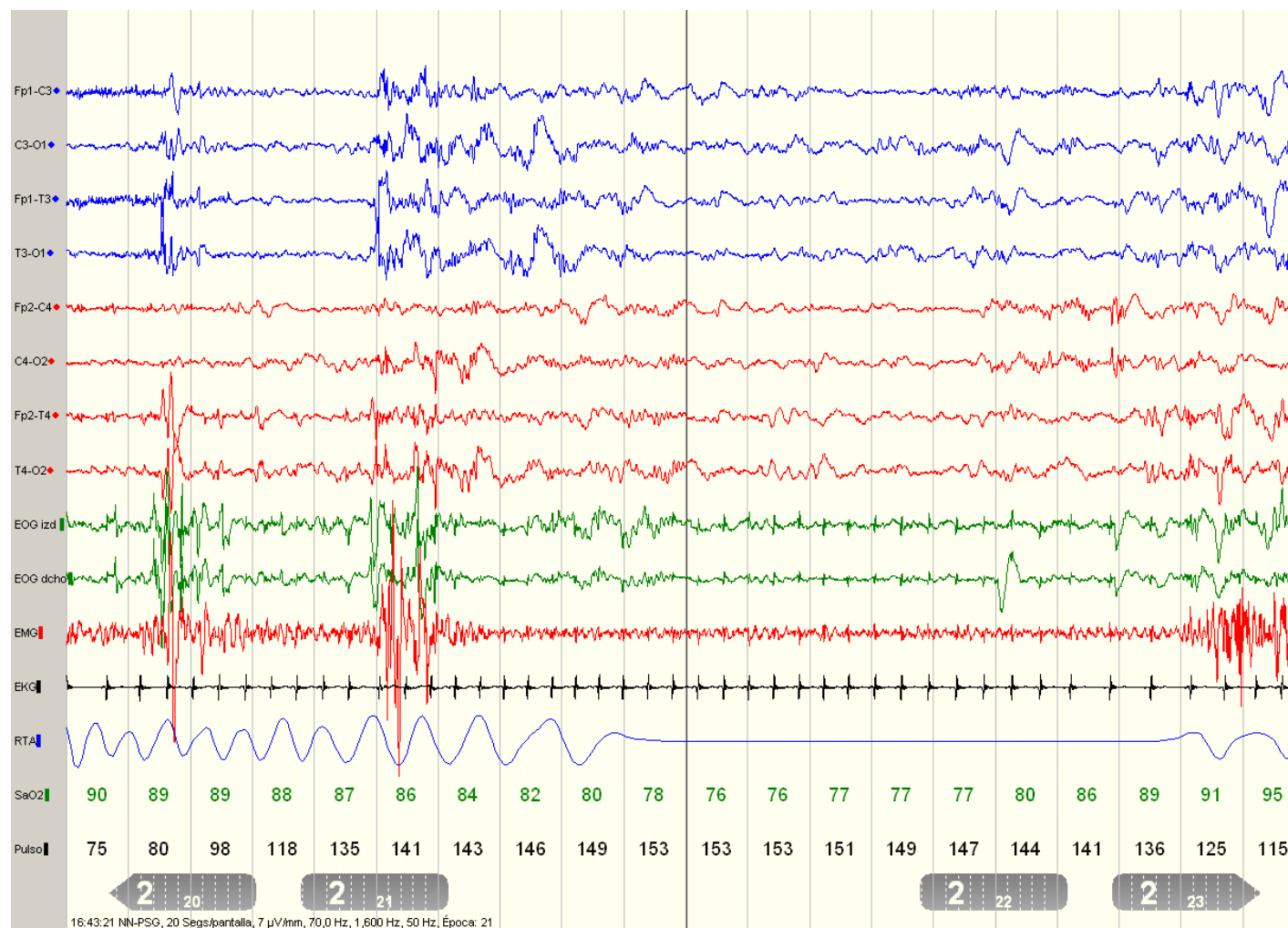


Figura 48. Apnea central acompañada de bradicardia significativa en RNPT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

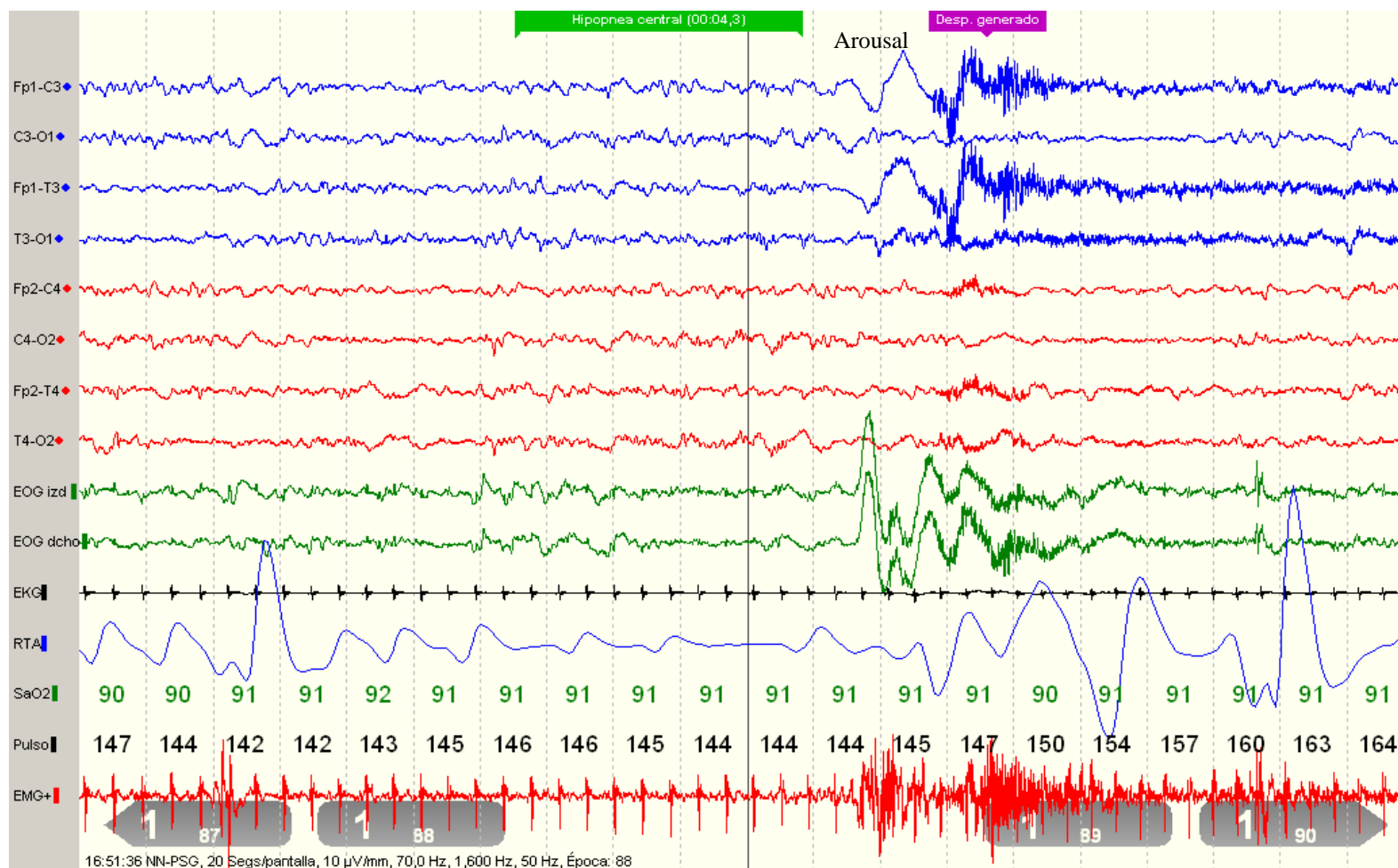


Figura 49. Hipopnea durante el sueño activo en RNPT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

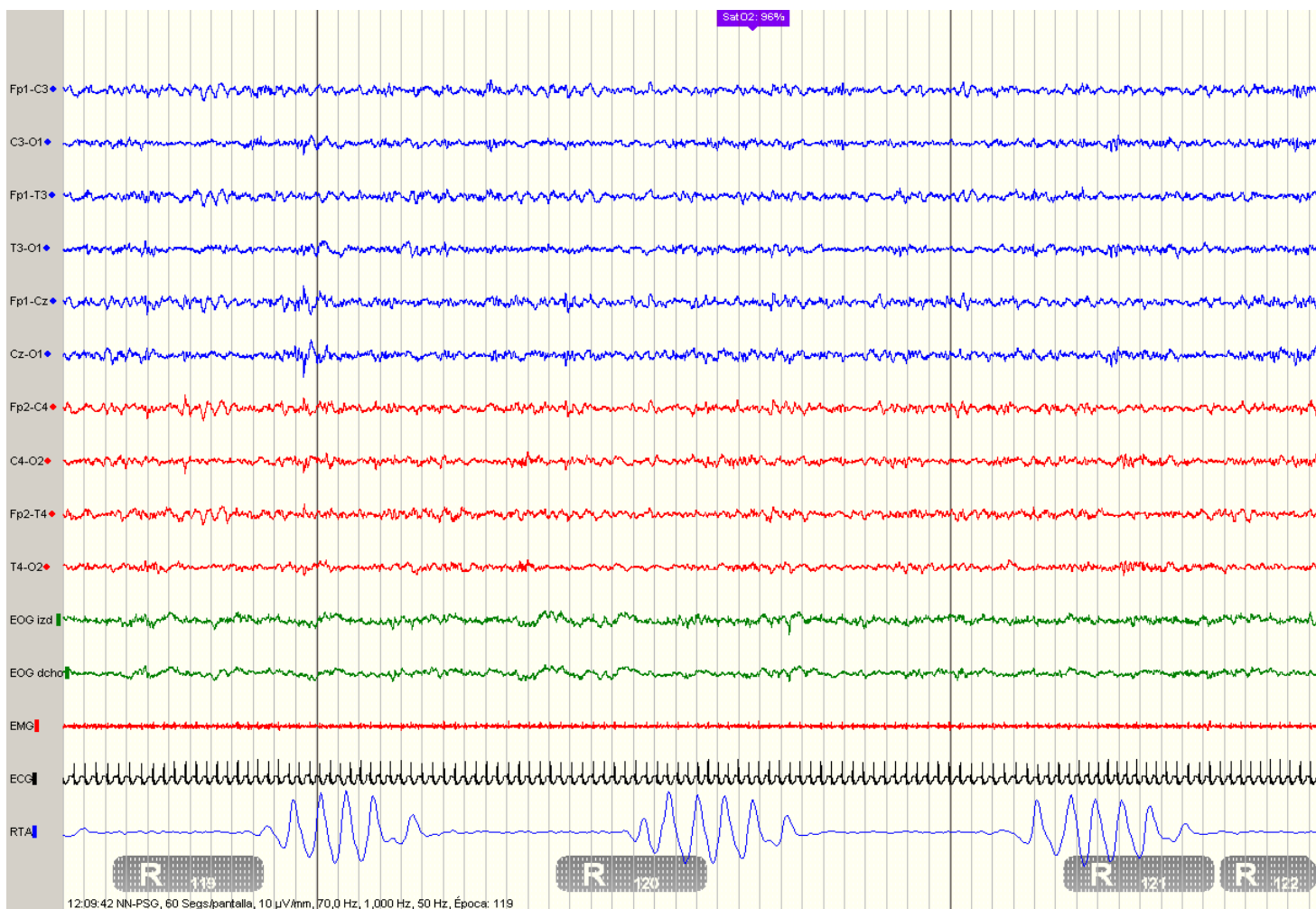


Figura 50. Respiración periódica durante el sueño activo en RNT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

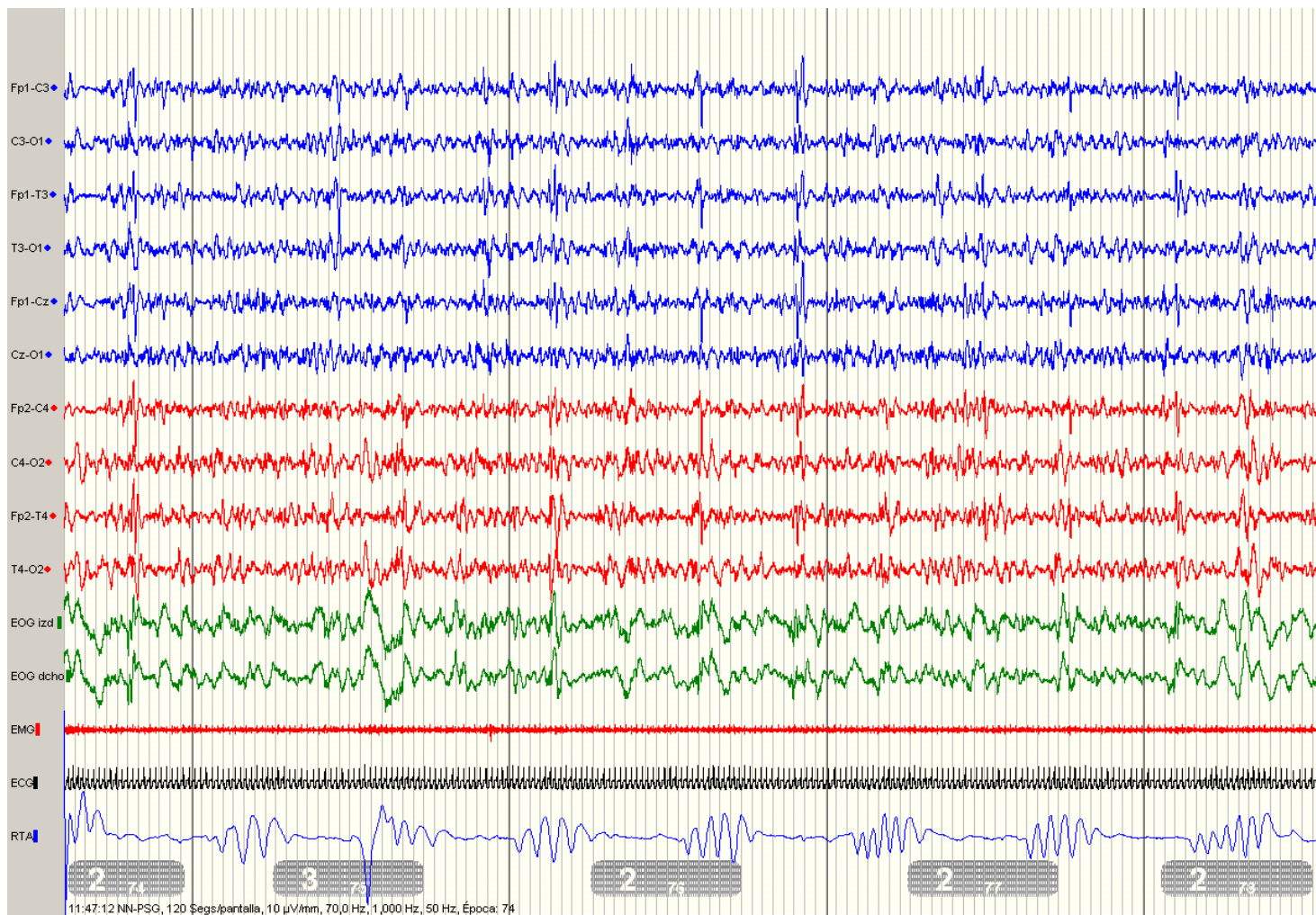


Figura 51. Respiración periódica durante el sueño tranquilo en RNT.

RTA: Respiración tóraco-abdominal.

e. INTERPRETACION DE LA CONDUCTA Y MOVIMIENTOS DEL NIÑO

Se ha anotado de forma continua y durante la totalidad del estudio cualquier modificación de la conducta objetivada en el niño:

- Ojos: apertura y cierre, parpadeo, ojos semiabiertos, mirada fija, etc.
- Boca: chupeteo, masticación, movimientos rítmicos en mentón (que se ha acompañado habitualmente de un artefacto en el canal de registro EMG, como una actividad rítmica), etc.
- Expresiones faciales: tranquila, gesticulante, muecas que preceden al llanto, etc.
- Movimientos corporales: presencia o ausencia, lentos (progresivos, “estiramientos”) o rápidos (sacudidas), movimientos finos en extremidades, etc.
- Vocalizaciones: gemidos, grito, llanto, etc.
- Otros: bostezo, tos, estornudo, regurgitación, etc.
- Intervenciones de los cuidadores o personal sanitario.

f. INTERPRETACION DE LAS FASES DE SUEÑO Y EPISODIOS DE VIGILIA

Se han identificando las diferentes fases de sueño analizado de forma conjunta la actividad EEG, EOG y EMG, junto con las manifestaciones conductuales y el patrón respiratorio.

De este modo, se ha identificado cada época como:

- Estadio “1”, si se ha objetivado un trazado EEG hipovoltado irregular (LVI) o mixto, con hipotonía muscular y ausencia de movimientos oculares rápidos (MOR). Durante las épocas identificadas como “1” se han podido registrar brotes de actividad lenta anterior u ondas agudas frontales, con una respiración regular o irregular. Las épocas identificadas como “estadio 1” corresponden a episodios de sueño activo sin movimientos oculares rápidos.
- Estadio “2”, si se ha registrado un trazado alternante en las derivaciones EEG, movimientos oculares de morfología similar al trazado EEG (por propagación de

la actividad eléctrica cerebral a los electrodos colocados alrededor de los ojos) y tono muscular de amplitud inferior a la obtenida en condiciones de vigilia. Las épocas identificadas como “estadio 2” se han acompañado de una respiración regular y, ocasionalmente, movimientos rítmicos de mentón.

- Estadio “3”, si se ha observado un patrón hipervoltado lento (HVS) en las derivaciones EEG, movimientos oculares de morfología similar al trazado EEG (por propagación de la actividad eléctrica cerebral a los electrodos colocados alrededor de los ojos) y tono muscular de amplitud inferior a la obtenida en condiciones de vigilia. Las épocas identificadas como “estadio 3” se han acompañado de una respiración regular y ausencia de movimientos corporales.
- Estadio “R”, si la época ha estado caracterizada por un trazado EEG hipovoltado irregular (LVI) o mixto, con hipotonía o atonía muscular y movimientos oculares rápidos. Además, en la derivación EMG, han podido aparecer breves sacudidas musculares identificadas como una actividad muscular fásica o “twitch”. En estas épocas, la respiración ha sido habitualmente irregular y el niño ha realizado muecas o movimientos corporales en algunos momentos. Las épocas identificadas como “estadio R” corresponden a los episodios de sueño activo con movimientos oculares rápidos.
- Vigilia o “W”: Se ha caracterizado por llanto o un trazado EEG hipovoltado irregular (LVI) o mixto, con actividad muscular vigorosa, tono muscular amplio, respiración irregular y movimientos corporales.

Aunque en nuestro estudio no hemos diferenciado como tales a los subestadios SA1 (episodio de SA que precede al ST, caracterizado por un patrón EEG mixto) y SA2 (episodio de SA que aparece después de un episodio de ST, caracterizado por una actividad EEG continua, más rápida y con menor voltaje), hemos hecho la distinción entre los episodios de sueño activo sin movimientos oculares rápidos (MOR), “estadio 1” y de sueño activo con MOR, “estadio R”. Además, se ha considerado un único periodo de SA si los episodios identificados como SA han aparecido con un intervalo inferior a 15 minutos²⁰².

Las épocas identificadas como “estadio 2” y “estadio 3” corresponden a episodios de sueño tranquilo.

Los criterios utilizados se resumen en la **tabla 12** y los resultados de la interpretación de todas las épocas analizadas según estos criterios se reflejan en un hipnograma. **Figura 52.**

Tabla 12: Resumen de los criterios utilizados para cuantificar las fases de sueño y episodios de vigilia.

	EEG	EOG	EMG	Respiración	Otros
Vigilia	LVI	MOR	Incremento	Irregular	OA
	Mx		tono muscular		Llanto Toma
Sueño Tranquilo(ST)	HVS	No MOR	Reducción	Regular	No MC
	TA		tono muscular		Chupeteo
	Mx				Succión
Sueño Activo(SA)	LVI	MOR	Atonía o	Irregular	MC
	Mx		máxima hipotonía		Chupeteo Succión
Sueño Indeterminado (SI)	2 criterios de SA + 3 criterios de ST				
	3 criterios de SA + 2 criterios de ST				

LVI: Trazado hipovoltado irregular, low voltage irregular; Mx: Patrón mixto; HVS: Trazado hipervoltado lento, high voltage slow; TA: Trazado alternante. MC: Movimientos corporales; MOR: Movimientos oculares rápidos. En este trabajo se han adoptado los criterios utilizados en otros estudios similares²⁵³.

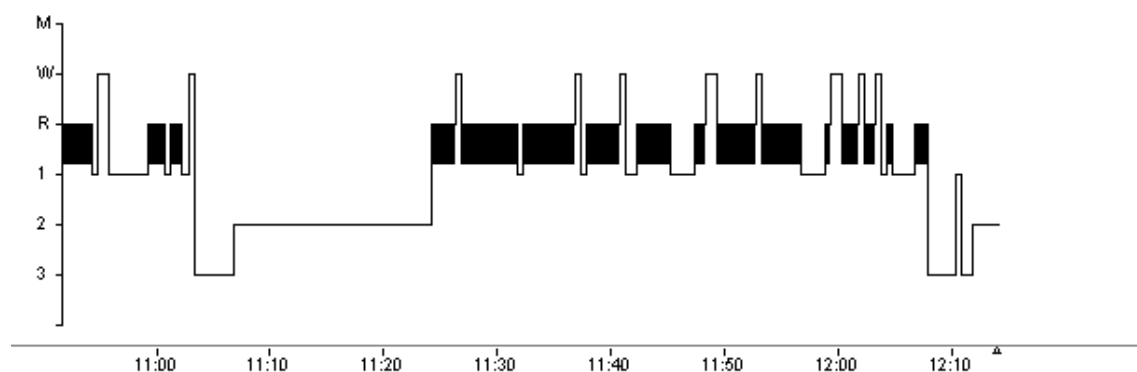


Figura 52. Hipnograma obtenido las la interpretación del registro polisomnográfico en un RNPT según los criterios utilizados en este estudio.

W: Vigilia, M: Movimientos corporales, R: Sueño activo con movimientos oculares rápidos (MOR), 1: Sueño activo si MOR, 2: Sueño tranquilo con trazado alternante, 3: Fase Sueño tranquilo con trazado hipervoltado lento.

6.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS

El estudio ha incluido el análisis de diferentes parámetros cualitativos y cuantitativos, dependientes del paciente u obtenidos del registro polisomnográfico. En este último caso, algunas variables se han obtenido directamente de este estudio o han sido calculadas a partir de otras variables.

1. Variables obtenidas de la historia médica del niño:

a. Dependientes de la madre del niño:

- Edad de la madre.
- Presencia de patología previa materna.
- Antecedentes de tabaquismo (previo o durante la gestación).
- Tratamiento recibidos por la madre durante el embarazo.

b. Dependientes del niño:

- Edad gestacional.
- Edad cronológica.
- Edad postmenstrual.
- Sexo.
- Peso al nacimiento.
- Talla al nacimiento.
- Presencia de anomalías objetivadas al nacimiento.
- Tipo de reanimación al nacimiento.
- Tipo de parto.
- En caso de parto instrumental o cesárea, causas del mismo.
- Cifra del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos.
- Presencia de complicaciones durante el periodo perinatal y posnatal inmediato.
- Medicación recibida por el niño durante el parto y periodo posnatal inmediato.

2. Variables relacionadas con el registro polisomnográfico (se señalan con un asterisco, *, aquellas variables que han sido calculadas a partir de otros datos obtenidos del registro polisomnográfico):
- Postura adoptada durante el registro.
 - Morfología de la actividad de fondo EEG.
 - Presencia o ausencia de grafoelementos fisiológicos ligados a la edad.
 - Presencia o ausencia de patrones EEG atípicos no patológicos.
 - Presencia o ausencia de patrones EEG patológicos.
 - Presencia de patrones madurativos normales y anormales para la edad gestacional y postmenstrual dada.
 - Simetría.
 - Sincronía.
 - Organización temporal de los estados de sueño y vigilia.
 - Duración del registro.
 - Duración total de sueño.
 - Eficacia de sueño.
 - Latencia de sueño.
 - Fase de sueño inicial.
 - Latencia del primer episodio de sueño y del sueño activo.
 - Duración, porcentaje y latencia de los diferentes estadios de sueño.
 - Número de arousals espontáneos.
 - Número de arousals generados por eventos respiratorios.
 - Número de arousals en ST y en SA.
 - Número total de arousals.
 - Número de episodios de vigilia intrasueño.
 - Duración total de la vigilia intrasueño después del inicio del sueño.
 - Número total de arousals y episodios de vigilia intrasueño (*).
 - Índice de arousals durante la totalidad del sueño, durante el sueño tranquilo y durante el sueño activo (*).
 - Fase de sueño más fragmentada (*).
 - Características comportamentales en los estados de vigilia y sueño.
 - Número de movimientos oculares rápidos durante el sueño activo (*).

- Índice de movimientos oculares rápidos (*).
- Duración total de los movimientos oculares rápidos durante el SA (*).
- Densidad de movimientos oculares rápidos (*).
- Duración y porcentaje del SA con movimientos oculares rápidos (*).
- Duración y porcentaje del SA sin movimientos oculares rápidos (*).
- Máxima amplitud de los movimientos oculares rápidos (*).
- Presencia o ausencia de atonía muscular en SA.
- Duración y porcentaje del SA con atonía muscular (*).
- Duración y porcentaje del SA sin atonía muscular (*).
- Cuantificación de las apneas centrales en cada fase de sueño y en la totalidad del sueño.
- Cuantificación de las hipopneas en cada fase de sueño y en la totalidad del sueño.
- Cuantificación de suma de las apneas centrales y de las hipopneas en cada fase de sueño y en la totalidad del sueño.
- Índice de apneas-hipopneas en cada fase de sueño y en la totalidad del sueño.
- Duración media de los eventos respiratorios.
- Duración máxima de los eventos respiratorios.
- Presencia de patrones respiratorios madurativos (respiración periódica) (*).
- Porcentaje de la respiración periódica respecto a la duración total del sueño (*).
- Mínima saturación de oxígeno durante el sueño.
- Máxima saturación de oxígeno durante el sueño.
- Saturación media de oxígeno a lo largo del sueño.
- Fase de sueño con menor saturación de oxígeno (*).
- Frecuencia cardíaca durante la vigilia.
- Frecuencia cardíaca durante el sueño.

Se han rechazado algunos registros polisomnográficos ya realizados, a causa de uno o varios de los siguientes criterios:

- a) Presencia de artefactos contaminantes de varias derivaciones de registro que han impedido o dificultado la identificación de la señal biológica.
- b) Presencia de otros problemas técnicos que han impedido o dificultado la interpretación del trazado PSG.
- c) Ausencia total de alguna o de todas las fases de sueño.

6.7. REGISTRO Y ARCHIVO DE LOS DATOS

Los datos demográficos y clínicos y los resultados obtenidos de los estudios polisomnográficos se han registrado en cuadernos de recogida de datos e incluidos en una base de datos en formato digital (Excel), diseñados específicamente para este estudio. El médico responsable de la investigación (Dra. Milagros Merino Andreu) ha mantenido la confidencialidad de los participantes, asignando a cada niño un código de 3 dígitos con el fin de preservar su anonimato y que ha permitido su identificación.

Los datos han sido archivados individualmente, conservando todos los documentos y anotaciones referentes al paciente (originales o copias). Estos documentos han sido archivados en un lugar seguro para preservar la privacidad de los mismos.

En todos los casos se han aplicado y registrado las normas dadas por el Servicio de Neonatología y las recomendaciones derivadas del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), la Comisión de Investigación y el Servicio de Medicina Preventiva. Siempre se ha cumplido de manera escrupulosa con las obligaciones que le afecten, contenidas en el Manual de Seguridad para la Protección de los Datos de carácter Personal (Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal LOPD, basada en el artículo 18.4 de la Constitución Española de 1978, y Real Decreto 994/1999 de Reglamento de Medidas de Seguridad).

6.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los datos se han procesado informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde ha sido importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 11.5.

Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se ha utilizado la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Cuando se ha considerado conveniente, el análisis descriptivo de variables cualitativas se ha representado de forma gráfica como sectores o barras.

Estudio univariante:

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas frente a cualitativas se ha realizado principalmente mediante pruebas no paramétricas, Kruskal-Wallis o U de Mann-Whitney. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando ha sido necesario (si el tamaño de la muestra ha sido inferior a 20), o si algún valor en la tabla de valores esperados ha sido menor de 5). Cuando se ha utilizado la χ^2 , se ha aplicado en todos los casos la corrección de Yates. Las asociaciones entre variables cuantitativas continuas se han realizado mediante el coeficiente de correlación de Pearson (R de Pearson).

6.9. ASPECTOS ÉTICOS

a. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Previamente al inicio del estudio se ha obtenido un documento firmado por uno de los padres o tutores en el que autoriza la participación del neonato en el mismo (**Anexo 1**), quedando archivado junto con el resto de la documentación de forma independiente en cada niño. Previamente se ha ofrecido, en un lenguaje de fácil comprensión, una información escrita y completa describiendo todos los detalles del estudio: objetivos, métodos, beneficios y procedimientos de acuerdo al Comité de Ética e Investigación,

explicando que las personas responsables del niño (padres, tutores) tenían la posibilidad de renunciar a participar en el estudio y suspenderlo en cualquier momento y libremente. (**Anexo 2**).

b. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (CEIC)

El Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica o CEIC, Dr. A. Gil Aguado, ha certificado que: a) el proyecto de investigación ha cumplido los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que los posibles riesgos y molestias para el sujeto han estado justificados, b) la capacidad del investigador y los medios disponibles han sido apropiados para llevar a cabo el estudio y c) el procedimiento para obtener el consentimiento informado ha sido adecuado, sin interferir con el respeto a los postulados éticos. Por estas razones, este Comité ha aceptado la realización de dicho proyecto, que solo ha comenzado tras ser aprobado el día 12 de julio de 2006. (**Anexos 3 y 4**).

c. CONFIDENCIALIDAD

Todos los investigadores involucrados en el estudio han asegurado la privacidad de los niños, incluyendo su identidad personal, respetando la normativa vigente sobre el acceso y la confidencialidad de los datos.

6.10. CONTROL DE CALIDAD

El doctorando (Dra. Milagros Merino Andreu) ha sido responsable de seleccionar a los pacientes, de realizar los procedimientos para obtener los datos que han sido analizados en este estudio y de archivar la información en un lugar seguro para garantizar la confidencialidad de los datos. La dirección de esta tesis ha sido asumida por el Dr. José Quero Jiménez (Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz) y el Dr. Antonio Martínez Bermejo (Jefe del Servicio de Neurología Infantil del Hospital Universitario La Paz). El Dr. Apolinar Rodríguez Albariño (Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario La Paz) ha supervisado el progreso del estudio.

La Dra. Milagros Merino Andreu ha sido responsable de dar información acerca del estudio a todos los miembros de los servicios implicados en el propio estudio o de cualquier elemento del manejo del paciente, antes de la ejecución de los procedimientos médicos o durante los mismos. Además, ha asegurado que todos los miembros del personal sanitario están cualificados en cuanto a formación, experiencia y práctica para asumir las responsabilidades específicas. Una vez concluido el estudio e interpretado el trazado, se ha enviado un informe médico, incluyendo los resultados obtenidos, a todas las familias y dirigido a las madres porque han sido las personas cuyos datos estaban registrados por el Servicio de Admisión de nuestro hospital.

El estudio se ha realizado según las Normas de Buena Práctica Clínica y la selección de los pacientes se ha hecho de forma imparcial, sin que haya mediado ningún tipo de interés³¹³.

6.11. PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados parciales y conclusiones preliminares del estudio han sido presentados en las siguientes reuniones científicas:

- Primer Curso de Monitorización Continua de Función Cerebral por aEEG (Electroencefalografía integrada de amplitud). Título de la ponencia: “Bases fisiológicas del EEG y maduración del EEG con la edad gestacional”. 23 de noviembre de 2007. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Segundo Curso de Monitorización Continua de Función Cerebral por aEEG (Electroencefalografía integrada de amplitud). Título de la ponencia: “Bases fisiológicas del EEG y maduración del EEG con la edad gestacional”. 26 de noviembre de 2008. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Tercer Curso de Monitorización Continua de Función Cerebral por aEEG (Electroencefalografía integrada de amplitud). Título de la ponencia: “Bases fisiológicas del EEG y maduración del EEG con la edad gestacional”. 21 de noviembre de 2009. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- 20th Congress of the European Sleep Research Society (ESRS). Título de la comunicación: Analysis of full-term neonatal polysomnographic data. M.

- Merino-Andreu, C. Rizea, R. Agudo-Herrera, J. Diez-Sebastian, A. Martinez-Bermejo, J. Quero-Jiménez. 14-18 de septiembre de 2010. Lisboa (Portugal).
- Cuarto Curso de Monitorización Continua de Función Cerebral por aEEG (Electroencefalografía integrada de amplitud). Título de la ponencia: “Bases fisiológicas del EEG y maduración del EEG con la edad gestacional”. 4 de febrero de 2011. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
 - International Paediatric Sleep Association Congress 2012. 5-7 de diciembre de 2012, Manchester (R. Unido). Título de la comunicación: Active Sleep microstructure in healthy infants. Merino-Andreu M., Quero-Jiménez J. and Martínez-Bermejo A. Aceptado.

Asimismo, estos resultados serán publicados en revistas médicas de máximo impacto de acuerdo a los “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” como ha establecido el Internacional Comité of Medical Journal Editors (1977).

7. RESULTADOS

Se han analizado las características del sueño y otras variables biológicas en función de la pertenencia al grupo de RNT o RNPT, de la maduración, expresada como edad gestacional (EG), edad cronológica (EC) y edad postmenstrual ($EPM = EG + EC$) o de otras circunstancias que pueden afectar al sueño (tabaquismo materno, posición de niño durante el estudio y tipo de parto).

La descripción del resultado de los análisis realizados con algunas variables cuantitativas (por ejemplo, número de apneas o número de movimientos oculares rápidos) se han expresado en forma de índices, en relación con unidades de tiempo (por ejemplo, índice de apneas-hipopneas, índice de movimientos oculares rápidos) o en forma de porcentaje (por ejemplo, densidad de movimientos oculares rápidos, porcentajes de las diferentes fases de sueño). Las variables continuas se han mostrado como medias aritméticas \pm desviación estándar.

7.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS (RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO Y RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO)

Se han analizado las características del sueño y otras variables biológicas en 2 grupos de neonatos en función de su edad gestacional: 30 recién nacidos a término (con una edad gestacional igual o superior a 37 semanas), que representan un 48.4% de todos los niños estudiados) y 32 prematuros (con edad gestacional igual o inferior a 36 semanas y 6 días), el 51.6% del total.

a. VARIABLES OBTENIDAS DE LA HISTORIA MÉDICA DEL NIÑO

Se ha observado un mayor predominio de varones entre los RNT ($n = 20$, 66.6%) en comparación con los niños prematuros ($n = 18$, 56.3%) sin una diferencia de porcentajes significativa ($p = 0.081$).

Factores maternos.

Analizando las características del embarazo, en nuestro estudio no se ha objetivado que la edad materna haya influido en la fecha de finalización del embarazo, encontrándose una edad media idéntica en los dos grupos, 33 ± 4 años, aunque las madres de neonatos a término han declarado haber fumado durante y antes del embarazo en mayor proporción que las madres de los niños prematuros (23.3% en RNT frente a 3.1% en RNPT, $p = 0.02$). En relación con la presencia de patología materna significativa antes o durante la gestación, ha sido mayor en el grupo de los prematuros ($n = 13$, 41.9%) que en madres de nacidos a término ($n = 8$, 26.7%) aunque esta diferencia no ha sido significativa ($p = 0.28$). Las diferentes patologías que afectaron a las madres de los niños se reflejan en la **tabla 13**.

Tabla 13. Distribución de las patologías diagnosticadas en las madres de RNT y RNPT

A		B	
RNT	Numero (%)	RNPT	Numero (%)
Luxación congénita de cadera	1 (3.3%)	Embarazo ectópico previo	3 (9.3%)
Infección por virus H1N1	1 (3.3%)	Hipertensión arterial	2 (6.2%)
Diabetes mellitus	1 (3.3%)	Diabetes mellitus	2 (6.2%)
Secuelas síndrome tóxico	1 (3.3%)	Pielonefritis	1 (3.6%)
Taquicardia sinusal	1 (3.3%)	Artitis reumatoide	1 (3.6%)
Salpinguectomía	1 (3.3%)	Crecimiento intrauterino retardado	1 (3.6%)
Colestasis intrahepática	1 (3.3%)	Asma	1 (3.6%)
Hipotiroidismo	1 (3.3%)	Hipotiroidismo	1 (3.6%)
		Abortos previos	1 (3.6%)
		Psoriasis	1 (3.6%)

A: Recién nacidos a término (RNT), B: Recién nacidos pretérmino (RNPT)

Ninguna de las madres de los RNT ha recibido tratamiento farmacológico por patología subyacente durante el embarazo, mientras que 7 de las madres de los niños prematuros, (21.8 %), han precisado diferentes medicaciones durante la gestación (ácido acetilsalicílico, $n = 2$; levotiroxina, $n = 1$, insulina, $n = 2$ y corticoides y metamizol, $n = 1$). Evidentemente la diferencia ha sido significativa ($p = 0.024$). **Tabla 14.**

Tabla 14. Comparación de factores maternos en RNT y RNPT

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Edad materna (años)	32.5 ± 4.1	33.2 ± 4.5	0.530
Tabaquismo materno (Número, %)	7 (23.3%)	1 (3.1%)	0.020
Patología materna previa (Número, %)	8 (26.7%)	13 (41.9%)	0.280
Tratamientos maternos (Número, %)	0 (0%)	7 (21.8%)	0.024

Factores relacionados con el parto.

El peso del neonato en el momento del nacimiento ha sido significativamente inferior en los prematuros (1.923 ± 644 gramos frente a 3.232 ± 420 gramos en RNT, p = 0.000) en quienes la gestación ha presentado significativamente muchas más complicaciones (n = 25, 92.6%), (p = 0.000) en relación con los niños nacidos a término (n = 5, 16.7%), como se reflejan en la **tabla 15**.

Tabla 15. Distribución de las complicaciones observadas durante el parto en RNT y RNPT

A		B	
RNT	Numero (%)	RNPT	Numero (%)
Presentación podálica	3 (10%)	Embarazo gemelar	5 (15.6%)
Desproporción pélvico-cefálica	2 (6.6%)	Abruptio placentae	3 (15.6%)
Aspiración de meconio	1 (3.3%)	Preeclampsia	3 (15.6%)
Placenta previa	1 (3.3%)	Placenta previa	2 (6.2%)
Gemelos	1 (3.3%)	Presentación podálica	2 (6.2%)
Infección materna	1 (3.3%)	Bradycardia fetal	1 (3.1%)
Riesgo de displasia de cadera	1 (3.3%)	Circular del cordón	1 (3.1%)
CIR sin oligoamnios	1 (3.3%)	Presentación transversa	1 (3.1%)
		Infección materna	1 (3.1%)
		CIR con oligoamnios	1 (3.1%)

A: Recién nacidos a término (RNT), B: Recién nacidos pretérmino (RNPT)
 CIR: Crecimiento intrauterino retardado

La incidencia de cesáreas ha sido muy similar en los dos grupos (25 RNT, 83.3% y 28 RNPT, 87.5%; $p = 0.73$) cuyos motivos se reflejan en la **tabla 16**.

Tabla 16. Motivo de cesárea en RNT y RNPT

A		B	
RNT	Numero (%)	RNPT	Numero (%)
Cesárea anterior	5	Embarazo gemelar	7 (2: placenta previa)
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	5	Presentación podálica	5
Gemelos	1	Preeclampsia	3
Desproporción pélvico-cefálica	2	Abruptioplacentae	3
Placenta previa	1	Cesárea anterior	2
Luxación congénita de cadera materna	1	Bradicardia fetal	1
Miomectomía	1	Crecimiento intraútero retardado	1
Fracaso de inducción del parto	1	Hipertensión arterial	1
Estenosis canal lumbar	1	Riesgo de pérdida de bienestar fetal	1
Aspiración de meconio	1	Infección materna	1

A: Recién nacidos a término (RNT), B: Recién nacidos pretérmino (RNPT)

Factores relacionados con el posparto.

El test de Apgar al primer minuto ha mostrado una puntuación normal en todos los casos, con una cifra significativamente inferior en los prematuros (7.8 ± 1.4 frente a 8.8 ± 0.7 en recién nacidos a término, $p = 0.00$). Este hallazgo también se ha observado a los 5 minutos, con cifras significativamente inferiores en prematuros (8.7 ± 0.7) que en RNT (9.5 ± 0.6 ; $p = 0.00$). Los prematuros han precisado con mayor frecuencia una reanimación más intensa: en catorce de ellos (45.2%) han sido insuficientes las medidas básicas de reanimación mientras que solo 2 nacidos a término han precisado medidas de reanimación compleja (6.7%, $p = 0.001$). En la sala de parto ninguno de los niños ha precisado masaje cardiaco o tratamiento con cardiotónicos y solo un niño (3.1%), prematuro, ha necesitado ser intubado. En 11 neonatos, todos ellos nacidos pretérmino (34.3%), ha sido necesario aplicar reanimación con ventilación no invasiva con una presión positiva y en 4 niños se ha administrado oxigenoterapia en la sala de parto, 2 de

ellos nacidos a término (6.7%) y otros 2 prematuros (6.2%). En los niños restantes, 28 RNT (93.3%) y 18 RNPT (56.2%), han sido suficientes las medidas básicas de reanimación neonatal, con secado, calentamiento del niño y exploración de la vía aérea superior y extracción de secreciones cuando ha sido necesario.

Ninguno de los RNT ha precisado tratamiento farmacológico en el periodo perinatal, salvo las medidas expuestas, mientras que 3 de los prematuros (9, 3%) han permanecido en tratamiento con cafeína como profilaxis de las apneas ($p = 0.060$).

Los RNT han presentado, significativamente ($p = 0.050$), más anomalías en el momento del nacimiento ($n = 6, 20.0\%$) que en los RNPT ($n = 1, 3.2\%$), que han sido las siguientes: en el recién nacido prematuro, un angioma facial y, en los nacidos a término, cefalohematoma en dos casos (uno de ellos nacido por cesárea y otro por vía vaginal), agenesia renal unilateral, angioma facial, moldeamiento facial y soplo cardiaco I/IV, cada una de ellas en un caso, respectivamente. **Tabla 17.**

Tabla 17. Comparación de los hallazgos objetivados durante el parto y en el periodo posnatal inmediato en RNT y RNPT

	TÉRMINO	PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Peso al nacimiento (gramos)	3.232.83 ± 420.18	1.923.21 ± 644.12	0.000
Anomalías al nacimiento (Número, %)	6 (20%)	1 (3.2%)	0.050
Complicaciones del parto (Número, %)	5 (16.7%)	25 (92.6%)	0.000
Parto mediante cesárea (Número, %)	25 (83.3%)	28 (87.5%)	0.730
Apgar a 1 minuto	8.8 ± 0.7	7.8 ± 1.3	0.002
Apgar a 5 minutos	9.5 ± 0.6		0.000
Necesidad de reanimación compleja (Número, %)	2 (6.7)	14 (45.2%)	0.001
Administración de cafeína en periodo posnatal	0 (0%)	3 (9.3%)	0.131

b. VARIABLES OBTENIDAS DEL POLISOMNOGRAMA

Análisis de la actividad eléctrica cerebral (EEG)

La actividad de fondo, obtenida en los canales de registro EEG, ha sido normal en todos los casos, y se ha ajustado a la edad gestacional y edad cronológica de cada neonato. No se han encontrado patrones EEG patológicos en ningún niño y todos los trazados han presentado características de normalidad respecto a la simetría y sincronía interhemisférica. En todos los niños se ha objetivado una adecuada correlación entre el trazado EEG y las fases de sueño (SA y ST).

En 2 casos (1 RNT y 1 niño prematuro) se ha objetivado una leve asincronía, con una diferencia de la actividad cerebral izquierda-derecha inferior a 2 segundos, que es considerado normal. En algunos casos se han objetivado hallazgos atípicos que no son considerados patológicos: en 4 RNT (13.3%) y en otros 4 RNPT (12.5%) se ha encontrado un trazado mixto parcialmente discontinuo y de una amplitud discretamente superior a 100 μ V durante el SA, asociado a movimientos oculares rápidos y atonía o hipotonía muscular en la región del mentón, que han permitido identificar a la época como “sueño activo”. **Figura 53.**

En un prematuro (3.1%) y en 2 RNT (6.6%) se ha registrado una actividad rítmica de frecuencia estable en rangos alfa y theta, localizada siempre en región occipital derecha (electrodo O2) durante menos de 12 segundos. En total, la presencia de patrones EEG no habituales pero carentes de valoración patológica ha estado presente de forma similar en ambos grupos ($p = 0.452$), en 6 RNT (20%) y en 5 RNPT (15.6%). **Figura 23.**

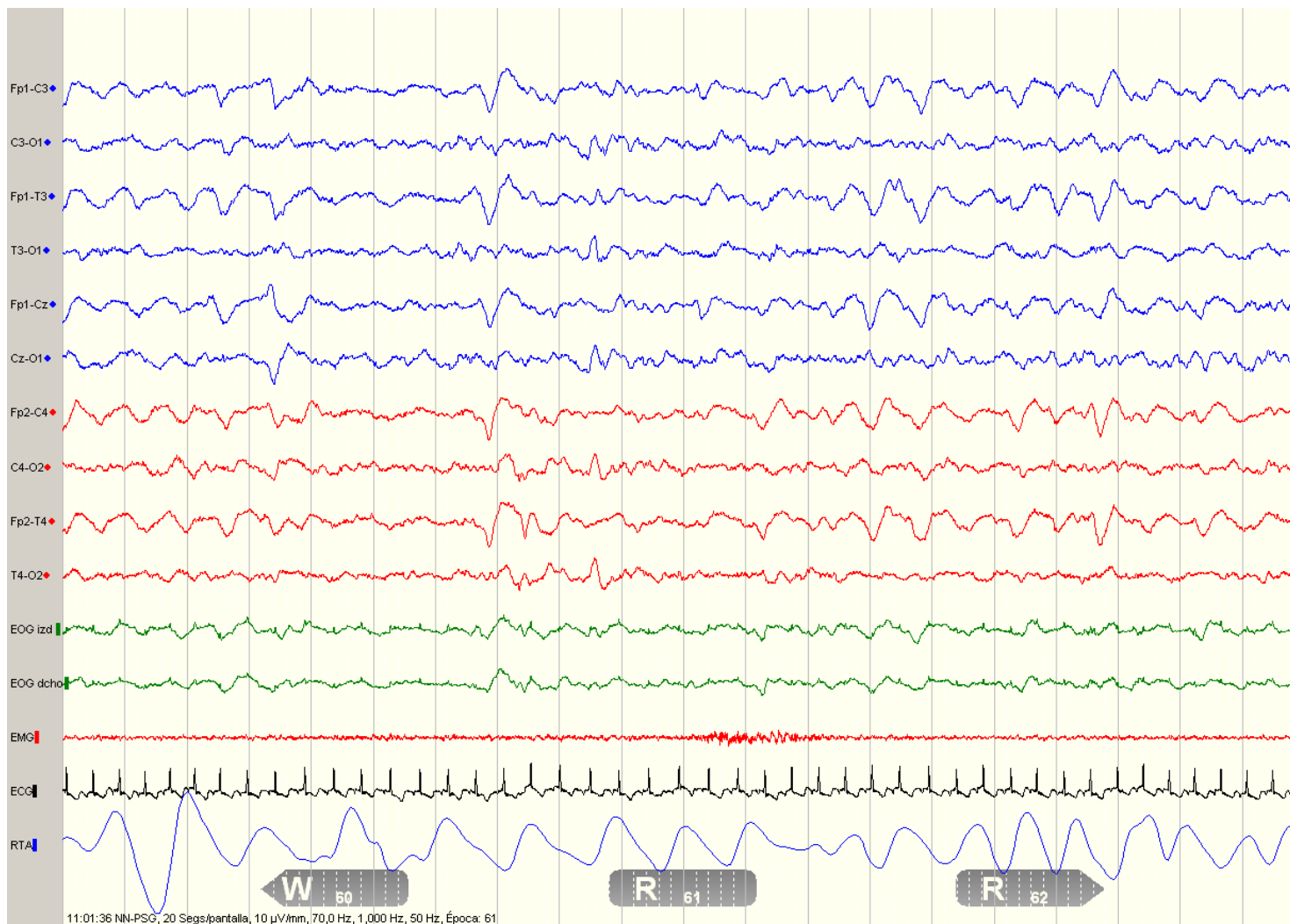


Figura 53. Recién nacido pretérmino con un patrón mixto durante el sueño activo, que asemeja a un patrón hipervoltado lento.

Análisis de la estructura y microestructura del sueño

La posición adoptada por los niños ha estado determinada por las condiciones del registro: han permanecido en decúbito supino y en los brazos de uno de los padres o tutores cuando el estudio se ha realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica, mientras que, cuando la exploración se ha realizado en el Servicio de Neonatología, han descansado en decúbito prono en 18 casos (56.3%), siguiendo las indicaciones de los médicos responsables durante el ingreso. Por este motivo, se ha objetivado una fuerte correlación entre la postura y el antecedente de prematuridad ($p = 0.000$).

La duración de los registros ha sido variable aunque muy similar en ambos grupos, alcanzando los 123 minutos en RNT y 120 minutos en prematuros, y ha dependido fundamentalmente del estado del niño, finalizando en algunos casos ante un despertar prolongado o llanto inconsolable. La duración del episodio de sueño (67 ± 14 minutos en RNT y 66 ± 14 minutos en los prematuros, $p = 0.647$), la eficacia de sueño (relación entre la duración total del sueño y la duración del estudio) y la duración de la vigilia intrasueño también han sido similares en los dos grupos ($p > 0.05$). El sueño se ha iniciado antes en los prematuros ($1.8 \text{ minutos} \pm 2.0$, frente a 3.2 ± 3.3 minutos en RNT, $p = 0.139$) y el primer episodio de sueño ha presentado características típicas de SA en todos excepto en 5 niños prematuros, en quienes el primer estadio de sueño identificado tras el inicio del registro ha sido identificado como ST. Los porcentajes de las diferentes fases de sueño y la duración de los episodios de vigilia durante el sueño se han reflejado en la **tabla 18**.

El sueño activo ha mostrado diferencias relacionadas con la madurez del niño que se han reflejado en su duración, en la morfología y la cantidad de los movimientos oculares rápidos y en la atonía muscular axial durante esta fase del sueño. En nuestro estudio se ha encontrado un mayor porcentaje de sueño activo en los neonatos a término que en los prematuros. **Figura 54**.

Tabla 18. Resultados de la arquitectura del sueño en RNT y RNPT.

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Tiempo total del sueño (minutos)	67 ± 14	66 ± 14	0.647
Eficacia de sueño (%)	77.9 ± 0.1	78.4 ± 0.1	0.688
Latencia de sueño (minutos)	1.8 ± 2.0	3.2 ± 3.3	0.130
Latencia del SA (minutos)	8.3 ± 10.8	11.6 ± 14.7	0.479
Duración vigilia intrasueño (minutos)	14.9 ± 8.5	15.7 ± 8.2	0.719
Duración trazado alternante (minutos)	18.7 ± 10.4	26.2 ± 14.1	0.022
Trazado alternante (%)	27.7 ± 13.8	40.5 ± 18.3	0.011
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	8.8 ± 7.7	12.0 ± 9.8	0.160
Trazado hipervoltado lento (%)	13.2 11.9	17.7 ± 14.2	0.189
Duración ST (minutos)	45.5 ± 12.1	51.5 ± 16.0	0.108
Porcentaje ST (%)	67.9 ± 12.5	77.4 ± 15.6	0.011
Duración SA (minutos)	39.5 ± 10.7	26.3 ± 15.0	0.000
Porcentaje SA (%)	59.1 ± 11.8	41.7 ± 23.6	0.001

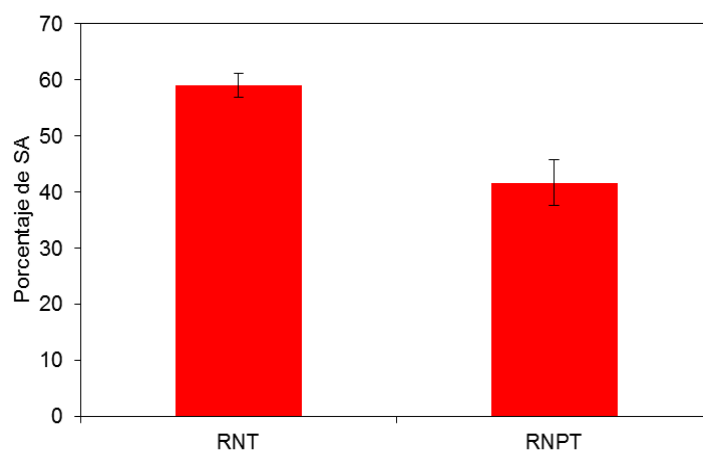


Figura 54. Porcentaje de sueño activo en RNT y RNPT

Además se han cuantificado los movimientos oculares rápidos (MOR), aislados o agrupados en salvas, con los criterios anteriormente descritos. Analizando la densidad

de movimientos oculares rápidos, definida como el porcentaje de SA que contiene MOR, se ha observado que es mayor en RNT ($8.6 \pm 5.9 \%$) que en prematuros ($5.7 \pm 4.5 \%$, $p = 0.032$). También se han encontrado significativamente menos MOR, en términos absolutos, en RNPT (promedio 78.4 frente a 41.5 en RNT) aunque el índice de MOR (número de MOR por minuto de SA), que también ha sido inferior en RNPT, ha tenido escasa significación estadística (hay 5.1 ± 4.0 MOR/minuto de SA en RNT y 3.6 ± 2.9 MOR/minuto de SA en RNPT, $p = 0.096$). En solo 2 prematuros existen MOR de morfología irregular y menor voltaje pero superior o igual a $30 \mu\text{V}$, mientras que en todos los RNT estos movimientos oculares han sido de mayor amplitud y morfología típica, sin diferencia significativa ($p = 0.560$). **Figuras 55 a 57 y tabla 19.**

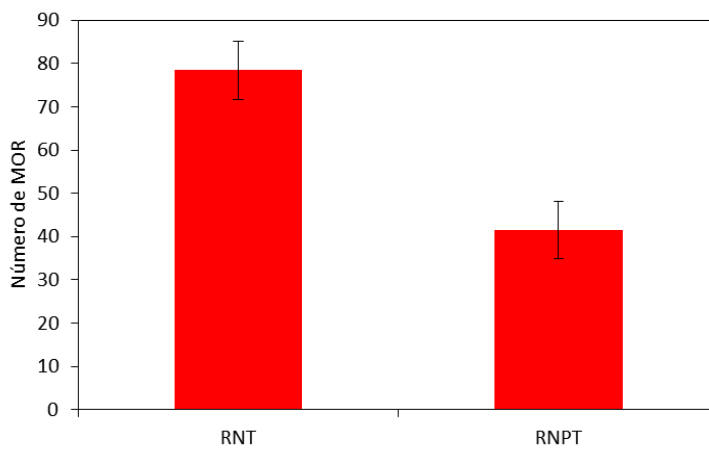


Figura 55. Número de movimientos oculares rápidos (MOR) en el sueño activo en RNT y RNPT.

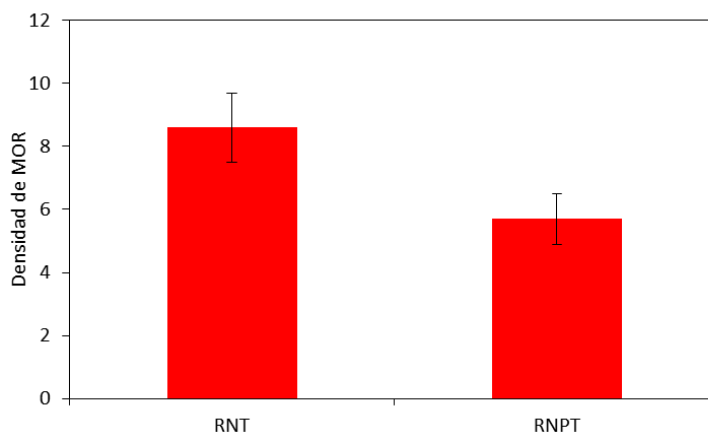


Figura 56. Densidad de movimientos oculares rápidos (MOR) en el sueño activo en RNT y RNPT.

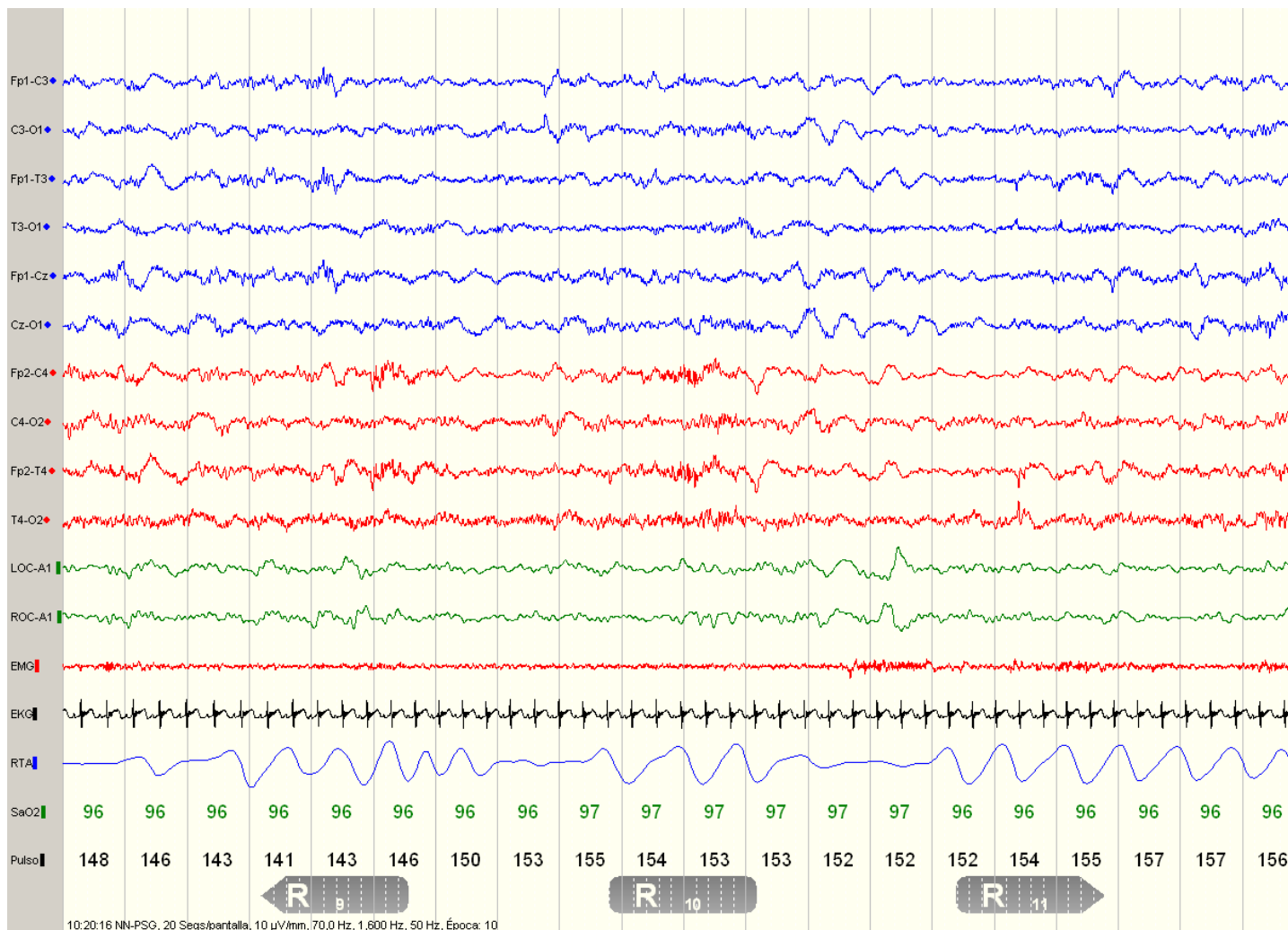


Figura 57. Imagen de sueño activo con movimientos oculares rápidos escasos y de aspecto degradado en un RNPT

La atonía muscular axial registrada en músculos de la región del mentón es una característica definitoria del sueño activo. Es normal que esté ausente hasta en un 20% de la duración total del SA²⁷³ y esta característica se ha mantenido en ambos grupos aunque en RN a término se ha objetivado un mayor porcentaje del SA sin atonía completa en comparación con los prematuros ($p = 0.065$). También en los RNT se ha encontrado una mayor duración total del SA con atonía ($p = 0.012$) en términos absolutos, sin una diferencia significativa del porcentaje SA con atonía sobre la duración total de esta fase de sueño ($p = 0.278$). Los resultados se reflejan en la **tabla 19**.

Tabla 19. Comparación de la microestructura del sueño activo en RNT y RNPT

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Duración del SA (minutos)	39.5 ± 10.7	26.3 ± 15.0	0.000
Porcentaje del SA en el episodio de sueño (%)	59.1 ± 11.8	41.7 ± 23.6	0.001
Número de MOR	78.4 ± 37.6	41.5 ± 37.6	0.000
Densidad de MOR (% SA con MOR)	8.6 ± 5.9	5.7 ± 4.5	0.032
Índice de MOR (Número MOR/minuto SA)	5.1 ± 4.0	3.6 ± 2.9	0.096
Duración SA con atonía (minutos)	18.5 ± 9.2	12.2 ± 9.5	0.012
% SA con atonía	84.1 ± 7.5	86.6 ± 9.5	0.278
Duración SA sin atonía (minutos)	18.5 ± 9.2	12.2 ± 9.5	0.012
% SA sin atonía	18.2 ± 13.2	12.6 ± 9.2	0.065
Amplitud MOR (µV)	96.0 ± 31.7	91.2 ± 32.6	0.560

MOR: Movimientos oculares rápidos.

La presencia de arousals ha sido similar en RNT y en RNPT, con índices muy similares en los dos grupos (RNT: 19.6 ± 6.2 y RNPT: 19.2 ± 9.1, $p = 0.81$) incluso cuando se han analizado en relación con la fase del sueño (en ST y SA) o con su origen (espontáneos o provocados por eventos respiratorios), encontrándose una mayor

presencia de arousal de origen respiratorio en RNPT (0.8 ± 1.3) frente a 0.3 ± 1.1 en RNT ($p = 0.087$). **Tabla 20.**

Tabla 20. Comparación de la distribución de arousals en RNT y RNPT

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Número de arousals	21.4 ± 6.4	20.7 ± 9.3	0.729
Índice de arousals (Número arousals /hora de sueño)	19.6 ± 6.2	19.2 ± 9.1	0.810
Índice de arousals en ST (Número arousals en ST /hora de ST)	15.6 ± 6.6	18.1 ± 9.2	0.225
Índice de arousals en SA (Número arousals en SA/hora de SA)	28.9 ± 15.0	24.4 ± 16.7	0.540
Arousals espontáneos (Número)	21.1 ± 6.6	19.8 ± 9.1	0.087
Arousals respiratorios (Número)	0.3 ± 1.1	0.8 ± 1.3	0.087

Análisis de los eventos respiratorios.

Existen diferencias muy significativas entre ambos grupos cuando se han comparado las características de los eventos respiratorios. La duración media de apneas e hipopneas ha sido mayor en los prematuros (6.5 ± 1.9 segundos frente a 5.2 ± 1.2 segundos en RNT, $p = 0.005$), y la inmadurez también ha determinado la duración máxima de los eventos respiratorios, con cifras promedio de 6.6 ± 1.5 segundos frente a 11.5 ± 8.5 segundos ($p = 0.007$), que alcanzan los 9.7 segundos en RNT y llegan a 44.2 segundos en prematuros. Además, la persistencia de apneas e hipopneas ha sido superior en los RNPT en quienes se han encontrado 7.9 ± 5.9 apneas e hipopneas por hora de sueño, cuando en RNT solo se han registrado 5.0 ± 4.2 eventos por hora de sueño ($p = 0.029$). No se han objetivado diferencias significativas entre ambos grupos del índice de eventos respiratorios en cada fase de sueño (SA y ST).

Analizando la presencia de un patrón respiratorio periódico (“respiración periódica”), habitual en niños inmaduros, se ha observado que es más persistente en los prematuros, donde aparece un promedio de un $10.1 \pm 17.6\%$ de la duración total del sueño frente a un $2.6 \pm 8.3\%$ del total del sueño de los niños nacidos a término ($p = 0.039$), en ambos casos dentro de límites normales según la mayoría de los autores^{60,280,285,286}. Sin embargo, este patrón respiratorio ha estado presente durante más del 5% del sueño en 3 RNT (10%) y durante más del 15% del sueño en 6 RNPT (18.8%) aunque esta diferencia no ha sido significativa ($p = 0.27$). Habitualmente este patrón se ha objetivado durante el ST y en 13 casos también ha aparecido en el transcurso del SA, 2 RNT (6.6%) y 11 RNPT (34.3%). **Tabla 21 y figura 58.**

Tabla 21. Comparación de los eventos respiratorios en RNT y RNPT.

	RN TÉRMINO	RN PRETÉRMINO	Nivel de significación (p)
Índice de apneas-hipopneas (Número eventos/hora de sueño)	5.0 ± 4.2	7.9 ± 5.9	0.029
Índice de apneas-hipopneas en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	12.8 ± 11.6	17.7 ± 15.7	0.270
Índice de apneas-hipopneas en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	8.5 ± 7.3	10.7 ± 7.4	0.223
Duración media apneas-hipopneas (segundos)	5.2 ± 1.2	6.5 ± 1.9	0.005
Duración máxima apneas-hipopneas (segundos)	6.6 ± 1.5	11.5 ± 8.5	0.007
Respiración Periódica (%) *	2.6 ± 8.3	10.1 ± 17.6	0.039
Respiración Periódica superior a límites normales (Número, %)	3 (10%)	6 (18.8%)	0.27

* Porcentaje de respiración periódica (RP): duración total acumulada de RP (minutos) / duración total del sueño (minutos)

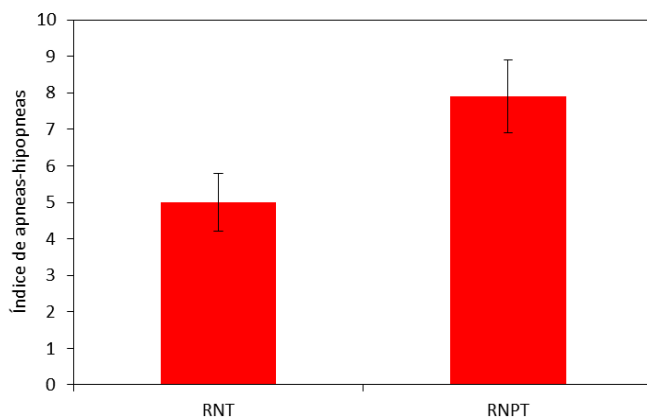


Figura 58. Índice de apneas-hipopneas durante el sueño en RNT y RNPT

Para comparar de forma continua todas las variables estudiadas en relación con la maduración, se han correlacionado con tres parámetros: edad gestacional (EG), edad cronológica (EC) y edad postmenstrual (edad gestacional + edad cronológica), incluyendo en el análisis el grado de madurez o inmadurez del neonato.

7.2. CORRELACIÓN CON LA EDAD GESTACIONAL

La EG refleja la maduración intraútero y se ha analizado su relación con otras variables.

a. VARIABLES OBTENIDAS DE LA HISTORIA MÉDICA DEL NIÑO

Ni la edad materna ($r = -0,043$; $p = 0,742$) ni la presencia de patologías en la madre han sido factores relacionados con la EG aunque se ha objetivado una relación significativa entre la maduración prenatal (EG) y la presencia de tratamientos que han recibido las madres durante la gestación.

En niños con mayor EG se han observado más anomalías leves en el momento del nacimiento. Por el contrario, la madurez intraútero, reflejada en la EG, se ha relacionado significativamente con una mayor peso al nacimiento, menor presencia de tratamientos farmacológicos en el neonato, incluyendo cafeína, menos complicaciones del parto y menor necesidad de reanimación compleja (oxigenoterapia, presión positiva o intubación), obteniéndose puntuaciones más elevadas en el test de Apgar al primer minuto y a los 5 minutos. **Tabla 22.**

Tabla 22. Factores prenatales y perinatales relacionados con la edad gestacional (en semanas).

A

	Ausencia de	Presencia de	Nivel de significación (p)
Patología materna	36.1 ± 4.2	35.3 ± 4.3	0.499
Tratamientos maternos	36.2 ± 4.2	32.3 ± 1.0	0.022
Anomalías al nacimiento	35.4 ± 4.3	38.9 ± 1.5	0.024
Complicaciones del parto	38.9 ± 1.5	33.5 ± 4.1	0.000
Parto por cesárea	35.6 ± 4.3	37.1 ± 3.6	0.227
Necesidad de reanimación compleja	37.0 ± 3.5	32.4 ± 4.5	0.000
Tratamientos en neonato	36.3 ± 3.8	29.1 ± 3.6	0.006
Tratamiento con cafeína	36.0 ± 4.1	30.7 ± 2.1	0.024

B

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Peso al nacimiento (gramos)	0.881	0.000
Apgar a 1 minuto	0.524	0.000
Apgar a 5 minutos	0.555	0.000

A: Variables cualitativas; B: Variables cuantitativas.

b. VARIABLES OBTENIDAS DE LA POLISOMNOGRAFÍA

La presencia de un patrón EEG atípico pero normal no ha tenido ninguna correlación con la EG ($p = 0.350$). Se ha observado que la duración del registro, la duración del sueño, la duración de la vigilia después del inicio del sueño o la latencia del mismo no han tenido relación con la EG. Sin embargo, en los neonatos más inmaduros, con menor EG, ha existido una mayor eficacia de sueño del sueño y mayor latencia del SA (aunque la significación estadística ha sido débil). En 5 niños prematuros el primer estadio de sueño identificado tras el inicio del registro ha presentado características morfológicas sugestivas de ST y este dato ha sido significativamente relevante porque el inicio del sueño como ST se ha objetivado en niños de menor EG (36.2 ± 4.0 semanas en niños cuyo sueño ha comenzado como SA y 30.7 ± 1.7 semanas si el inicio del sueño ha sido como ST; $p = 0.002$). **Tabla 23.**

Tabla 23. Hallazgos polisomnográficos relacionados con la edad gestacional.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Tiempo total del registro (minutos)	(- 0.080)	0.534
Tiempo total del sueño (minutos)	(-0.195)	0.233
Duración de la vigilia intrasueño (minutos)	0.111	0.392
Eficacia de sueño (%)	(-0.241)	0.059
Latencia de sueño (minutos)	0.179	0.163
Latencia del SA (minutos)	(- 0.0227)	0.077

En nuestro estudio se ha observado una correlación entre la EG y la cantidad de SA, menor en niños más inmaduros, como se ha objetivado en la comparación entre RNT y RNPT, con más porcentaje de ST. **Tabla 24 y figura 59.**

Tabla 24. Arquitectura del sueño en relación con la edad gestacional.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Duración trazado alternante (minutos)	(-0.476)	0.000
Trazado alternante (%)	(-0.513)	0.000
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	(-0.252)	0.049
Trazado hipervoltado lento (%)	(-0.187)	0.146
Duración ST (minutos)	(-0.423)	0.001
Porcentaje de ST	(-0.365)	0.004
Duración SA (minutos)	0.450	0.000
Porcentaje de SA	0.555	0.000

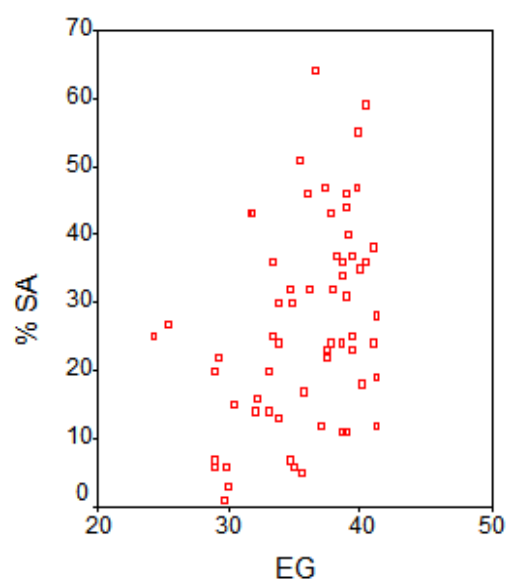


Figura 59. Correlación del porcentaje de sueño activo (SA) con la edad gestacional (EG).

También se ha objetivado un incremento de los movimientos oculares rápidos (MOR) en SA en relación con la EG, que se refleja en una mayor duración total de estos movimientos, la densidad de MOR (porcentaje de SA que contiene MOR) y, menos significativamente, del índice de MOR. Al analizar de forma continua la EG, no se ha encontrado relación con la morfología de los MOR, como ha demostrado el análisis por grupos, RNT y RNPT, ni con la atonía muscular en el mentón. **Tabla 25 y figura 60.**

Tabla 25. Correlación de la microestructura del sueño activo con la edad gestacional.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Duración del SA (minutos)	0.450	0.000
Porcentaje de SA	0.555	0.000
Índice MOR (Número MOR/minuto de SA)	0.230	0.072
Duración MOR (segundos)	0.489	0.000
Densidad MOR (% SA con MOR)	0.285	0.025
Amplitud máxima MOR (μV)	0.103	0.427
Porcentaje de SA con atonía	(-0.127)	0.336
Porcentaje de SA sin atonía	0.154	0.244

MOR: Movimientos oculares rápidos.

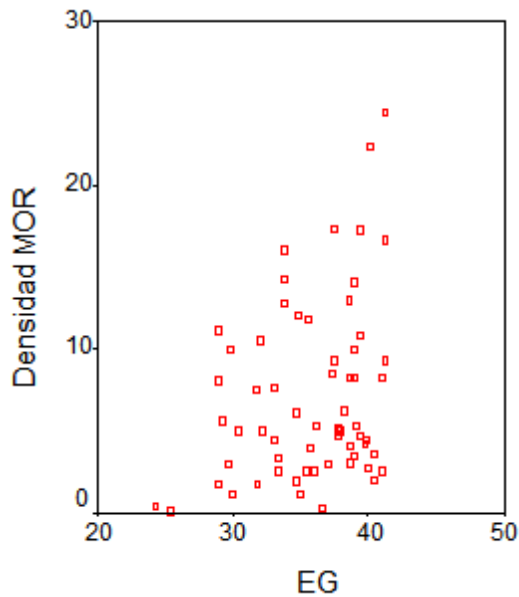


Figura 60. Correlación de la densidad de movimientos oculares rápidos (MOR) en sueño activo y la edad gestacional (EG).

Respecto a la frecuencia de arousals durante el sueño, existe una débil correlación entre la EG analizada de forma continua y la persistencia de arousals en el transcurso del ST, que son más frecuentes en los niños más inmaduros. **Tabla 26.**

Tabla 26. Correlación de la fragmentación del sueño y la edad gestacional.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de arousals (Número de eventos)	0.037	0.772
Índice de arousals en ST (Número de eventos en ST/hora de ST)	(-0.214)	0.095
Índice de arousals en SA (Número de eventos en SA/hora de SA)	0.148	0.252

La maduración intraútero tiene un efecto beneficioso en el patrón respiratorio del niño, con menor persistencia de apneas e hipopneas, independientemente del estadio de sueño, y menor duración de los eventos. Se ha encontrado una relación inversa muy significativa entre la EG y el patrón respiratorio periódico, habitual en los prematuros.

Tabla 27.

Tabla 27. Correlación de los eventos respiratorios con la edad gestacional.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de apenas-hipopneas (Número eventos/hora de sueño)	(-0.277)	0.029
Índice de apenas-hipopneas en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	(-0.147)	0.254
Índice de apenas-hipopneas en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	(-0.0049)	0.705
Duración media de apneas-hipopneas (segundos)	(-0.474)	0.000
Duración máxima de apneas-hipopneas (segundos)	(-0.496)	0.000
Respiración periódica (%)	(-0.296)	0.020
Respiración periódica en SA (Número)	0.038	0.867

7.3. CORRELACIÓN CON LA EDAD CRONOLÓGICA

La edad cronológica de los niños, que refleja la maduración posnatal de los niños, se define como el tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha en la que se han realizado los estudios polisomnográficos.

a. VARIABLES OBTENIDAS DE LA HISTORIA MÉDICA DEL NIÑO

Los datos obtenidos de la historia médica del niño y de la madre son irrelevantes para establecer una correlación con la edad cronológica, que ha estado determinada por el momento de realización de la polisomnografía y éste, a su vez, por las recomendaciones del médico responsable de cada neonato, por la disponibilidad de las familias o adultos responsables de cada niño y por la organización asistencial del Servicio de Neurofisiología Clínica, con valores muy similares en RNT y RNPT (2.4 ± 1.33 frente a 2.1 ± 1.4 , $p = 0.085$).

b. VARIABLES OBTENIDAS DE LA POLISOMNOGRAFÍA

La presencia de un patrón EEG atípico pero normal no ha tenido ninguna correlación con la EC ($p = 0.314$). Se ha objetivado que la EC, como reflejo de la maduración posparto, ha estado relacionada con la duración del registro, la duración del sueño, la duración de la vigilia tras el inicio del sueño y la latencia del sueño, superiores en los niños de mayor edad. La eficacia de sueño y la latencia del SA han sido inversamente proporcionales a la EC de los niños, aunque esta relación ha sido más débil. **Tabla 28.**

Tabla 28. Correlación de los hallazgos polisomnográficos y la edad cronológica.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Tiempo total del registro (minutos)	0.388	0.002
Tiempo total del sueño (minutos)	0.233	0.069
Duración de la vigilia intrasueño (minutos)	0.273	0.032
Eficacia de sueño (%)	(-0.226)	0.077
Latencia de sueño (minutos)	0.244	0.055
Latencia SA (minutos)	(-0.225)	0.079

Como único dato relevante en el análisis de las fases de sueño y la edad posnatal del niño, se ha objetivado una menor cantidad de SA en niños de mayor edad cronológica aunque esta relación no ha sido significativa. No se ha observado ningún tipo de correlación entre la EC y la cantidad de otras fases de sueño o la fase de sueño inicial ($p > 0.05$). **Tabla 29.**

Tabla 29. Correlación de la arquitectura del sueño y la edad cronológica.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Duración trazado alternante (minutos)	0.060	0.644
Trazado alternante (%)	0.049	0.705
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	0.019	0.884
Trazado hipervoltado lento (%)	(-0.044)	0.735
Duración ST (minutos)	0.130	0.314
Porcentaje de ST	(-0.071)	0.582
Duración SA (minutos)	0.107	0.410
Porcentaje de SA	(-0.006)	0.963

Tampoco se ha objetivado que la edad cronológica determine ninguna modificación del número y duración de los MOR (y, consecuentemente, del índice y densidad de MOR) ni de su morfología y amplitud. Sin embargo hay que puntualizar que la densidad de los MOR (o el porcentaje del SA con estos movimientos rápidos) ha sido sensiblemente inferior en los niños mayores. Solo se ha encontrado una relación entre la edad posnatal y la ausencia de atonía muscular en SA, que es más evidente en los niños más mayores.

Tabla 30.

Respecto a la estabilidad del sueño, se ha objetivado de forma significativa una mayor fragmentación en SA en niños más mayores (con mayor edad cronológica o EC) mientras que en ST no han existido diferencias valorables según la EC. **Tabla 31.**

Tabla 30. Correlación de la microestructura del sueño activo y la edad cronológica.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Duración del SA (minutos)	0.107	0.410
Porcentaje de SA	(-0.006)	0.963
Índice MOR (Número MOR/minuto de SA)	(-0.201)	0.117
Duración MOR (segundos)	(-0.143)	0.266
Densidad MOR(% SA con MOR)	(-0.244)	0.095
Amplitud máxima MOR (μV)	(-0.0072)	0.577
Porcentaje de SA con atonía muscular	(-0.120)	0.365
Porcentaje SA sin atonía muscular	0.287	0.027

Tabla 31. Correlación de la fragmentación del sueño y la edad cronológica.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de arousals (Número eventos/hora de sueño)	0.043	0.742
Índice de arousals en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	(-0.121)	0.349
Índice de arousals en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	0.262	0.040

Por último, la maduración posnatal, es decir, la edad cronológica de los niños no ha tenido ningún tipo de influencia en la aparición de eventos respiratorios ni de un patrón respiratorio periódico ($p > 0.05$). **Tabla 32.**

Tabla 32. Correlación de la aparición de eventos respiratorios y la edad cronológica.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de apneas-hipopneas (Número eventos/hora de sueño)	(-0.059)	0.646
Índice de apneas-hipopneas en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	(-0.031)	0.809
Índice de apneas-hipopneas en SA (Número eventos en ST/hora de SA)	(-0.053)	0.683
Duración media de apneas-hipopneas (segundos)	(-0.130)	0.339
Duración máxima de apneas-hipopneas (segundos)	0.026	0.851
Respiración periódica (%)	(-0.013)	0.919
Respiración periódica en SA (Número, %)	(-0.137)	0.542

7.4. CORRELACIÓN CON LA EDAD POSTMENSTRUAL

La edad postmenstrual (EPM) refleja el conjunto de la maduración prenatal y posnatal

a. VARIABLES OBTENIDAS DE LA HISTORIA MÉDICA DEL NIÑO

La edad de la madre tampoco ha determinado, en nuestro estudio, el grado de maduración prenatal y posnatal ($r = -0,082$; $p = 0,526$). Sin embargo, como se ha objetivado al relacionar la EG con la presencia de tratamientos recibidos por la madre durante la gestación, se ha observado una mayor presencia de tratamientos en niños más pequeños, con menor EPM, que está determinada por la EG, sin ninguna diferencia significativa en relación con la presencia de patología materna.

Paradójicamente los niños más mayores también han tenido algún tipo de anomalía de leve intensidad, frente a los más pequeños, hallazgo que podría estar relacionado con la selección de los pacientes. Sin embargo y de forma más lógica, los niños más inmaduros han recibido con mayor frecuencia algún tipo de tratamiento, fundamentalmente cafeína. Además, las complicaciones del parto y la necesidad de una reanimación neonatal compleja (con necesidad de oxígeno, CPAP o cardiotónicos) han estado determinadas por el estado madurativo del niño, que no ha influido en el tipo de parto en estos niños. **Tabla 33.**

Tabla 33. Relación entre los factores prenatales y eventos objetivados en periodo posnatal inmediato y la edad postmenstrual (en semanas).

	Ausencia de	Presencia de	Nivel de significación (p)
Patología materna	38.5 ± 4.1	37.1 ± 4.2	0.233
Tratamientos maternos	38.3 ± 4.2	35.0 ± 3.1	0.049
Anomalías al nacimiento	37.5 ± 4.1	42.5 ± 1.6	0.002
Tratamientos en neonato	38.4 ± 4.1	33.1 ± 1.6	0.013
Tratamiento con cafeína	38.2 ± 4.1	33.6 ± 1.6	0.05
Complicaciones del parto	41.4 ± 1.9	35.5 ± 3.8	0.000
Parto por cesárea	38.6 ± 3.3	37.9 ± 4.3	0.749
Necesidad de reanimación compleja	39.2 ± 3.8	34.8 ± 3.6	0.000

El peso al nacimiento y la necesidad de reanimación neonatal han estado relacionados muy significativamente con la EPM, determinada al menos parcialmente por la EG. **Tabla 34.**

Tabla 34. Correlación entre el peso al nacimiento y la puntuación del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Peso (gramos)	0.840	0.000
Apgar a 1 minuto	0.524	0.000
Apgar a 5 minutos	0.555	0.000

b. VARIABLES OBTENIDAS DE LA POLISOMNOGRAFÍA

La presencia de un patrón EEG atípico pero normal no ha tenido ninguna correlación con la EPM ($p = 0.250$). En nuestro estudio, ni la duración del registro, ni la del sueño ni la de la vigilia después del inicio del sueño se han relacionado directamente con la EPM. Sin embargo, se ha encontrado una mayor eficacia de sueño en niños con menor EPM. En los niños más maduros se ha objetivado un inicio de sueño más tardío pero una menor latencia del primer episodio del SA. **Tabla 35.**

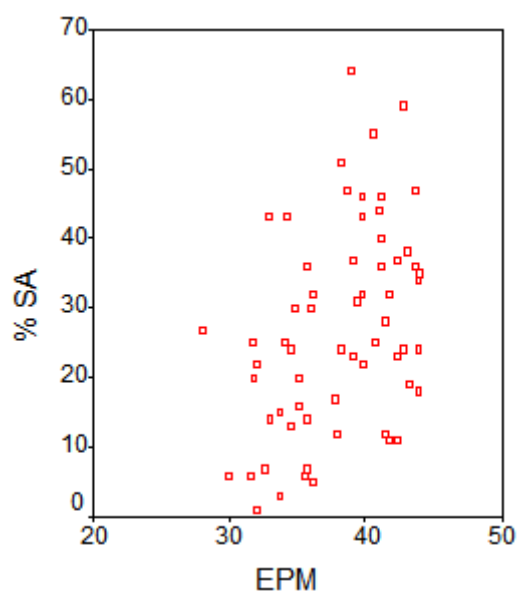
Tabla 35. Correlación entre los hallazgos polisomnográficos y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Tiempo total del registro (minutos)	0.062	0.630
Tiempo total del sueño (minutos)	(-0.094)	0.468
Duración vigilia intrasueño (minutos)	0.207	0.107
Eficacia del sueño (%)	(-0.296)	0.019
Latencia de sueño (minutos)	0.252	0.048
Latencia del SA (minutos)	(-0.305)	0.016

En relación con la arquitectura y distribución de las fases de sueño, hemos observado que los niños más maduros han tenido más SA de forma muy significativa. Como se ha observado tras el análisis de la EG, también ha existido una relación con la cantidad del ST y de los estadios identificados como “2” y “3”, más escasos en los niños más mayores. El inicio del sueño en ST se ha objetivado en niños de menor EPM (33.4 ± 1.7 semanas en niños cuyo sueño ha comenzado como SA y 38.4 ± 4.1 semanas si el inicio del sueño ha sido como ST; $p = 0.007$). **Tabla 36 y figura 61.**

Tabla 36. Correlación entre la arquitectura del sueño y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Duración trazado alternante (minutos)	(-0.452)	0.000
Trazado alternante (%)	(-0.497)	0.000
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	(-0.231)	0.071
Trazado hipervoltado lento (%)	(-0.188)	0.143
Duración ST (minutos)	(-0.368)	0.003
Porcentaje de ST	(-0.399)	0.001
Duración SA (minutos)	0.493	0.000
Porcentaje de SA	0.545	0.000

**Figura 61.** Correlación entre el porcentaje de sueño activo (SA) y la edad postmenstrual (EPM).

El análisis de la microestructura del SA ha reflejado una relación directa entre la duración total de los movimientos oculares rápidos (MOR) y la maduración del niño, al contrario que otros parámetros que evalúan estos movimientos (número, amplitud máxima, morfología y otras variables calculadas a partir de estos parámetros, es decir, índice de MOR y densidad de MOR). Aunque la relación es más débil, también se ha objetivado que los niños más maduros han tenido una mayor proporción del SA sin atonía muscular. **Tabla 37 y figura 62.**

Tabla 37. Correlación entre la microestructura del sueño activo y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice MOR (Número MOR/minuto de SA)	0.162	0.210
Duración MOR (segundos)	0.443	0.000
Densidad MOR (% SA con MOR)	0.210	0.101
Amplitud MOR (μV)	0.081	0.533
Porcentaje de SA con atonía	(-0.184)	0.163
Porcentaje de SA sin atonía	0.240	0.067

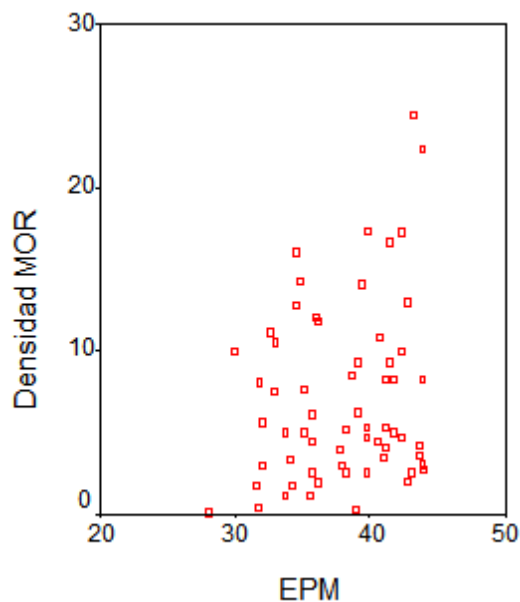


Figura 62. Correlación entre el porcentaje de sueño activo (SA) y la edad postmenstrual (EPM).

Aunque globalmente no se ha observado una diferencia significativa de la fragmentación del sueño en función de la EPM, se ha objetivado una menor presencia de arousals durante el ST en niños más mayores, con más arousals en SA. **Tabla 38.**

Tabla 38. Correlación entre la fragmentación del sueño y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de arousals (Número eventos/hora de sueño)	0.061	0.636
Índice de arousals en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	(-0.249)	0.051
Índice de arousals en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	(0.262)	0.04

La maduración intraútero y posnatal, en conjunto, ha tenido un efecto favorable únicamente en la duración de las apneas-hipopneas (no así en su número) y en la persistencia de la respiración periódica durante el sueño, que ha sido significativamente inferior en los niños más maduros. **Tabla 39.**

Tabla 39. Correlación entre la aparición de eventos respiratorios y la edad postmenstrual.

	Coefficiente de correlación (r)	Nivel de significación (p)
Índice de apneas-hipopneas (Número eventos /hora de sueño)	(-0.279)	0.028
Índice de apneas-hipopneas en ST (Número eventos en ST /hora de ST)	(-0.139)	0.283
Índice de apneas-hipopneas en SA (Número eventos en SA /hora de SA)	(-0.057)	0.657
Duración media de apneas-hipopneas (segundos)	(-0.510)	0.000
Duración máxima de apneas-hipopneas (segundos)	(-0.483)	0.000
Respiración periódica (%)	(-0.296)	0.019
Respiración periódica en SA (Número)	0.006	0.979

7.5. CORRELACIÓN DE OTRAS VARIABLES Y PARÁMETROS OBTENIDOS DEL POLISOMNOGRAMA

a. TABAQUISMO MATERNO

Se han investigado los antecedentes de tabaquismo materno en la historia médica realizada antes del parto y se ha observado que las madres de neonatos a término han declarado haber fumado durante y fuera del embarazo en mayor proporción que las madres de los niños prematuros (23.3% en RNT frente a 3.1% en RNPT, $p = 0.024$).

Si este dato corresponde a la realidad, los hijos de madres fumadoras son, significativamente, más maduros (mayor EG, mayor edad cronológica y mayor EPM), tienen mayores puntuaciones del test de Apgar a los 5 minutos y mayor duración del sueño y del SA. Aunque no existen diferencias en el nº de movimientos oculares rápidos o MOR, se ha encontrado, significativamente, una menor densidad y menor índice de MOR en hijos de madres fumadoras. Este hallazgo puede explicarse por la diferencia que existe en la duración del SA entre ambos grupos y no puede atribuirse al sesgo de información, que atribuye más proporción de madres fumadoras en niños nacidos a término. Otras variables no han presentado una relación significativa con las exposiciones al humo del tabaco antes y durante la gestación, incluidas las apneas-hipopneas y la respiración periódica. En ninguno de estos niños el sueño ha comenzado con un trazado identificado como ST. **Tablas 40 y 41.**

Tabla 40. Correlación entre el tabaquismo materno y la maduración prenatal y posnatal y el bienestar fetal en el momento del parto.

	MADRE NO FUMADORA	MADRE FUMADORA	Nivel de significación (p)
Edad gestacional (semanas)	35.5 ± 3.9	37.6 ± 5.5	0.039
Edad cronológica (semanas)	2.1 ± 1.2	3.5 ± 1.7	0.023
Edad postmenstrual (semanas)	37.5 ± 4.0	41.2 ± 4.0	0.012
Apgar 1 minuto	8.2 ± 1.2	8.8 ± 0.7	0.213
Apgar 5 minutos	9.0 ± 0.7	9.6 ± 0.7	0.038

Tabla 41. Correlación entre el tabaquismo materno y resultados de la polisomnografía.

	MADRE NO FUMADORA	MADRE FUMADORA	Nivel de significación (p)
Tiempo total del registro (minutos)	82.3 ± 14.4	99.2 ± 16.0	0.010
Tiempo total del sueño (minutos)	65.0 ± 13.3	76.0 ± 15.4	0.057
Eficacia de sueño (%)	78.5 ± 9.9	76.2 ± 6.5	0.308
Latencia de sueño (minutos)	2.3 ± 2.7	3.8 ± 3.6	0.308
Latencia del SA (minutos)	105 ± 13.6	6.6 ± 7.0	0.866
Duración trazado alternante (minutos)	22.5 ± 13.0	23.3 ± 13.0	0.760
Trazado alternante (%)	35.0 ± 17.8	29.5 ± 13.6	0.431
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	10.5 ± 9.2	9.8 ± 7.3	0.866
Trazado hipervoltado lento (%)	15.8 ± 13.7	13.3 ± 10.3	0.768
Duración ST (minutos)	48.6 ± 14.8	48.6 ± 13.1	0.875
Porcentaje de ST	74.0 ± 14.6	64.8 ± 15.1	0.113
Duración SA (minutos)	31.1 ± 14.6	43.4 ± 9.6	0.034
Porcentaje de SA	49.1 ± 21.6	57.1 ± 10.8	0.501
Índice de arousals (Número eventos/hora de sueño)	19.5 ± 8.1	18.4 ± 5.0	0.875
Número de MOR	61.6 ± 43.6	43.8 ± 20.9	0.542
Índice de MOR (Número MOR/minuto de SA)	4.6 ± 3.6	1.9 ± 1.5	0.027
Densidad de MOR (% SA con MOR)	7.6 ± 5.5	3.9 ± 2.8	0.050
Amplitud máxima MOR (µV)	95.0 ± 33.9	83.7 ± 9.3	0.393
Número de apneas-hipopneas en SA	2.9 ± 3.5	2.5 ± 1.9	0.756
Índice de apneas-hipopneas en SA (Número eventos/hora de SA)	9.7 ± 12.4	5.4 ± 3.6	0.662
Número de apneas-hipopneas en ST	7.5 ± 6.5	6.8 ± 3.8	0.891
Índice de apneas-hipopneas en ST (Número eventos/hora de ST)	6.8 ± 5.6	5.5 ± 2.8	0.659
Respiración periódica (%)	6.9 ± 15.0	3.2 ± 7.0	0.453

b. TIPO DE PARTO

La incidencia de cesáreas ha sido muy similar en niños nacidos a término y prematuros (25 RNT, 83.3% y 28 RNPT, 87.5%; $p = 0.73$). La proporción de varones ha sido similar en RN nacidos por vía vaginal o por cesárea (55.6% y 54.7% respectivamente, $p = 1$) y tampoco se ha observado una correlación del tipo de nacimiento con el grado de madurez prenatal (EG, EPM) o posnatal (EC, EPM) ni con la presencia de patología o tratamientos maternos durante la gestación. Se ha observado que los niños nacidos por cesárea han tenido con mayor frecuencia madres fumadoras y mayor necesidad de administración de tratamientos en el periodo perinatal (incluida cafeína) aunque la diferencia no ha sido significativa ($p > 0.05$), probablemente por un escaso número de pacientes incluidos en el análisis (9 niños nacidos por un parto vaginal). Los niños nacidos por cesárea no han presentado más anomalías que los nacidos por vía vaginal, ni han precisado reanimación cardiopulmonar neonatal compleja (evaluada por la puntuación del test de Apgar) ni ha tenido relación con el peso o la talla del recién nacido o la posición adoptada por el niño durante la polisomnografía.

Respecto a los parámetros relacionados con el sueño, el tipo de parto no ha influido en la duración del sueño, la eficacia de sueño o la latencia del primer episodio de sueño o de SA. Como en otras variables, la diferencia con niños nacidos por vía vaginal ha sido evidente aunque no estadísticamente significativa ($p > 0.05$) en algunos parámetros, como el inicio del sueño como ST o la presencia de parámetros EEG atípicos pero no patológicos, más frecuentes en niños nacidos por cesárea.

Tampoco existen diferencias significativas en el número de apneas e índices de apneas-hipopneas (totales y en relación con la fase del sueño) aunque los niños nacidos tras cesárea tienen menos hipopneas (la diferencia ha sido mínima aunque estadísticamente significativa) y un menor porcentaje de RP, cuyo valor promedio se encuentra dentro de límites normales, con cifras de saturación de oxígeno similar en ambos grupos.

En niños nacidos por cesárea se ha observado mayor duración y porcentaje de SA y, aunque no existe una correlación entre la duración de la vigilia intrasueño y el tipo de parto, se ha objetivado que estos niños se han despertado menos veces, con un número similar de arousals (totales, espontáneos y de origen respiratorio).

El análisis de la microestructura del SA no ha mostrado diferencias significativas relacionadas con el tipo de parto salvo el porcentaje de esta fase del sueño sin la atonía muscular característica, que es mayor en los niños nacidos por cesárea.

No se ha observado una mayor proporción de un sexo según el tipo de parto, ni más anomalías al nacimiento, necesidad de reanimación neonatal compleja ni complicaciones del parto. Tampoco el tabaquismo, la patología materna o la presencia de algún tratamiento en la madre durante la gestación han determinado la práctica de una cesárea. **Tablas 42 a 45 y figura 63.**

Tabla 42. Correlación entre el tipo de parto y la maduración prenatal y posnatal, el sexo del feto y el bienestar fetal en el momento del parto o en periodo posnatal inmediato.

	PARTO VAGINAL	PARTO POR CESÁREA	Nivel de significación (p)
Sexo (% varones)	55.6%	54.7%	1
Edad gestacional (semanas)	37.1 ± 3.6	37.5 ± 4.3	0.174
Edad cronológica (semanas)	1.8 ± 1.0	2.3 ± 1.4	0.772
Edad postmenstrual (semanas)	38.6 ± 3.3	37.9 ± 4.3	0.126
Patología materna (%)	37.5%	34%	1
Tabaquismo materno (%)	0%	15.1%	0.590
Tratamientos maternos (%)	12.5%	9.4%	1
Peso (gramos)	2.650.5 ± 673.9	2.650.8 ± 877.7	0.236
Talla (centímetros)	48.1 ± 2.1	48.1 ± 4.1	0.539
Anomalías al nacimiento (%)	12.5%	11.3%	1
Tratamientos en el neonato (%)	0%	7.5%	1
Tratamiento con cafeína en el neonato (%)	0%	5.7%	1
Necesidad de reanimación compleja (%)	25%	26.4%	1
Apgar 1 minuto	8.3 ± 1.5	8.3 ± 1.1	0.677
Apgar 5 minuto	9.3 ± 0.7	9.1 ± 0.8	0.991
Posición en decúbito prono (%)	22.2%	30.2%	1

Tabla 43. Correlación entre el tipo de parto y la arquitectura del sueño.

	PARTO VAGINAL	PARTO POR CESÁREA	Nivel de significación (p)
Tiempo total de registro (minutos)	74.5 ± 12.2	86.2 ± 15.5	0.440
Tiempo total de sueño (minutos)	58.9 ± 13.3	67.7 ± 13.8	0.912
Eficacia de sueño (%)	77.1 ± 8.0	78.4 ± 9.7	0.589
Patrones EEG atípicos (%)	0%	25%	0.309
Inicio del sueño en ST(%)	0%	9.4%	1
Latencia de sueño (minutos)	1.9 ± 3.0	2.6 ± 2.8	0.657
Latencia de SA (minutos)	6.2 ± 6.2	10.6 ± 13.7	0.976
Duración vigilia intrasueño (minutos)	13.8 ± 5.2	15.6 ± 8.7	0.187
Número episodios vigilia intrasueño	14.1 ± 4.2	12.8 ± 4.8	0.038
Número episodios vigilia intrasueño y de arousals	35.2 ± 9.5	33.8 ± 10.2	0.020
Índice de arousal (Número eventos/hora de sueño)	21.5 ± 8.8	19.0 ± 7.6	0.343
Índice de arousal en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	16.1 ± 6.6	17.0 ± 8.3	0.045
Índice de arousal en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	32.6 ± 18.6	25.5 ± 15.3	0.254
Número Arousals espontáneos	20.5 ± 7.7	20.4 ± 8.0	0.056
Número Arousals respiratorios	0.56 ± 1.1	0.6 ± 1.2	0.729
Duración trazado alternante (minutos)	17.6 ± 9.8	23.4 ± 13.3	0.021
Trazado alternante (%)	28.6 ± 13.7	35.3 ± 17.8	0.016
Duración trazado hipervoltado lento (minutos)	14.0 ± 14.1	9.8 ± 7.8	0.347
Trazado hipervoltado lento (%)	21.2 ± 19.3	14.6 ± 11.9	0.496
Duración SA (minutos)	28.1 ± 14.7	33.4 ± 14.6	0.029
Porcentaje de SA	50.0 ± 26.5	50.2 ± 19.8	0.042
Duración ST (minutos)	41.4 ± 14.3	49.8 ± 14.3	0.418
Porcentaje de ST	71.3 ± 17.5	73.1 ± 14.5	0.223

Tabla 44. Correlación del tipo de parto y la microestructura del sueño activo.

	PARTO VAGINAL	PARTO POR CESÁREA	Nivel de significación (p)
Duración SA (minutos)	28.1 ± 14.7	33.4 ± 14.6	0.029
Porcentaje de SA	50.0 ± 26.5	50.2 ± 19.8	0.042
Duración ST (minutos)	41.4 ± 14.3	49.8 ± 14.3	0.418
Porcentaje de ST	71.3 ± 17.5	73.1 ± 14.5	0.223
Número de MOR	75.7 ± 55.85	56.5 ± 38.7	0.881
Índice de MOR (Número eventos/minuto de SA)	5.9 ± 4.7	4.0 ± 3.2	0.289
Duración MOR (segundos)	86.7 ± 65.0	60.6 ± 43.1	0.960
Densidad MOR (% SA con MOR)	8.1 ± 5.1	6.9 ± 5.5	0.289
Porcentaje SA sin MOR	91.8 ± 5.1	92.6 v 5.6	0.401
Amplitud máxima de MOR (µV)	75.1 ± 30.6	96.7 v 31.4	0.170
Porcentaje SA con atonía	84.0 ± 10.6	85.7 ± 8.3	0.107
Porcentaje SA sin atonía	13.4 ± 10.5	15.6 ± 11.7	0.012

Tabla 45. Correlación entre el tipo de parto y los eventos cardiorespiratorios.

	PARTO VAGINAL	PARTO POR CESÁREA	Nivel de significación (p)
Número Apneas-Hipopneas en SA	4.8 ± 4.8	4.1 ± 3.8	0.952
Índice de Apneas-Hipopneas en SA (Número eventos en SA/hora SA)	16.3 ± 16.8	15.2 ± 13.6	0.541
Índice de Apneas-Hipopneas en ST (Número eventos en ST/hora ST)	11.4 ± 8.3	9.3 ± 7.3	0.299
Número Apneas totales	6.3 ± 4.7	6.3 ± 5.7	0.428
Número Hipopneas totales	1.2 ± 2.2	1.0 ± 1.7	0.013
Número Apneas-Hipopneas totales	7.5 ± 5.3	7.4 ± 6.3	0.189
Índice de Apneas-Hipopneas totales (Número eventos/hora de sueño)	7.3 ± 5.1	6.6 ± 5.4	0.129
Duración media apneas-hipopneas (segundos)	5.6 ± 1.4	5.9 ± 1.7	0.153
Duración máxima apneas-hipopneas (segundos)	8.3 ± 2.9	9.4 ± 7.1	0.594
Respiración periódica (%)	8.9 ± 14.3	6.1 ± 14.3	0.000

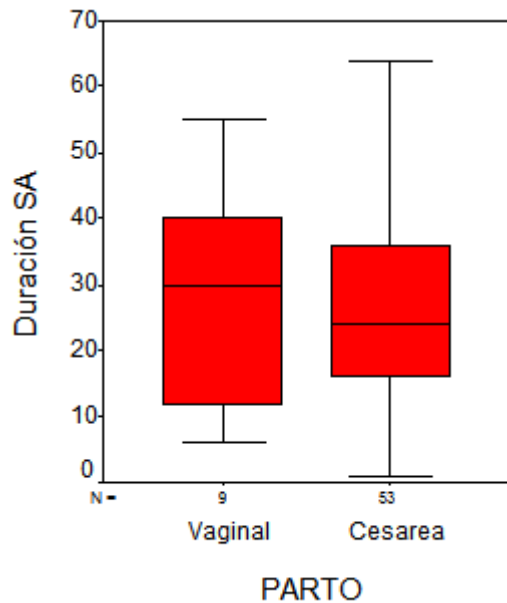


Figura 63. Correlación entre el tipo de parto y la duración del sueño activo (SA).

c. POSICION DEL NIÑO DURANTE EL ESTUDIO

La posición adoptada por los niños ha sido determinada por las condiciones del registro: cuando el estudio se ha realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica, los niños han permanecido acostados en los brazos de uno de los padres o tutores, en decúbito supino; sin embargo, cuando el estudio se ha realizado en el Servicio de Neonatología, muchos niños han descansado en decúbito prono. En total, dieciocho prematuros (56.3%) y ningún RN a término han dormido en decúbito prono, por lo que los antecedentes de prematuridad ($p = 0.000$), edad gestacional (0.000) y edad postmenstrual ($p = 0.000$) han estado estrechamente vinculados a esta variable, que ha sido independiente de la edad cronológica del niño ($p = 0.926$).

Este hecho ha determinado que exista un fuerte correlación de la postura (prono) con una mayor necesidad de reanimación cardiopulmonar compleja ($p = 0.007$), mayor frecuencia de complicaciones del parto ($p = 0.000$), mayor presencia de tratamientos maternos ($p = 0.005$) y mayor frecuencia de inicio del sueño en ST ($p = 0.022$), como ha ocurrido con los RNPT.

Como en RNPT, también se ha asociado la postura en decúbito prono con menor peso del feto al nacer ($p = 0.000$), mayor complejidad de la RCP ($p = 0.002$), mayor necesidad

de tratamientos en el niño como cafeína ($p = 0.022$), menor puntuación de Apgar a los 5 minutos ($p = 0.001$) aunque no tan evidente al minuto de vida ($p = 0.009$), mayor persistencia de respiración periódica durante el sueño ($p = 0.041$), menor duración y porcentaje de SA ($p = 0.002$ en ambos casos) y mayor latencia de esta fase de sueño ($p = 0.057$), menos arousals en SA ($p = 0.018$), menos movimientos oculares rápidos (MOR), menos densidad de MOR y menos índice de MOR ($p = 0.000$, $p = 0.070$ y $p = 0.134$, respectivamente), mayor número e índice de apneas e hipopneas ($p = 0.026$ y $p = 0.054$, respectivamente), mayor duración de las apneas ($p = 0.000$) y mayor arousals provocados por estos eventos ($p = 0.008$) y menor saturación mínima y máxima de oxígeno ($p = 0.000$ y 0.027 , respectivamente).

Otras variables no han estado influidas por la postura del niño durante el estudio, como la duración del registro o del episodio de sueño, latencia del sueño, fragmentación global del sueño (índice de arousals) o atonía durante el SA, con niveles de significación $p > 0.05$. **Tablas 46 y 47.**

Tabla 46. Correlación de la postura adoptada durante el estudio y resultados de la polisomnografía (arquitectura y microestructura del sueño).

	D. SUPINO	D. PRONO	Nivel de significación (p)
Tiempo total del registro (minutos)	83.5 ± 16.5	86.8 ± 13.2	0.209
Tiempo total del sueño (minutos)	65.4 ± 14.7	69.1 ± 12.0	0.235
Eficacia de sueño (%)	77.6 ± 10.1	79.7 ± 7.9	0.550
Latencia de sueño (minutos)	2.8 ± 3.1	1.8 ± 1.8	0.429
Latencia de SA (minutos)	7.7 ± 10.1	15.5 ± 17.3	0.057
Duración SA (minutos)	33.7 ± 11.4	22.8 ± 16.9	0.002
Porcentaje de SA	56.8 ± 14.2	34.0 ± 24.9	0.002
Duración ST (minutos)	45.0 ± 12.3	57.5 ± 15.7	0.004
Porcentaje de ST	68.6 ± 13.7	83.0 ± 12.7	0.001
Número arousal	21.7 ± 7.9	19.5 ± 8.3	0.298
Número arousals respiratorios	0.73 ± 1.3	0.8 ± 1.0	0.197
Número arousals espontáneos	20.8 ± 7.8	18.3 ± 9.3	0.247
Índice de arousals (Número eventos/hora de sueño)	20.2 ± 7.8	17.4 ± 7.5	0.200
Índice de arousals en ST (Número eventos en ST/hora de ST)	16.7 ± 8.1	17.5 ± 8.3	0.625
Índice de arousals en SA (Número eventos en SA/hora de SA)	29.3 ± 15.5	19.8 ± 15.1	0.018
Índice de MOR (Número MOR en SA/minuto de SA)	4.7 ± 3.7	3.2 ± 2.6	0.134
Densidad MOR (% SA con MOR)	7.9 ± 5.7	5.2 ± 4.0	0.070
Porcentaje de SA sin MOR	91.5 ± 5.7	94.7 ± 4.0	0.027
Porcentaje de SA con atonía	84.4 ± 8.5	87.8 ± 8.5	0.145
Porcentaje de SA sin atonía	16.6 ± 12.4	12.1 ± 8.5	0.157

Tabla 47. Correlación de la postura adoptada durante el estudio y resultados de la polisomnografía (eventos respiratorios).

	D. SUPINO	D. PRONO	Nivel de significación (p)
Duración media de apneas-hipopneas (segundos)	5.3 ± 1.2	7.0 ± 2.0	0.000
Duración máxima de apneas-hipopneas (segundos)	7.1 ± 1.8	13.8 ± 10.2	0.000
Número de Apneas-hipopneas	6.3 ± 5.3	10.2 ± 7.2	0.026
Índice de apneas-hipopneas (Número eventos/hora de sueño)	5.9 ± 5.1	8.6 ± 5.5	0.054
Respiración periódica (%)	4.1 ± 9.3	12.2 ± 21.5	0.041

8. DISCUSIÓN

La polisomnografía se ha convertido en una herramienta diagnóstica habitual en los Servicios de Neonatología, que ofrece una información muy relevante de la función del sistema nervioso central, registrando simultáneamente la actividad eléctrica cerebral, el tono y actividad en músculos de la región del mentón y los movimientos oculares. Erler y colaboradores recomiendan que esta prueba sea realizada por personal cualificado y entrenado en el manejo e interpretación de los estudios polisomnográficos en esta población³¹⁴.

Los niños han sido seleccionados excluyendo cualquier patología materna y/o tratamientos farmacológicos que haya podido afectar al estado neurológico del niño por el tipo de trastorno o por su grado de severidad. Teniendo en cuenta esta condición, se han incluido finalmente 8 RNT y 14 RNPT con patología materna (luxación congénita de cadera, infección por virus H1N1, diabetes mellitus, secuelas del síndrome tóxico tóxico, taquicardia sinusal, salpinguectomía, colestasis intrahepática, hipotiroidismo leve, embarazo ectópico previo, hipertensión arterial, pielonefritis, artritis reumatoide, crecimiento intrauterino retardado, asma, abortos previos, psoriasis). Estas patologías han sido más frecuentes en madres de RNT (41.9%) que en niños prematuros (26%) y, aunque esta diferencia no ha sido significativa, se ha confirmado la escasa trascendencia de estos trastornos en la gestación. Solo 7 madres de RNPT han recibido algún tratamiento farmacológico (ácido acetilsalicílico, levotiroxina, insulina, corticoides y metamizol), que no ha tenido consecuencias adversas clínicas o polisomnográficas en ninguno de los niños.

El grado de maduración de cada niño se ha determinado de varias formas: clasificándole como “término” o “pretérmino” según la edad gestacional (igual o superior a 37 semanas e inferior a esta fecha), o bien en función de la edad gestacional (que evalúa la maduración intraútero o fetal), la edad cronológica (que evalúa la maduración posnatal) y la edad postmenstrual (que incluye a las 2 anteriores), como variables continuas.

De esta forma, los niños más inmaduros han presentado un peso inferior y una puntuación inferior del test de Apgar al minuto y a los 5 minutos. Las únicas madres

que han recibido tratamientos farmacológicos durante la gestación por patología subyacente han sido las madres de RNPT y este parámetro se ha visto, por tanto, estrechamente relacionado con la maduración del niño, sin consecuencias significativas en su estado neurológico ni en las características del sueño. Los niños más maduros han tenido menos complicaciones en el parto (que, en todos los niños analizados han sido de leve intensidad), menos necesidad de reanimación cardiopulmonar compleja, han presentado menos anomalías y han precisado con menor frecuencia la administración de caféina tras el parto por riesgo de apneas. Ni la edad de la madre ni el tipo de parto (vaginal o mediante cesárea) han tenido ninguna influencia en el grado de maduración prenatal ni posnatal.

MADURACIÓN CEREBRAL Y ARQUITECTURA DEL SUEÑO

Como hemos visto, las características EEG del sueño pueden ser marcadores útiles para evaluar el desarrollo e integridad del sistema nervioso central en etapas precoces de la vida²⁰⁷ y la realización de un estudio polisomnográfico en neonatos es una herramienta extremadamente útil para evaluar los parámetros que pueden evaluar su maduración. Sin embargo algunos autores no han encontrado diferencias en la arquitectura del sueño de RNT y RNPT¹⁸ pero en algunos casos se ha descrito una menor presencia de ondas agudas frontales en niños con encefalopatía, estando ausentes en los más severamente afectados²¹¹.

Dreyfus-Brisac²⁰⁸ señalaba que el desarrollo del sueño y de la actividad EEG no depende del peso del niño al nacimiento ni de la edad cronológica sino de la edad postconcepcional o de la edad gestacional y se han descrito modificaciones en la maduración del ST, con menor intervalo entre los brotes de ondas lentas hipervoltadas, característicos del trazado alternante, y en un menor número de grafoelementos delta-beta²⁰⁹.

En nuestro estudio, todos los niños han presentado una actividad eléctrica cerebral de características normales y acordes a su etapa madurativa. En ningún caso se han registrado patrones o grafoelementos patológicos aunque se han objetivado patrones EEG atípicos carentes de significación patológica, como la presencia de un trazado mixto de voltaje discretamente superior a la amplitud habitual (menos de 100 μ V)

durante el SA en 4 RNT y en 4 RNPT o una actividad rítmica en el rango alfa o theta⁵, cuya duración nunca ha superado los 12 segundos y siempre se ha manifestado en la región occipital derecha en 2 RNT y 1 RNPT.

Se ha demostrado que el porcentaje de sueño REM o del SA es un índice de la maduración cerebral en RNPT²⁶⁵ y, en este sentido, es razonable pensar que los RNPT con menores edad gestacional y edad postmenstrual tienen menos SA que los nacidos a término^{4,118,129,139,302}. Coincidiendo con estos trabajos, hemos demostrado que la maduración prenatal analizada como una variable binaria (RNT, RNPT) o de forma continua (edad gestacional, edad postmenstrual) ha estado relacionada directa y significativamente con el porcentaje del sueño activo (y una relación inversa con el sueño tranquilo y del sueño caracterizado con un trazado alternante). Otros investigadores han descrito una mayor proporción de ST con un trazado alternante pero en su estudio han incluido grandes prematuros de menos de 32 semanas de EG, con registros realizados durante 12 horas¹²⁹.

Los resultados que hemos obtenido son comparables a los descritos en otros estudios realizados con idénticas condiciones de registro y metodología aplicada²⁸⁵ y se ha encontrado una correlación entre la maduración y la latencia del sueño, objetivándose en los niños más maduros un inicio de sueño más tardío.

Sin embargo, existen otros parámetros que no han estado influidos por la maduración prenatal (edad gestacional, edad postmenstrual o identificando al niño como “termino” o “pretérmino”), como la duración de la vigilia intrasueño o la fragmentación del mismo, analizadas a partir del índice de arousals global y específico según la fase del sueño o en función de su origen. Otros investigadores han descrito un menor número de arousals en los niños más inmaduros, durante la totalidad del sueño y específicamente en ST¹²⁹, aunque la identificación de los mismos no se ha ajustado a los criterios utilizados en nuestro estudio, publicados con posterioridad²³³. En nuestro caso, el índice de arousals en sueño es casi idéntico en RNT y RNPT pero, aunque el análisis en función de la fase de sueño no muestra diferencias significativas en ambos grupos, se observa una débil correlación inversa entre la maduración prenatal y el índice de arousals en ST, que es mayor en los niños más inmaduros. Otros estudios^{8,315} han demostrado un mayor número de arousals durante el SA, aunque han incluido los arousals subcorticales, no

reconocidos por el Pediatric Task Force de la AASM en las recomendaciones publicadas en 2007⁵⁰.

Como señalan algunos autores, la vida extrauterina del RNPT (edad cronológica) no acelera la maduración EEG sino la adquisición de patrones comportamentales durante el sueño, es decir, la maduración cerebral está más relacionada con edad postmenstrual que con la edad cronológica^{5,208,209}. En nuestro estudio, hemos observado que la edad posnatal, reflejada en la edad cronológica, ha tenido relación con una mayor duración del registro, con mayor duración de la vigilia intrasueño y un inicio de sueño más tardío. Probablemente, los niños más pequeños han presentado una mayor letargia aunque la duración total del sueño ha sido independiente de la edad de los niños. Aunque algunos autores han demostrado que la maduración posnatal está relacionada con una menor cantidad de arousals corticales²⁴¹, en nuestro trabajo no hemos encontrado ninguna influencia de la edad cronológica en la arquitectura del sueño (duración y proporción de las fases del sueño, arousals y fragmentación del sueño, características y cuantificación de MOR y eventos respiratorios), excepto con algunos fenómenos relacionados con el SA: porcentaje de esta fase de sueño sin atonía muscular y el índice de arousals en SA.

¿SON LOS MOVIMIENTOS OCULARES RÁPIDOS UN ÍNDICE DE MADURACIÓN CEREBRAL?

Del mismo modo que la actividad delta en el EEG refleja la “intensidad del sueño NREM”, podemos expresar la “intensidad del sueño REM” mediante 2 parámetros: el número total de movimientos oculares rápidos o MOR (y, por tanto, el índice de estos movimientos) y la duración total de los MOR (que permite calcular la densidad). Según la AASM³⁶, un movimiento ocular rápido (MOR) es un movimiento rápido y conjugado, con una deflexión inicial de menos de 0.5 segundos y, aunque no existe consenso, parece razonable establecer una amplitud mínima de 30 μV ²⁵³, pudiendo aparecer aislados o agrupados en 5 o más MOR²⁵⁷.

Se ha demostrado que el porcentaje de sueño REM o del SA es un indicador del riesgo madurativo en RNPT²⁶⁵ y una menor cantidad de MOR durante el sueño activo o el sueño REM constituye un factor de riesgo de deterioro cognitivo a medio plazo^{4,118,129,139,265}. En nuestro trabajo hemos observado que los RNPT tienen

significativamente menos MOR durante el SA, en números absolutos, coincidiendo con otros estudios también realizados en neonatos^{4,118,129,139,301}. En adultos se han descrito más MOR en SA que en recién nacidos, con un rango muy amplio que oscila entre 5.5 y 33.3 MOR/minuto de sueño REM como valores promedio²⁵². Sin embargo no ha sido posible establecer unas cifras de referencia ante la disparidad de los métodos utilizados^{252,266,269}.

Como ya hemos comentado, las medidas de la actividad fásica en sueño REM pueden ser un indicador de afectación del sistema nervioso central^{260,270} y en sujetos con retraso madurativo, el índice más significativo y objetivo (de forma independiente) de la función cognitiva es la densidad de MOR³¹⁶, entendido como la relación entre la duración total de MOR y la duración del SA. La densidad de MOR también se ha estudiado y utilizado como marcador de organicidad en adultos deprimidos²⁶⁰ pero solo algunos investigadores han analizado este parámetro en neonatos humanos^{263,264,269,270,271,272}. En nuestro estudio, la maduración prenatal analizada como una variable binaria (RNT, RNPT) o de forma continua (edad gestacional) ha demostrado una relación directa y significativa de la maduración prenatal con la proporción del SA que contienen MOR, es decir, la densidad de MOR, calculada a partir de la medida del tiempo acumulado con MOR (duración total de todos los movimientos oculares rápidos en el transcurso del sueño REM). En este trabajo hemos demostrado que, en RNPT, existe menor porcentaje de SA con presencia de MOR (densidad de MOR): 5.7 ± 4.5 % frente a 8.6 ± 5.9 en RNT ($p = 0.032$). Otros autores han analizado este parámetro en RN y han encontrado valores superiores en RNPT (10.6% a las 34-35 semanas de EG, 14.1% a las 36-37 semanas de EG) y 12.3% en RNT²⁶⁹. Aunque, en nuestro estudio, la densidad de MOR no ha estado relacionada con la edad postmenstrual, se ha objetivado una mayor duración del SA que contiene MOR, en términos absolutos, en los niños más maduros, efecto al que contribuye la maduración en la etapa prenatal (edad gestacional). En adultos y con los mismos criterios, otros autores han descrito mayores porcentajes, oscilando entre 14 y 27%^{266,268}.

Aunque no existe significación estadística ($p = 0.096$) en nuestro análisis, sí se aprecia una diferencia evidente en la cantidad de MOR por minuto de SA (índice de MOR): 3.6 ± 2.9 MOR/min SA en RNT frente a 5.1 ± 4.0 MOR/min SA en RNPT, valores

similares a los descritos por Kohyama y colaboradores en recién nacidos (4.4 ± 2.5 MOR/minuto de SA)²⁶³. Sin embargo, no hemos encontrado ninguna correlación entre el índice de los MOR en SA y la amplitud máxima de estos movimientos con el grado de maduración prenatal (edad gestacional, edad postmenstrual).

En RNPT se han descrito, con mayor persistencia que en RNT, MOR en forma de brotes o agrupamientos (“storm”)²⁷⁰ aunque su número disminuye con la edad cronológica, hallazgo que podría representar un retraso del desarrollo o una disfunción. Sin embargo, en nuestro estudio, la maduración posnatal (edad cronológica) no ha tenido influencia en las características y cuantificación de MOR.

ATONÍA MUSCULAR EN SUEÑO ACTIVO Y MADURACIÓN CEREBRAL

La acetilcolina es corresponsable de la inhibición muscular característica del sueño REM y del SA, junto con otros fenómenos, y está presente durante más del 80% de esta fase del sueño²⁷³. La atonía muscular en sueño REM está disminuida o ausente en adultos afectados de enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer) y el incremento del tono muscular en sueño REM está relacionado con el grado de deterioro neurológico³¹⁷.

Aunque en neonatos no se ha analizado habitualmente este parámetro, en nuestro estudio hemos observado que existe menos porcentaje del SA sin atonía muscular en músculos de la región del mentón en los prematuros (12.7 ± 9.2 frente a 18.2 ± 13.2 en RNT; $p = 0.065$), sin diferencias valorables con otros parámetros ni al analizar la maduración prenatal de forma continua ni la maduración prenatal o posnatal (edad gestacional, edad cronológica, edad postmenstrual). Sin embargo sería muy interesante analizar este parámetro en un mayor número de niños, para evaluar la función colinérgica en los procesos madurativos cerebrales.

EVENTOS RESPIRATORIOS Y MADURACIÓN CEREBRAL

La inestabilidad respiratoria es una característica inherente en los neonatos y la presencia de apneas es un fenómeno ligado a este periodo madurativo, desapareciendo con la edad. Esta inestabilidad es más evidente en niños más inmaduros, por lo que los

eventos respiratorios deben ser considerados teniendo en consideración el grado de madurez prenatal y posnatal.

La persistencia de la respiración periódica (RP) durante el sueño representa un dato que puede ayudar a valorar el grado de maduración neurológica del niño, pudiendo alcanzar un 15.5-25% del sueño en RNPT^{61,280,285} y hasta un 5% en RNT al nacimiento (hasta un 2% del sueño a los 2 meses de edad, menos del 1% del sueño a los 6 meses de edad)^{60,280,286}. Otros autores han tenido en cuenta porcentajes superiores, que alcanzan hasta un 35% del sueño¹⁸² independientemente de la edad gestacional, hasta un 14.5% en RNT a las 3 semanas de vida²⁸⁷ o, incluso, hasta un 31% del sueño en RNT y 60% en RNPT⁶¹.

Cuando hemos analizado los eventos respiratorios en relación al grado de maduración prenatal y posnatal, de forma continua (edad gestacional, edad cronológica, edad postmenstrual) o identificando a los niños como RNT o RNPT, hemos encontrado, en los niños más inmaduros, más apneas e hipopneas durante el sueño (sin diferencias significativas cuando se han analizado por fases de sueño) y mayor duración de estos eventos. Aunque se ha descrito una mayor frecuencia de apneas y otros eventos respiratorios durante el SA¹⁴⁹, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en relación con la fase del sueño.

La respiración periódica (RP) solo ha estado presente en una proporción superior a límites normales en 9 niños, 3 RNT (10%) y en 6 RNPT (18.8%), es decir, superior al 5% y al 15% del sueño respectivamente, y la persistencia de este patrón respiratorio periódico ha sido superior en los niños más inmaduros ($10.11 \pm 17.58\%$ frente a un 2.64 ± 8.36 en RNT). Aunque no hemos objetivado diferencias de las apneas-hipopneas o una RP patológica en ST y SA como en otros análisis^{149,280,286}, hemos observado una mayor proporción de niños en los que la RP (fisiológica o patológica) aparecía durante el SA (2 = 6.6% RNT y 11 = 34.3% RNPT)

Algunos autores han objetivado que la maduración posnatal influye favorablemente con una reducción del número de apneas (incluso en SA), menor duración de las mismas y disminución de la respiración periódica²⁸⁷, pero en nuestro estudio no hemos observado

diferencias significativas de los eventos respiratorios relacionadas con la EC, que ha sido similar en RNT y RNPT y siempre inferior a 4 semanas.

INFLUENCIA DE LOS ANTECEDENTES DE TABAQUISMO MATERNO, TIPO DE PARTO Y POSICIÓN EN EL SUEÑO

TABAQUISMO MATERNO

Se han investigado los antecedentes de tabaquismo materno en la historia médica realizada antes del parto y se ha observado que las madres de neonatos a término han declarado haber fumado durante y antes del embarazo en mayor proporción que las madres de los niños prematuros (23.3% en RNT frente a 3.1% en RNPT, $p = 0.024$), dato que contrasta con aquellos reflejados en otros estudios, con más madres fumadoras en RNPT (18.3% en RNPT frente a un 10.2% de madres fumadoras de RNT)¹⁸. Puede haber existido un sesgo de información, derivado de la ocultación de datos en las madres de RNPT que, ante el temor a ser censuradas por su actitud, hayan declarado no haber fumado durante ni antes de la gestación. Si este dato corresponde a la realidad, en nuestro estudio, los hijos de madres fumadoras han sido más maduros (mayor edad gestacional, mayor edad cronológica y mayor edad postmenstrual), obteniendo mayores puntuaciones del test de Apgar a los 5 minutos, con mayor duración del sueño y del SA, hallazgos que son atribuibles a la estrecha correlación con los antecedentes (RNT). Sin embargo se han encontrado menor densidad y menor índice de MOR en los hijos de madres fumadoras, dato que aparece en niños más inmaduros y no puede atribuirse al sesgo de información. Aunque algunos autores relacionan arousabilidad y tabaquismo^{173,244}, en nuestro estudio no se ha encontrado una relación significativa del número de arousals, fragmentación del sueño (índice de arousals), número e índice de apneas-hipopneas o respiración periódica con los antecedentes de tabaquismo materno. En ninguno de estos niños, hijos de madres fumadoras, el sueño ha comenzado con un trazado identificado como ST.

TIPO DE PARTO

En la literatura médica existen referencias esporádicas relativas al estudio de la relación entre el sueño y el parto por cesárea. En algunos casos se ha analizado la calidad del sueño de la madre durante el embarazo y el tipo de parto encontrándose mayor incidencia de cesárea en mujeres que han tenido problemas de sueño durante la gestación^{318,319,320}. Pocos han sido los investigadores que han analizado las consecuencias del tipo de parto en el sueño del niño, aunque se ha encontrado una mayor ritmicidad circadiana, es decir, un predominio del sueño nocturno, en niños nacidos mediante parto vaginal^{321,322}.

En nuestro estudio, la incidencia de cesáreas ha sido excepcionalmente elevada e independiente del grado de maduración prenatal o posnatal (edad gestacional, edad cronológica, edad postmenstrual) de los niños y de la posición adoptada por el niño durante la polisomnografía, sin diferencias significativas en la proporción de sexos ni con la presencia de patología materna (leve y sin consecuencias significativas en el feto) o tratamientos maternos durante la gestación, anomalías objetivadas tras el parto, necesidad de reanimación cardiopulmonar neonatal compleja o el peso y la talla del recién nacido. Sin embargo, se ha observado que los niños nacidos por cesárea han tenido con mayor frecuencia madres fumadoras (ninguna madre de RNT y 15% de madres de RNPT) y una mayor tendencia a necesitar tratamientos en el periodo perinatal, incluida cafeína. En ambos casos, la diferencia no ha sido significativa, probablemente por el escaso número de pacientes de cada grupo.

Respecto a los parámetros relacionados con el sueño, el tipo de parto no ha influido en la duración del sueño, su eficacia o la latencia del primer episodio de sueño. En niños nacidos por cesárea se ha objetivado, con mayor frecuencia, el inicio del sueño como ST, patrones EEG atípicos pero no patológicos o la duración de la vigilia intrasueño, aunque esta diferencia no ha sido significativa. Algunos autores han descrito mayor incidencia de apneas en niños nacidos tras cesárea opcional³²³, pero en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en el número de apneas e índices de apneas-hipopneas (totales y en relación con la fase del sueño). En este trabajo, en el que se han incluido niños nacidos tras cesárea opcional y cesárea programada o urgente por patología materna, cesárea previa, complicaciones durante el parto vaginal, etc., se ha

objetivado que los niños nacidos tras cesárea han tenido menos hipopneas (con una mínima diferencia aunque estadísticamente significativa) y menor porcentaje de respiración periódica, cuyo valor promedio se encuentra dentro de límites normales en ambos grupos. Las cifras de la saturación de oxígeno ha sido similar en niños nacidos tras parto vaginal o por cesárea.

Sin embargo, los niños nacidos por cesárea han presentado menos despertares de más de 10 segundos de duración (identificados como episodios de vigilia intrasueño) en el transcurso del sueño, con un número similar de arousals totales, espontáneos y de origen respiratorio. También se ha objetivado una mayor proporción del SA y mayor porcentaje de esta fase del sueño sin la atonía muscular característica. Estos hallazgos también se han encontrado en niños más maduros pero, como no existe correlación entre el tipo de parto y la maduración prenatal y posnatal, se deben atribuir exclusivamente al parto mediante cesárea.

POSICIÓN DEL NIÑO DURANTE EL ESTUDIO

La posición adoptada por los niños ha sido determinada por las condiciones del registro: cuando el estudio se ha realizado en el Servicio de Neurofisiología Clínica, los niños han permanecido acostados en los brazos de uno de los padres o tutores, en decúbito supino. Cuando el estudio se ha realizado en el Servicio de Neonatología, muchos niños han descansado en decúbito prono. En total, dieciocho prematuros (56.3%) y ningún RN a término han dormido en decúbito prono, por lo que la maduración prenatal ha estado estrechamente vinculada a esta variable (al contrario que la edad cronológica). Este hecho ha determinado que exista una fuerte correlación de la postura (prono) con mayor necesidad de reanimación neonatal compleja, complicaciones del parto y necesidad de tratamientos maternos. Como en RNPT, la primera fase del sueño de los niños que han dormido en decúbito prono ha sido, con mayor frecuencia, una época de ST.

Otras asociaciones han coincidido con los hallazgos objetivados en RNPT y pueden atribuirse a este antecedente: menor peso del feto al nacer, mayor complejidad de la reanimación cardiopulmonar y menor puntuación del test de Apgar a los 5 minutos (menos evidente al minuto de vida), menor duración y porcentaje de SA, menos

densidad de MOR, mayor número e índice de apneas e hipopneas, mayor duración de las apneas y mayor persistencia de la respiración periódica durante el sueño.

Sin relación con los antecedentes de prematuridad, en los niños que han descansado en decúbito prono se ha objetivado, de forma significativa, una mayor latencia del SA, menos MOR y menos índice de MOR, menos arousals en SA, y más arousals provocados por los eventos respiratorios, con menor saturación de oxígeno. Estas variables pueden ser atribuidas exclusivamente a la posición, sin que sean confundidas con la inmadurez del niño.

Como en los niños nacidos pretérmino, hemos encontrado un menor número e índice de arousals en niños que han descansado en decúbito prono, aunque la relación no ha sido estadísticamente significativa. Otros investigadores también han encontrado más apneas y menos arousals en los niños que descansan en decúbito prono^{171,324} aunque Ariagno y colaboradores no han encontrado diferencias significativas en el sueño de los RNPT que han descansado en decúbito prono respecto a aquellos que lo han hecho en decúbito supino³²⁵.

Otras variables han sido independientes de la postura del niño durante el estudio, como la duración del registro o del episodio de sueño, la latencia del sueño o la atonía durante el SA.

9. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la polisomnografía es una herramienta extremadamente útil para analizar la actividad eléctrica cerebral, registrada en las derivaciones EEG, y permite evaluar la función del tronco del encéfalo, como estructura que controla la función cardiorrespiratoria y los mecanismos de vigilia y sueño. De este modo la polisomnografía es un sistema de registro de eventos significativos durante el sueño (apneas-hipopneas, respiración periódica, arousals) y además permite evaluar la maduración del sistema nervioso central en recién nacidos.

Esta conclusión global está basada en las siguientes **conclusiones principales**:

1. Aunque la maduración posnatal del niño (determinada por la edad cronológica) no influye en las características del sueño en los primeros días de vida, se demuestra que existe una estrecha relación del sueño con la maduración prenatal.
2. La existencia de patrones electroencefalográficos atípicos es un hallazgo muy poco frecuente en neonatos sanos, independiente de su grado madurativo.
3. En algunos niños nacidos a término presuntamente sanos se pueden registrar patrones respiratorios o electroencefalográficos de carácter patológico que reflejan, independientemente de los antecedentes de prematuridad, una mayor inmadurez, que es habitualmente transitoria.

Además, existen otras **conclusiones secundarias** que se exponen a continuación:

1. El inicio del sueño en neonatos ocurre habitualmente con un episodio de sueño activo aunque en algunos niños puede aparecer en primer lugar un episodio de sueño tranquilo que, en nuestro estudio, son los recién nacidos por cesárea o acostados en decúbito prono durante el polisomnograma. Se confirma que los niños más maduros y de mayor edad cronológica comienzan a dormir más tarde.
2. La continuidad global del sueño, reflejada en el número e índice de arousals, es independiente de la maduración prenatal y de la edad cronológica. Este parámetro tampoco está relacionado significativamente con los antecedentes de tabaquismo materno, con la postura adoptada por el niño durante el estudio polisomnográfico ni con el tipo de parto.

3. Existe menos sueño activo en recién nacidos prematuros y con menores edades gestacionales, en niños nacidos mediante parto vaginal y en niños que han descansado en decúbito prono durante el estudio.
4. Los prematuros tienen menos movimientos oculares rápidos en sueño activo y los niños con menor edad gestacional, analizada de forma continua, tienen una menor proporción del sueño activo con estos movimientos (densidad de movimientos oculares rápidos) aunque su número no difiere significativamente del resto.
5. Existe menor proporción de atonía muscular en sueño activo en los niños más maduros, de mayor edad cronológica o nacidos por cesárea, sin relación con la posición adoptada durante el estudio.
6. La aparición de apneas e hipopneas y un patrón respiratorio periódico son más frecuentes en los niños más inmaduros y en los niños que han permanecido acostados en decúbito prono durante el registro polisomnográfico pero no tienen ninguna relación con el tipo de parto.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹Scher MS. Neurophysiological assessment of brain function and maturation: I and II. A measure of brain adaptation in high risk infants. *Pediatr Neurol.* 1997;16(4): 287-95.
- ²Scher MS, Jones BL, Steppe DA, Cork DL, Seltman HJ, Banks DL. Functional brain maturation in neonates as measured by EEG-sleep analyses. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114(5): 875-82.
- ³Scher MS, Steppe DA, Dokianakis SG, Guthrie RD. Maturation of phasic and continuity measures during sleep in preterm neonates. *Pediatr Res.*1994; 36: 732 – 737.
- ⁴Scher MS. Normal electrographic-polysomnographic patterns in preterm and full term infants. *Semin Pediatr. Neurol.* 1996; 3: 2 –12.
- ⁵Selton D, Andre M, Hascoet JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clin Neurophysiol.* 2000; 111: 2116 –2124.
- ⁶Holditch-Davis D, Scher M, Schwartz T, Hudson-Barr D. Sleeping and waking state development in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2004; 80(1):43-64.
- ⁷The International Paediatric Work Group on Arousals. The scoring of arousals in healthy term infants (between the ages of 1 and 6 months). *J Sleep res.* 2005; 14: 37-41.
- ⁸Franco P, Seret N, Van Hees JN, Scaillet S, Groswasser J, Kahn A. Influence of swaddling on sleep and arousal characteristics of healthy infants. *Pediatrics.* 2005; 115(5): 1307-1311.
- ⁹Gaultier C. Cardiorespiratory adaptation during sleep in infants and children. *Pediatr Pulmonology.* 1995; 19(2): 105-17.
- ¹⁰Bartoshuk AK, Tennant JM. Human neonatal EEG correlates of sleep-wakefulness and neural maturation. *J Psychiatr Res.* 1964; 69:73-83.
- ¹¹Borsini W, Lambruschini P, Marcacci G. The study of sleep in full term and preterm neonates with EEG polygraphy. *Riv Neurol.* 1990; 60(6): 234-9.
- ¹²Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M, et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr Res.*1993; 34: 624 –628.
- ¹³Eliet-Flescher J, Dreyfus-Brisac C. The sleep of the full-term newborn and premature infant. II. Electroencephalogram and chin muscle activity during maturation. *Biol Neonat.* 1966; 10(5): 316-39.

- ¹⁴Goto K, Wakayama K, Sonoda H, Ogawa T. Sequential changes in electroencephalogram continuity in very premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992; 82: 197 –202.
- ¹⁵Joseph JP, Lesevre N, Dreyfus-Brisac C. Spatio-temporal organization of EEG in premature infants and full-term new-borns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1976; 40(2): 153-68.
- ¹⁶Oliverio A. The maturation of the E.E.G. and sleep: genetic and environmental factors. *Rev Electroencephalogr NeurophysiolClin.* 1977; 7(3): 263-8.
- ¹⁷Reinoso-Suárez F, de Andrés I, Rodrigo-Angulo ML, Garzón M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev.*2001; 5:63-78.
- ¹⁸Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Rybine D, Fabrikant G, Corwin M, Crowell D, Weese-Mayer DE; CHIME Study Group. Sleep architecture in term and preterm infants beyond the neonatal period: the influence of gestational age, steroids, and ventilatory support. *Sleep.* 2005 Nov;28(11):1428-36.
- ¹⁹Hata T, Kanenishi K, Akiyama M, Tanaka H, Kimura K Real-time 3-D sonographic observation of fetal facial expression. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005; 31(4):337-40.
- ²⁰Reissland N, Francis B, Mason J, Lincoln K. Do facial expressions develop before birth? *PLoS One.* 2011;6(8):e24081.
- ²¹Kim TH, Lee JJ, Chung SH, Lee HH, Lee KH, Choi KY, Lee SH. Efficacy of assessment in fetal behaviour by four dimensional ultrasonography. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(5):439-43.
- ²²Kurjak A, Tikvica A, Stanojevic M, Miskovic B, Ahmed B, Azumendi G, Di Renzo GC. The assessment of fetal neurobehavior by three-dimensional and four-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Oct;21(10):675-84.
- ²³Legido A, Valencia I, Smith JD. Fetal neurological evaluation. *Rev Neurol.*2004;39(5):454-64.
- ²⁴Peirano, P., C. Algarin, C., Uauy, R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr.* 2003; 143(4 Suppl): S70-9.
- ²⁵Mirmiran M, Ariagno RL. Influence of light in the NICU on the development of circadian rhythms in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2000; 24(4):247-57.

- ²⁶Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: arousal events. *Sleep Med.* 2012; 13(3):243-51.
- ²⁷Berger H. Über das elektroencephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiat.* 1929; 87:527-36.
- ²⁸Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:1-304.
- ²⁹Loomis A, Harvey E, Hobart G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science.* 1935; 81:597-8.
- ³⁰Aserinsky E, Kleitman N. A motility cycle in sleeping infants as manifested by ocular and gross bodily activity. *J Appl Physiol.* 1955; 8:11-13.
- ³¹Aserinsky E. and Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science.* 1953; 118: 273-274.
- ³²Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1957; 9(4):673-90.
- ³³Siegel J. The discovery of REM sleep. En: Siegel J, editor. *The neural control of sleep&waking.* New York: Springer-Verlag; 2002. p . 106.
- ³⁴Jouvet M. and Michel F. Correlations électromyographiques du sommeil chez le chat. *C R Soc. Biol. (Paris).* 1959; 153: 422-425.
- ³⁵Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized technology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
- ³⁶Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications,* 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- ³⁷Illingworth RS. Sleep problems in the first three years. *Br Med J.* 1951; 4709:722-8.
- ³⁸Wagner I. Curves of sleep depth in newborn infants. *J Genet Psycho.* 1939; 55:121-35.
- ³⁹Dreyfus-Brisac C, Fischgold H, Samson-Dollfus D, et al. Veille, sommeil et al réactivité sensorielle chez le prématuré, le nouveauné et le nourisson. *Clin Neurophysiol* 1957; Suppl 6:417-440.

- ⁴⁰Parmelee A, Jr, Akiyama Y, Stern E, Harris M. A periodic cerebral rhythm in newborn infants. *Exp Neurol*. 1969; 35:575.
- ⁴¹Parmelee AH, Jr., Akiyama Y, Schulz MA, Wenner WH, Schulte FJ. Analysis of the electroencephalogram of sleeping infants. *Act Nerv Super (Praha)*. 1969; 11:111-5.
- ⁴²Parmelee AH, Jr., Schulte FJ, Akiyama Y, Wenner WH, Schultz MA, Stern E. Maturation of EEG activity during sleep in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968; 24:319-29.
- ⁴³Monod N, Pajot N. The sleep of the full-term newborn and premature infant. I. Analysis of the polygraphic study (rapid eye movements, respiration and E.E.G.) in the full-term newborn. *Biol Neonat*. 1965; 8:281-307.
- ⁴⁴Dreyfus-Brisac C, Monod N. Sleep of premature and full-term neonates-a polygraphic study. *Proc R Soc Med*. 1965; 58:6-7.
- ⁴⁵Anders T, Emde R, Parmelee A. A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles: UCLA Brain Information Service, NINDS Neurological information Network; 1971.
- ⁴⁶Dreyfus-Brisac C, Minkowski A. Electroencephalographic maturation and too low birth weight. *Rev Neurol (Paris)*. 1968; 119:299-301.
- ⁴⁷Dreyfus-Brisac C, Larroche JC. Discontinuous electroencephalograms in the premature newborn and at term. Electro-anatomoclinical correlations. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1971; 1:95-9.
- ⁴⁸Prechtl HF. The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res*. 1974; 76(2):185-212.
- ⁴⁹André M, Lamblin MD, d'Allest AM, Curzi-Dascalova L, Moussalli-Salefranque F, S Nguyen The T, Vecchierini-Blineau MF, Wallois F, Walls-Esquivel E, Plouin P. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol Clin*. 2010; 40(2):59-124.
- ⁵⁰Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3:201-40.
- ⁵¹American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 2: Minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23(2):92-6.

- ⁵²American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(2):86-91.
- ⁵³American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(2):107-10.
- ⁵⁴Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1958; 10:371-375.
- ⁵⁵Jasper, HH. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1958; 10:370-375.
- ⁵⁶Fuchs A.F. and Ron S. An analysis of rapid eye movements of sleep in the monkey. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1968; 25: 244-251.
- ⁵⁷Jacobs L., Feldman M., Bender M.B. Eye movements during sleep. I. The pattern in the normal human. *Arch. Neurol.* 1971; 25: 151-159.
- ⁵⁸Zaremba E, Barkley MA, Mesa C, Sanniti K, Rosen CL. Making polysomnography more "child friendly": A family-centered care approach. *J Clin Sleep Med.* 2005; 1:189-198.
- ⁵⁹Wiater A, Niewirth HJ and Pediatric Task Force in the German Sleep Society (DGSM). Polysomnographic standards for infants and children. *Somnologie*, 2000; 4(1):39-42.
- ⁶⁰Sanchez I, Vega-Briceño L, Muñoz C, Mobarec S, Brockman P, Mesa T, Harris P. Polysomnographic findings in 320 infants evaluated for apneic events. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(3):215-21.
- ⁶¹Oliveira AJ, Nunes ML, Fojo-Olmos A, Reis FM, da Costa JC. Clinical correlates of periodic breathing in neonatal polysomnography. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(10):2247-51.
- ⁶²Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics* 2004; 114:1362-4.
- ⁶³Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1):31-8.
- ⁶⁴Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2004; 114: 372-6.

- ⁶⁵Vecchierini MF, André M, d'Allest AM. EEG of the very premature infant born at 24 to 30 weeks gestational age. Definitions and normal area. *Neurophysiol Clin.* 2007; 37(3):163-75.
- ⁶⁶Anders TF, Sadeh A, Appareddy V. Normal sleep in neonates and children. En: Ferber R, Kryger M, eds. *Principles and practice of sleep medicine in the child.* Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p. 7-18.
- ⁶⁷Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science.* 1966;152(3722):604-19.
- ⁶⁸Frank MG, Issa NP, Stryker MP. Sleep enhances plasticity in the developing visual cortex. *Neuron.* 2001; 30(1):275-87.
- ⁶⁹Kavanau JL. Sleep and dynamic stabilization of neural circuitry: a review and synthesis. *Behav Brain Res.* 1994; 63(2):111-26.
- ⁷⁰Cramer KS, Sur M. Activity-dependent remodeling of connections in the mammalian visual system. *Curr Opin Neurobiol.* 1995; 5(1):106-11.
- ⁷¹Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(4):2065-9.
- ⁷²Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends. *Pediatrics.* 2003;111(2):302-7.
- ⁷³Walker MP, Stickgold R. Sleep, memory, and plasticity. *Annu Rev Psychol.* 2006; 57:139-66.
- ⁷⁴Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *SleepMed.* 2007; 8(4):331-43.
- ⁷⁵Peirano PD, Algarín CR. Sleep in brain development. *Biol Res.* 2007; 40(4):471-8.
- ⁷⁶Watt J, Strongman KT. Mother-infant interactions at 2 and 3 months in preterm, small-for-gestational-age, and full-term infants; their relationship with cognitive development at 4 months. *Early Hum Dev.* 1985; 11(3-4):231-46.
- ⁷⁷Castaldo V. Down's syndrome: a study of sleep patterns related to level of mental retardation. *Am J MentDefic.* 1969; 74(2):187-90.
- ⁷⁸Jouvet M, Petre-Quadens O. Paradoxical sleep and dreaming in the mentally deficient. *Acta Neurol Psychiatr Belg.* 1966; 66(2):116-22.

- ⁷⁹Castaldo V, Krynicki V. Sleep pattern and intelligence in functional mental retardation. *J Ment Defic Res.* 1973; 17(3):231-5.
- ⁸⁰Holditch-Davis D, Black BP. Care of preterm infants: programs of research and their relationship to developmental science. *Annu Rev Nurs Res.* 2003; 21:23-60.
- ⁸¹Holditch-Davis D, Edwards LJ. Temporal organization of sleep-wake states in preterm infants. *Dev Psychobiol.* 1998; 33(3):257-69.
- ⁸²Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(6):F474-9.
- ⁸³Von Economo, C. Encephalitis Lethargica. *Wien. Klin. Wchnschr.* 1918; 31: 850.
- ⁸⁴Reinoso-Suárez F. Centros reguladores de la vigilia y el sueño, *Rev. Esp. Oto-Neuro-Oftalm.* 1971; 29:111-119.
- ⁸⁵Reinoso F. Neurobiología del sueño. *Rev Med Univ Navarra,* 2005; 49 (1):10-17.
- ⁸⁶España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. *Sleep.* 2011; 34(7):845-58.
- ⁸⁷Sutcliffe JG, De Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Neurosci.* 2002; 3:339-49.
- ⁸⁸Rodrigo-Angulo ML, Rodríguez-Veiga E, Reinoso-Suárez F. Serotonergic connections to the ventral oral pontine tegmentum. Implication in paradoxical sleep modulation. *J Comp Neurol.* 2000; 418:93-105.
- ⁸⁹De la Roza C, Martínez-Mena J, Sánchez-Valle ML, Reinoso-Suárez F. Projections from the cat posterior lateral hypothalamus to the ventral part of the oral pontine reticular nucleus, contain a GABAergic component. *Brain Res.* 2004; 1020 (1-2):118-29.
- ⁹⁰De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95:322-7.
- ⁹¹Moruzzi G, Magoun HW. Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1949; 1:455-73.
- ⁹²Bremer F. L'activité cérébrale au cours du sommeil et de la narcose. Contribution à l'étude du mécanisme du sommeil. *Bull Acadroy Méd Belg.* 1937; 4:68-86.
- ⁹³Nauta WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats. An experimental study. *J Neurophysiol.* 1946; 9:285-316.
- ⁹⁴Reinoso-Suárez F. Neurobiología del sueño de ondas lentas. *Acad Nac Med(Madr).* 1999; 116:209-26.

- ⁹⁵Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*. 1993; 262(5134):679-85.
- ⁹⁶Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001; 24:726-31.
- ⁹⁷Reinoso-Suárez F. Sueño, aprendizaje y memoria. *An R Acad Nac Med(Madr)*. 2003; 120:451-67.
- ⁹⁸Reinoso-Suárez F. Identificación del director de la orquesta neuronal responsable del sueño paradójico. *An R Acad Nac Med (Madr)*.1998; 115:239-59.
- ⁹⁹Vanni-Mercier G. and Debilly G. A key role for the caudoventralpontine tegmentum in the simultaneous generation of eye saccades in bursts and associated pontogeniculo-occipital waves during paradoxical sleep in the cat. *Neuroscience*.1998; 86: 571-585.
- ¹⁰⁰Spreng LF, Johnson LC, Lubin A. Autonomic correlates of eye movement bursts during stage REM sleep. *Psychophysiology*.1968;4(3):311-23.
- ¹⁰¹McCarley RW, Winkelman JW, Duffy FH. Human cerebral potentials associated with REM sleep rapid eye movements: links to PGO waves and waking potentials. *Brain Res*. 1983; 274(2):359-64.
- ¹⁰²Poe GR, Walsh CM, Bjorness TE. Cognitive neuroscience of sleep. *Prog Brain Res*. 2010;185:1-19.
- ¹⁰³Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*. 1975; 189(4196):55-8.
- ¹⁰⁴McCarley RW. REM sleep and depression: common neurobiological control mechanisms. *Am J Psychiatry*.1982; 139(5):565-70.
- ¹⁰⁵España RA, Scammell TE. Sleep neurobiology for the clinician. *Sleep*. 2004; 27(4):811-20.
- ¹⁰⁶Chase MH, Soja PJ, Morales FR. Evidence that glycine mediates the postsynaptic potentials that inhibit lumbar motoneurons during the atonía of active sleep. *J Neurosci*.1989; 9:743-51.
- ¹⁰⁷Lee LJ, Lo FS, Erzurumlu RS.NMDA receptor-dependent regulation of axonal and dendritic branching. *J Neurosci*.2005; 25(9):2304-11.
- ¹⁰⁸Himmelheber AM, Sarter M, Bruno JP. Increases in cortical acetylcholine release during sustained attention performance in rats. *Brain Res Cogn Brain Res*.2000; 9(3):313-25.

- ¹⁰⁹Jones BE. Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and orexinergic systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1129:26-34.
- ¹¹⁰Kohyama J, Shimohira M, Iwakawa Y. Maturation of motility and motor inhibition in rapid-eye-movements sleep. *J Pediatr.* 1997; 130(1):117-22.
- ¹¹¹Zeitzer JM, Buckmaster CL, Parker KJ, Hauck CM, Lyons DM, Mignot E. Circadian and homeostatic regulation of hypocretin in a primate model: implications for the consolidation of wakefulness. *J Neurosci.* 2003; 23:3555-60.
- ¹¹²Mochizuki T, Crocker A, McCormack S, Yanagisawa M, Sakurai T, Scammell TE. Behavioral state instability in orexin knock-out mice. *J Neurosci.* 2004; 24:6291-300.
- ¹¹³Endo S, Kobayashi T, Yamamoto T, Fukuda H, Sasaki M, Ohta T. Persistence of the circadian rhythm of REM sleep: a variety of experimental manipulations of the sleep-wake cycle. *Sleep.* 1981;4(3):319-28.
- ¹¹⁴Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195-204.
- ¹¹⁵Jenni OG, Borbély AA, Achermann P. Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(3):R528-38.
- ¹¹⁶Scheer FA, Czeisler CA: Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 2005; 9: 5–9.
- ¹¹⁷Serón-Ferré M, Torres-Farfán C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol.* 2001; 25(6):363-70.
- ¹¹⁸Mirmiran M, Maas YG, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev.* 2003; 7(4):321-34.
- ¹¹⁹Illnerová H, Buresová M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(3):838-41.
- ¹²⁰Kennaway DJ, Goble FC, Stamp GE. Factors influencing the development of melatonin rhythmicity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(4):1525-32.
- ¹²¹Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T: Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res.* 2003; 59: 66–72.
- ¹²²Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, Frisch H. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 66(3):648-52.

- ¹²³Khalsa SB, Conroy DA, Duffy JF, Czeisler CA, Dijk DJ. Sleep- and circadian-dependent modulation of REM density. *J Sleep Res.* 2002; 11(1):53-9.
- ¹²⁴Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM, Moore-Ede MC, Weitzman ED. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep.* 1980; 2(3):329-46.
- ¹²⁵Dijk DJ. Circadian variation of EEG power spectra in NREM and REM sleep in humans: dissociation from body temperature. *J Sleep Res.* 1999; 8(3):189-95.
- ¹²⁶Dijk DJ, Czeisler CA. 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.* 1995; 15(5 Pt 1):3526-38.
- ¹²⁷Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol.* 1999; 277(4 Pt 2):R1152-63.
- ¹²⁸Refinetti R, Menaker M. The circadian rhythm of body temperature. *Physiol Behav.* 1992; 51(3):613-37.
- ¹²⁹Scher MS, Steppe DA, Dahl RE, Asthana S, Guthrie RD. Comparison of EEG sleep measures in healthy full-term and preterm infants at matched conceptional ages. *Sleep.* 1992; 15(5):442-8.
- ¹³⁰Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13–23.
- ¹³¹Adair RH, Bauchner H. Sleep problems in childhood. *Curr Probl Pediatr.* 1993; 23(4):147-70.
- ¹³²Löhr B, Siegmund R. Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiol Int.* 1999; 16(2):129-48.
- ¹³³Pringuey D, Tible O, Cherikh F. Ontogenesis of circadian rhythm in the human. *Encephale.* 2009; 35 Suppl 2:S46-52.
- ¹³⁴Wenner W, Barnard KE. The changing infant: sleep and activity patterns during the first months of life. *Developmental Medicine and Child Neurology.* 1980; 28:19-24.
- ¹³⁵Hoppenbrouwers T, Hodgman JE, Harper RM et al. Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life. III. Incidence of apnea and periodic breathing. *Pediatrics.* 1977; 60: 418–425.

- ¹³⁶Guilleminault C, Ariagno R, Korobkin R et al. Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: 2. Comparison of near miss and normal control infants by age. *Pediatrics*.1979; 64: 882–891
- ¹³⁷Poets CF, Stebbens VA, Samuels MP, Southall DP. Oxygen saturation and breathing patterns in children. *Pediatrics*.1993; 92(5):686-90
- ¹³⁸Gaultier C. *Sleep Medicine Reviews*. 1999; 3(4):303–312.
- ¹³⁹Curzi-Dascalova L, Peirano P, Morel-Kahn F. Development of sleep states in normal premature and full-term newborns. *Dev Psychobiol*. 1988; 2: 431–444
- ¹⁴⁰Rosen C. Diagnostic Approaches to Childhood Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Sleep Breath*. 2000;4(4):177-182
- ¹⁴¹Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, Rebuffat E, Franco P, Dramaix M. Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. *Pediatrics*.1993; 91(6):1112-5.
- ¹⁴²Reis FJ, Cates DB, Landriault LV, Rigatto H. Diaphragmatic activity and ventilation in preterm infants. I. The effects of sleep state. *Biol Neonate*. 1994; 65(1):16-24.
- ¹⁴³Gabriel M, Albani M, Schulte FJ. Apneic spells and sleep states in preterm infants. *Pediatrics*.1976; 57: 142–147.
- ¹⁴⁴Cohen G, Xu C, Henderson-Smart DJ. Ventilatory response of the sleeping newborn to CO₂ during normoxic rebreathing. *J Appl Physiol*. 1991; 71: 168–174.
- ¹⁴⁵Haddad GG, Lai TL, Mellins RB. Determination of ventilatory pattern in REM sleep in normal infants. *J Appl Physiol*. 1982; 53: 52–56.
- ¹⁴⁶Bissonnette JM. Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278(6):R1391-400.
- ¹⁴⁷Cohen G, Malcolm G, Henderson-Smart D. Ventilatory response of the newborn infant to mild hypoxia. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 24(3):163-72.
- ¹⁴⁸Søvik S, Eriksen M, Lossius K, Grøgaard J, Walløe L. A method of assessing ventilatory responses to chemoreceptor stimulation in infants. *Acta Paediatr*. 1999; 88(5):563-70.
- ¹⁴⁹Horemuzova E, Katz-Salamon M, Milerad J. Breathing patterns, oxygen and carbon dioxide levels in sleeping healthy infants during the first nine months after birth. *Acta Paediatr*. 2000;89(11):1284-9.

- ¹⁵⁰Martin RJ, DiFiore JM, Jana L, Davis RL, Miller MJ, Coles SK, Dick TE. Persistence of the biphasic ventilatory response to hypoxia in preterm infants. *J Pediatr*. 1998;132(6):960-4.
- ¹⁵¹Albani M, Bentele KH, Budde C, Schulte FJ. Infant sleep apnea profile: preterm vs. term infants. *Eur J Pediatr*. 1985; 143(4):261-8.
- ¹⁵²Booth CL, Morin VN, Waite SP, Thoman EB. Periodic and non-periodic sleep apnea in premature and fullterm infants. *Dev Med Child Neurol*. 1983; 25(3):283-96.
- ¹⁵³Curzi-Dascalova L, Christova-Guéorguieva E. Respiratory pauses in normal prematurely born infants. A comparison with full-term newborns. *Biol Neonate*. 1983;44(6):325-32.
- ¹⁵⁴Gaultier C. Abnormalities of the chemical control of breathing: Clinical correlates in infants and children. *Pediatr Pulmonol*. 2001;Suppl 23:114-7.
- ¹⁵⁵Vecchierini MF, Curzi-Dascalova L, Trang-Pham H, Bloch J, Gaultier C. Patterns of EEG frequency, movement, heart rate, and oxygenation after isolated short apneas in infants. *Pediatr Res*. 2001; 49(2):220-6.
- ¹⁵⁶Weintraub Z, Cates D, Kwiatkowski K, Al-Hathlol K, Hussain A, Rigatto H. The morphology of periodic breathing in infants and adults. *Respir Physiol*. 2001; 127(2-3):173-84.
- ¹⁵⁷Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(10):937-44.
- ¹⁵⁸Baird TM. Clinical correlates, natural history and outcome of neonatal apnoea. *Semin Neonatol*. 2004;9(3):205-11.
- ¹⁵⁹Miller MJ, Martin RJ. Apnea of prematurity. *Clin Perinatol*. 1992; 19(4):789-808.
- ¹⁶⁰Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005; 28(4):499-521.
- ¹⁶¹Apgar, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr. Res. Anesth. Analg*. 1953; 32 (4): 260–267.
- ¹⁶²Casey BM; McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med*. 2001; 344 (7): 467–471.

- ¹⁶³Grupo de Reanimación Cardiopulmonar de la Sociedad Española de Neonatología. Recommendations in neonatal resuscitation. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60(1):65-74.
- ¹⁶⁴Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, Cutz E, Hanzlick R, Keens TG, Mitchell EA. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004; 114(1):234-8.
- ¹⁶⁵Harper RM, Bandler R. Finding the failure mechanism in Sudden Infant Death Syndrome. *Nat Med*. 1998; 4(2):157-8.
- ¹⁶⁶Kato I, Franco P, Groswasser J, et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168:1298-303.
- ¹⁶⁷Sawaguchi, T, Kato I, Franco P, Sottiaux M, Kadhim H, Shimizu S, Groswasser J, Togari H, Kobayashi M, Nishida H, Sawaguchi A, Kahn A. Apnea, glial apoptosis and neuronal plasticity in the arousal pathway of victims of SIDS. *Forensic Sci Int*. 2005; 149(2-3):205-17.
- ¹⁶⁸Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol*. 2006; 33(4):883-914.
- ¹⁶⁹Vennemann M, Bajanowski T, Butterfass-Bahloul T, Sauerland C, Jorch G, Brinkmann B, Mitchell EA. Do risk factors differ between explained sudden unexpected death in infancy and sudden infant death syndrome? *Arch Dis Child*. 2007; 92(2):133-6.
- ¹⁷⁰Moon RY, Calabrese T, Aird L. Reducing the risk of sudden infant death syndrome in child care and changing provider practices: lessons learned from a demonstration project. *Pediatrics*. 2008; 122(4):788-98.
- ¹⁷¹Sawaguchi T, Franco P, Kato I, Shimizu S, Kadhim H, Groswasser J, Sottiaux M, Togari H, Kobayashi M, Nishida H, Sawaguchi A, Kahn A. Interaction between apnea, prone sleep position and gliosis in the brainstems of victims of SIDS. *Forensic Sci Int*. 2002; 130 Suppl:S44-52.
- ¹⁷²Trachtenberg FL, Haas EA, Kinney HC, Stanley C, Krous HF. Risk factor changes for sudden infant death syndrome after initiation of Back-to-Sleep campaign. *Pediatrics*. 2012;129(4):630-8.

- ¹⁷³Haas JE, Taylor JA, Bergman AB et al. Relationship between epidemiologic risk factors and clinicopathologic findings in the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1993; 91(1):106-12.
- ¹⁷⁴Freed GE, Meny RG. Apnea of prematurity and risk for sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1999; 104 (2 Pt 1):297-8.
- ¹⁷⁵Grether JK, Schulman J. Sudden infant death syndrome and birth weight. *J Pediatr*. 1989; 114(4 Pt 1):561-7.
- ¹⁷⁶Milerad J, Vege A, Opdal SH, Rognum TO. Objective measurements of nicotine exposure in victims of sudden infant death syndrome and in other unexpected child deaths. *J Pediatr*. 1998; 133(2):232-6.
- ¹⁷⁷Lewis KW, Bosque EM. Deficient hypoxia awakening response in infants of smoking mothers: possible relationship to sudden infant death syndrome. *J Pediatr*. 1995; 127(5):691-9.
- ¹⁷⁸Huang ZG, Wang X, Dergacheva O, Mendelowitz D. Prenatal nicotine exposure recruits an excitatory pathway to brainstem parasympathetic cardioinhibitory neurons during hypoxia/hypercapnia in the rat: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 2005; 58(3):562-7.
- ¹⁷⁹Huang ZG, Griffioen KJ, Wang X, Dergacheva O, Kamendi H, Gorini C, Bouairi E, Mendelowitz D. Differential control of central cardiorespiratory interactions by hypercapnia and the effect of prenatal nicotine. *J Neurosci*. 2006; 26(1):21-9.
- ¹⁸⁰Franco P, Pardou A, Hassid S, Lurquin P, Groswasser J, Kahn A. Auditory arousal thresholds are higher when infants sleep in the prone position. *J Pediatr*. 1998; 132(2):240-3.
- ¹⁸¹Hernández Serrano R, Sánchez T, Quero J. Apneas en el periodo neonatal. Indicaciones de monitorización domiciliaria de la población de riesgo de neonatología. En: Camarasa Piquer F (ed). Síndrome de la muerte súbita del lactante. Libro blanco. Madrid: Ergon; 1996. p. 83-90.
- ¹⁸²Kelly DH, Shannon DC. Periodic breathing in infants with near-miss sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1979; 63(3):355-60.
- ¹⁸³Kahn A, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Sawaguchi T, Kelmanson I, Dan B. Sudden infant deaths: stress, arousal and SIDS. *Early Hum Dev*. 2003; 75 Suppl:S147-66.

- ¹⁸⁴Serra A, Brozoski D, Hedin N, Franciosi R, Forster HV. Mortality after carotid body denervation in rats. *J Appl Physiol*. 2001; 91(3):1298-306.
- ¹⁸⁵Siegel J. Theories of sleep and waking. En: *The neural control of sleep and walking*. Ed. Springer-Verlag New York; 2002. p.130.
- ¹⁸⁶Elder DE, Campbell AJ, Larsen PD, Galletly D. Respiratory variability in preterm and term infants: Effect of sleep state, position and age. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011; 175(2):234-8.
- ¹⁸⁷Kinney HC, Richerson GB, Dymecki SM, Darnall RA, Nattie EE. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *Annu Rev Pathol*. 2009; 4:517-50.
- ¹⁸⁸Esani N, Hodgman JE, Ehsani N, Hoppenbrouwers T. Apparent life-threatening events and sudden infant death syndrome: comparison of risk factors. *J Pediatr*. 2008; 152(3):365-70.
- ¹⁸⁹Romaneli MT, Fraga AM, Morcillo AM, Tresoldi AT, Baracat EC. Factors associated with infant death after apparent life-threatening event (ALTE). *J Pediatr (Rio J)*. 2010; 86(6):515-9.
- ¹⁹⁰Hall KL, Zalman B. Evaluation and management of apparent life-threatening events in children. *Am Fam Physician*. 2005; 71(12):2301-8.
- ¹⁹¹Franco P, Montemitro E, Scaillet S, Groswasser J, Kato I, Lin JS, Villa MP. Fewer spontaneous arousals in infants with apparent life-threatening event. *Sleep*. 2011; 34(6):733-43.
- ¹⁹²Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Ramar K; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011; 34(3):379-88.
- ¹⁹³Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 15;185(8):805-16.
- ¹⁹⁴Sawaguchi T, Franco P, Kato I, et al. From epidemiology to physiology and pathology: apnea and arousal deficient theories in sudden infant death syndrome (SIDS)--with particular reference to hypoxic brainstem gliosis. *Forensic Sci Int* 2002; 130 Suppl:S21-9.
- ¹⁹⁵Rebuffat E, Groswasser J, Kelmanson I, Sottiaux M, Kahn A. Polygraphic evaluation of night-to-night variability in sleep characteristics and apneas in infants. *Sleep*. 1994; 17:329-32.

- ¹⁹⁶Yiallourou SR, Sands SA, Walker AM, Horne RS. Baroreflex sensitivity during sleep in infants: impact of sleeping position and sleep state. *Sleep*. 2011; 34(6):725-32.
- ¹⁹⁷Kato I, Groswasser J, Franco P, et al. Developmental characteristics of apnea in infants who succumb to sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:1464-9.
- ¹⁹⁸American Academy of Pediatrics Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome: Changing concepts of sudden infant death syndrome: Implications for infant sleeping environment and sleep position. *Pediatrics*.2000; 105:650-6.
- ¹⁹⁹Hauck FR, Hunt CE: Sudden infant death syndrome in 2000. *Curr Probl Pediatr*. 2000; 30:241-61.
- ²⁰⁰Arnestad M, Andersen M, Vege A, et al. Changes in the epidemiological pattern of sudden infant death syndrome in southeast Norway, 1984-1998: Implications for future prevention and research. *Arch Dis Child*.2001; 85:108-115.
- ²⁰¹Willinger M, Ko C-W, Hoffman HJ, et al: Factors associated with caregivers' choice of infant sleep position, 1994-1998. The National Infant Sleep Position Study. *JAMA*.2000; 283:2135-42.
- ²⁰²Wichniak A, Antczak J, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Alterations in pattern of rapid eye movement activity during REM sleep in depression. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2002; 62(4):243-50.
- ²⁰³Lombroso CT. Quantified electrographic scales on 10 pre-term healthy newborns followed up to 40-43 weeks of conceptional age by serial polygraphic recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1979; 46:460-74.
- ²⁰⁴Prechtl HF, Weinmann H, Akiyama Y. Organization of physiological parameters in normal and neurologically abnormal infants. *Neuropadiatrie*.1969; 1:101-29.
- ²⁰⁵Monod N, Guidasci S. Sleep and brain malformation in the neonatal period. *Neuropaediatrie* 1976; 7(3):229-49.
- ²⁰⁶Monod N, Dreyfus-Brisac C, Eliet-Flescher J, Pajot N, Plassart E. Disturbances of the organization of sleep in the pathological newborn. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1967; 23:285.
- ²⁰⁷Scher MS. Neonatal Electroencephalography: Abnormal Features. En: Holmes, GL, Jones HR Jr, Moshe SL. *Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood, and Adolescence*. Ed: Elsevier; 2005. p. 273-301.

- ²⁰⁸Dreyfus-Brisac C, Ulano C. Electroencéphalogramme et maturation cérébrale. *Encéphale*. 1956; 45:205-241.
- ²⁰⁹Nunes ML, Da Costa JC, Moura-Ribeiro MV. Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997; 102(3):186-91.
- ²¹⁰Hellström-Westas L, Rosén I. Electroencephalography and brain damage in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005; 81(3):255-61.
- ²¹¹Nunes ML, Penela MM, da Costa JC. Differences in the dynamics of frontal sharp transients in normal and hypoglycemic newborns. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111(2):305-10.
- ²¹²American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 4: Standards of practice in clinical electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23(2):105-6.
- ²¹³Koszer SE, Moshe SL, Holmes GL. Visual Analysis of the Neonatal Electroencephalogram. En: Holmes, GL, Jones HR Jr, Moshe SL. *Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood, and Adolescence*. Ed: Elsevier; 2005. p. 70-86.
- ²¹⁴Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol*. 1985; 2(2):105-55.
- ²¹⁵De Weerd AW, Despland PA, Plouin P. Neonatal EEG. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999; 52:149-57.
- ²¹⁶Scher MS. Electroencephalography of the Newborn: Normal Features. En: Holmes, GL, Jones HR Jr, Moshe SL. *Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood, and Adolescence*. Ed: Elsevier; 2005. p. 46-69.
- ²¹⁷Scher MS. Ontogeny of EEG sleep from neonatal through infancy periods. *Handb Clin Neurol*. 2011; 98:111-29.
- ²¹⁸Moussalli-Salefranque F, Mises J, Plouin P. Significance of discontinuous traces in the full-term newborn infant. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1983; 13(3):240-4.
- ²¹⁹Hahn JS, Monyer H, Tharp BR. Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989; 73(5):410-8.

- ²²⁰Van Sweden B, Koenderink M, Windau G, Van de Bor M, Van Bel F, Van Dijk JG, Wauquier A. Long-term EEG monitoring in the early premature: developmental and chronobiological aspects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991; 79(2):94-100.
- ²²¹Monod N, Tharp B. The normal E.E.G. of the neonate. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1977; 7(3):302-15.
- ²²² Mariani E, Scelsa B, Pogliani L, Introvini P, Lista G. Prognostic value of electroencephalograms in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Pediatr Neurol*. 2008; 39(5):317-24.
- ²²³Hughes JR, Fino J, Gagnon L. Periods of activity and quiescence in the premature EEG. *Neuropediatrics*. 1983; 14(2):66-72.
- ²²⁴Maruyama K, Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Prognostic value of EEG depression in preterm infants for later development of cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002; 33(3):133-7.
- ²²⁵Torres F, Anderson C. The normal EEG of the human newborn. *J Clin Neurophysiol*. 1985; 2(2):89-103.
- ²²⁶Statz A, Dumermuth G, Mieth D, Duc G. Transient EEG patterns during sleep in healthy newborns. *Neuropediatrics*. 1982; 13(3):115-22.
- ²²⁷Monod N, Dreyfus-Brisac C, Ducas P, Mayer M. The EEG of the newborn infant at term. Comparative study in the newborn infant in cephalic presentation and breech presentation. *Rev Prat*. 1960; 102:375-9.
- ²²⁸Crippa AC, Silvado CE, Paola L, Scola RH, Fernandes RM, Werneck LC. Analysis of frontal sharp transients in 32 neonatal polysomnography in healthy fullterm newborns. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007; 65(2A):222-7.
- ²²⁹Monod N, Pajot N, Guidasci S. The neonatal EEG: statistical studies and prognostic value in full-term and pre-term babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1972; 32(5):529-44.
- ²³⁰American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 3: Minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol*. 2006 Apr; 23(2):97-104.
- ²³¹Aso K, Scher MS, Barmada MA. Neonatal electroencephalography and neuropathology. *J Clin Neurophysiol*. 1989; 6(2):103-23.

- ²³²Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1964; 17:177-93.
- ²³³EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15:173-84.
- ²³⁴Horne RS, Parslow PM, Harding R. Respiratory control and arousal in sleeping infants. *Paediatr Respir Rev.* 2004; 5(3): 190-8.
- ²³⁵McNamara F, Wulbrand H, Thach BT. Habituation of the infant arousal response. *Sleep.* 1999; 22:320–6.
- ²³⁶Kato I, Scaillet S, Groswasser J, et al. Spontaneous arousability in prone and supine position in healthy infants. *Sleep.* 2006; 29:785–90.
- ²³⁷Richardson HL, Walker AM, Horne RS. Stimulus type does not affect infant arousal response patterns. *J Sleep Res.*2010; 19(1 Pt 1):111-5.
- ²³⁸Phillipson EA, Sullivan CE. Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118(5):807-9.
- ²³⁹McNamara F, Lijowska AS, Thach BT. Spontaneous arousal activity in infants during NREM and REM sleep. *J Physiol.* 2002; 538:263-9
- ²⁴⁰Ficca G, Fagioli I, Giganti F, Salzarulo P. Spontaneous awakenings from sleep in the first year of life. *Early Hum Dev.* 1999; 55:219-28.
- ²⁴¹Montemitro E, Franco P, Scaillet S, Kato I, Groswasser J, Villa MP, Kahn A, Sastre JP, Ecochard R, Thiriez G, Lin JS. Maturation of spontaneous arousals in healthy infants. *Sleep.* 2008; 31(1):47-54.
- ²⁴²Horne RS, Sly DJ, Cranage SM, Chau B, Adamson TM. Effects of prematurity on arousal from sleep in the newborn infant. *Pediatr Res.* 2000; 47(4 Pt 1):468-74.
- ²⁴³Newman NM, Trinder JA, Phillips KA, Jordan K, Cruickshank J. Arousal deficit: mechanism of the sudden infant death syndrome? *Aust Paediatr J.* 1989; 25:196-201.
- ²⁴⁴Richardson HL, Walker AM, Horne RS. Maternal smoking impairs arousal patterns in sleeping infants. *Sleep.* 2009;32(4):515-21.
- ²⁴⁵Franco P, Scaillet S, Valente F, Chabanski S, Groswasser J, Kahn A. Ambient temperature is associated with changes in infants' arousability from sleep. *Sleep.* 2001; 24:325-9.

- ²⁴⁶Franco P, Groswasser J, Hassid S, Lanquart JP, Scaillet S, Kahn A. Prenatal exposure to cigarette smoking is associated with a decrease in arousal in infants. *J Pediatr.*1999; 135:34-8.
- ²⁴⁷Horne RS, Ferens D, Watts AM, et al. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87:F100-5.
- ²⁴⁸Franco P, Scaillet S, Wermenbol V, Valente F, Groswasser J, Kahn A. The influence of a pacifier on infants' arousals from sleep. *J Pediatr.*2000; 136:775-9.
- ²⁴⁹Franco P, Lipshutz W, Valente F, Adams S, Scaillet S, Kahn A. Decreased arousals in infants who sleep with the face covered by bedclothes. *Pediatrics.*2002; 109:1112-7.
- ²⁵⁰Horne RS, Andrew S, Mitchell K, et al. Apnoea of prematurity and arousal from sleep. *Early Hum Dev.* 2001; 61:119-33.
- ²⁵¹Miano S, PiaVilla M, Blanco D, Zamora E, Rodriguez R, Ferri R, Bruni O, Peraita-Adrados R. Development of NREM sleep instability-continuity (cyclic alternating pattern) in healthy term infants aged 1 to 4 months. *Sleep.* 2009; 32(1):83-90.
- ²⁵²Takahashi K, Atsumi Y. Precise measurement of individual rapid eye movements in REM sleep of humans.*Sleep.* 1997; 20(9):743-52.
- ²⁵³Crowell DH, Brooks LJ, Colton T, Corwin MJ, Hoppenbrouwers TT, Hunt CE, Kapuniai LE, Lister G, Neuman MR, Peucker M, Ward SL, Weese-Mayer DE, Willinger M. Infant polysomnography: reliability. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Steering Committee. *Sleep.* 1997; 20(7):553-60.
- ²⁵⁴Aserinsky E. Rapid eye movement density and pattern in the sleep of normal young adults. *Psychophysiology.*1971;8: 361-375.
- ²⁵⁵Cerri M, Ocampo-Garces A, Amici R, Baracchi F, Capitani P, Jones CA, Luppi M, Perez E, Parmeggiani PL, Zamboni G. Cold exposure and sleep in the rat: effects on sleep architecture and the electroencephalogram. *Sleep.* 2005; 28(6):694-705.
- ²⁵⁶Zimmerman JC, Czeisler CA, Laxminarayan S, Knauer RS, Weitzman ED. REM density is dissociated from REM sleep timing during free-running sleep episodes. *Sleep.* 1980; 2(4):409-15.
- ²⁵⁷Jeannerod M., Mouret J., Jouvet M. Etude de la motricité oculaire au cours de la phase paradoxale du sommeil chez le chat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1965; 18: 554-566.

- ²⁵⁸Kupfer DJ, Weiss BL, Foster G, Detre TP, McPartland R. Psychomotor activity in affective states. *Arch Gen Psychiatry*. 1974; 30(6):765-8.
- ²⁵⁹Aserinsky E. The maximal capacity for sleep: rapid eye movement density as an index of sleep satiety. *Biol Psychiatry*. 1969; 1(2):147-59.
- ²⁶⁰Foster FG, Kupfer DJ, Coble P, McPartland RJ. Rapid eye movement sleep density. An objective indicator in severe medical-depressive syndromes. *Arch Gen Psychiatry*. 1976; 33(9):1119-23.
- ²⁶¹Douglass AB, Benson K, Hill EM, Zarcone VP Jr. Markovian analysis of phasic measures of REM sleep in normal, depressed, and schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry*. 1992; 31(6):542-59.
- ²⁶²Fulda S, Romanowski CP, Becker A, Wetter TC, Kimura M, Fenzel T. Rapid eye movements during sleep in mice: high trait-like stability qualifies rapid eye movement density for characterization of phenotypic variation in sleep patterns of rodents. *BMC Neurosci*. 2011; 12:110.
- ²⁶³Kohyama J, Iwakawa Y. Developmental changes in phasic sleep parameters as reflections of the brain-stem maturation: polysomnographical examinations of infants, including premature neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990; 76(4):325-30.
- ²⁶⁴Kohyama J, Watanabe S, Iwakawa Y. Phasic sleep components in infants with cyanosis during feeding. *Pediatr Neurol*. 1991; 7(3):200-4.
- ²⁶⁵Arditi-Babchuk H, Feldman R, Eidelman AI. Rapid eye movement (REM) in premature neonates and developmental outcome at 6 months. *Infant Behav Dev*. 2009; 32(1):27-32.
- ²⁶⁶King D, Akiskal HS, Lemmi H, Wilson W, Belluomini J, Yerevanian B. REM density in the differential diagnosis of psychiatric from medical-neurologic disorders: a replication. *Psychiatry Res*. 1981; 5(3):267-76.
- ²⁶⁷Arnulf I, Quintin P, Alvarez JC, Vigil L, Touitou Y, Lèbre AS, Bellenger A, Varoquaux O, Derenne JP, Allilaire JF, Benkelfat C, Leboyer M. Mid-morning tryptophan depletion delays REM sleep onset in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27(5):843-51.
- ²⁶⁸Arnulf I. The 'scanning hypothesis' of rapid eye movements during REM sleep: a review of the evidence. *Arch Ital Biol*. 2011; 149(4):367-82.

- ²⁶⁹Reimão R, Lemmi H, Hamlett J 3rd, Sander C, Zwaag RV. Density of rapid eye movements during active sleep in preterm newborn infants. *Arq Neuropsiquiatr.* 1986; 44(3):219-24.
- ²⁷⁰Becker PT, Thoman EB. Rapid eye movement storms in infants: rate of occurrence at 6 months predicts mental development at 1 year. *Science.*1981; 212:1415-6.
- ²⁷¹Ktonas PY, Bes FW, Rigoard MT, Wong C, Mallart R, Salzarulo P. Developmental changes in the clustering pattern of sleep rapid eye movement activity during the first year of life: a Markov-process approach. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990; 75(3):136-40.
- ²⁷²Kohyama J, Iwakawa Y. Interrelationships between rapid eye and body movements during sleep: polysomnographic examinations of infants including premature neonates. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991; 79(4):277-80.
- ²⁷³Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon JF, Vendette M, Petit D, Montplaisir J. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 2007;30(7):844-9.
- ²⁷⁴Curzi-Dascalova L, Gaudebout C, Dreyfus-Brisac C. Respiratory frequencies of sleeping infants during the first months of life: correlations between values in different sleep states. *Early Hum Dev.* 1981; 5:39-54.
- ²⁷⁵Committee on Fetus and Newborn.American Academy of Pediatrics.Apnea, sudden infant death syndrome, and homemonitoring. *Pediatrics.* 2003; 111(4 Pt 1):914-7.
- ²⁷⁶Alden ER, Mandelkorn T, Woodrum DE, Wennberg RP, Parks CR, Hodson WA. Morbidity and mortality of infants weighing less than 1,000 grams in an intensive care nursery. *Pediatrics.* 1972; 50(1):40-9.
- ²⁷⁷Kelly DH, Riordan L, Smith MJ. Apnea and periodicbreathing in healthy full-term infants, 12-18 months of age. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 13(3):169-71.
- ²⁷⁸Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, Weese-Mayer DE, Ward SL, Tinsley LR, Neuman MR, Willinger M, Ramanathan R, Rybin D; Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Precursors of cardiorespiratory events in infants detected by home memory monitor. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(1):87-98.
- ²⁷⁹Wiater A, Niewerth HJ. Polysomnographic standards for infants and children.*Somnologie.*2000; 4:39-42.
- ²⁸⁰Parmelee AH, Stern E, Harris MA. Maturation of respiration in prematures and young infants.*Neuropadiatrie.*1972; 3(3):294-304.

- ²⁸¹Schlüter B, Buschatz D, Trowitzsch E. Polysomnographic reference curves for the first and second year of life. *Somnologie*.2001; 5:3-16.
- ²⁸²Finer NN, Barrington KJ, Hayes B. Prolonged periodic breathing: significance in sleep studies. *Pediatrics*. 1992;89(3):450-3.
- ²⁸³Flores-Guevara R, Sternberg B, Peirano P, Guidasci S, Durupt N, Monod N. Respiratory pauses and periodic breathing assessed by cardio-pneumography in normal infants and in SIDS siblings. *Neuropediatrics*. 1986;17(2):59-62.
- ²⁸⁴Schäfer T, Schäfer D, Schläfke ME. Breathing, transcutaneous blood gases, and CO₂ response in SIDS siblings and control infants during sleep. *J Appl Physiol*. 1993;74(1):88-102.
- ²⁸⁵Simakajornboon N, Beckerman RC, Mack C, Sharon D, Gozal D. Effect of supplemental oxygen on sleep architecture and cardiorespiratory events in preterm infants. *Pediatrics*. 2002; 110(5):884-8.
- ²⁸⁶Barrington KJ, Finer NN, Wilkinson MH. Progressive shortening of the periodic breathing cycle duration in normal infants. *Pediatr Res*. 1987;21(3):247-51.
- ²⁸⁷Gaultier C. Respiratory diseases and sleep during development. *Arch Pediatr*.2001;8Suppl 2:372s-374s.
- ²⁸⁸Poets CF, Southall DP. Patterns of oxygenation during periodic breathing in preterm infants. *Early Hum Dev*. 1991; 26(1):1-12.
- ²⁸⁹Tuladhar R, Harding R, Michael Adamson T, Horne RS. Comparison of postnatal development of heart rate responses to trigeminal stimulation in sleeping preterm and term infants. *J Sleep Res*. 2005;14(1):29-36.
- ²⁹⁰Ellingson RJ, Peters JF. Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term infant during the first 3 months of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1980; 49:112-24.
- ²⁹¹Dreyfus-Brisac C. Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. *Dev Psychobiol*. 1970; 3:91-121.
- ²⁹²Navelet Y, Benoit O, Bouard G. Nocturnal sleep organization during the first months of life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 54:71-8.
- ²⁹³Dreyfus-Brisac C. Neurophysiological studies in human premature and full-term newborns. *Biol Psychiatry*. 1975; 10:485-96.
- ²⁹⁴Dreyfus-Brisac C. The electroencephalogram of the premature infant. *World Neurol*. 1962; 3:5-15.

- ²⁹⁵ Hughes JR, Miller JK, Fino JJ, Hughes CA. The sharp theta rhythm on the occipital areas of prematures (STOP): a newly described waveform. *Clin Electroencephalogr.* 1990; 21(2):77-87.
- ²⁹⁶ Curzi-Dascalova L, Monod N, Guidasci S, Korn G. Waking-sleeping transition in the newborn baby and in infants before the age of 3 months. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin.* 1981; 11:1-10.
- ²⁹⁷ Noachtar S, Binnie C, Ebersole J, Manguiere F, Sakamoto A, Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1999; Suppl; 52:21-41.
- ²⁹⁸ Ellingson RJ. Development of sleep spindle bursts during the first year of life. *Sleep.* 1982; 5:39-46.
- ²⁹⁹ Hughes JR. Development of sleep spindles in the first year of life. *Clin Electroencephalogr.* 1996; 27:107-15.
- ³⁰⁰ Shirakawa S, Sumizone T, Azumi K. Characteristics of sleep spindle activity during seven consecutive nights. *Sleep Res.* 1978; 7:48.
- ³⁰¹ Birnholz J.C. The development of human fetal eye movement patterns. *Science.* 1981; 213: 679-681.
- ³⁰² Lynch J.A. and Aserinsky E. Developmental changes of oculomotor characteristics in infants when awake and in the 'active state of sleep'. *Behav. Brain Res.* 1986;20:175-183.
- ³⁰³ Haas GH, Precht HF. Normal and abnormal EEG maturation in newborn infants. *Early Hum Dev.* 1977; 1(1):69-90.
- ³⁰⁴ Kleitman N, Engelmann TG. Sleep characteristics of infants. *J Appl Physiol.* 1953; 6:269-82.
- ³⁰⁵ Precht HF, Nijhuis JG. Eye movements in the human fetus and newborn. *Behav Brain Res.* 1983; 10:119-24.
- ³⁰⁶ Schloon H, O'Brien MJ, Scholten CA, Precht HF. Muscle activity and postural behaviour in newborn infants. A polymyographic study. *Neuropadiatrie.* 1976; 7:384-415.
- ³⁰⁷ Fukumoto M, Mochizuki N, Takeishi M, Nomura Y, Segawa M. Studies of body movements during night sleep in infancy. *Brain Dev.* 1981; 3:37-43.

- ³⁰⁸ Nelson NM. Members of task force on prolonged apnea. Reports of the task force on prolonged apnea of the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*. 1978; 61:651-652.
- ³⁰⁹ National Institutes of Health, Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring. *Pediatrics*. 1987; 79:292–299.
- ³¹⁰ Lamblin MD, André M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, De Giovanni E, Moussalli-Salefranque F, Navelet Y, Plouin P, Radvanyi-Bouvet MF, Samson-Dollfus D, Vecchierini-Blineau MF. Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary. *Neurophysiol Clin*. 1999;29(2):123-219.
- ³¹¹ Dreyfus-Brisac C, Samson-Dollfus D, Fischgold H. Activité électrique cérébrale du prématuré et du nouveau-né. *Semaine Hôp Paris (Annales de pédiatrie)*. 1955; 31:1—8.
- ³¹² Fleming S, Thompson M, Stevens R, Heneghan C, Plüddemann A, Maconochie I, Tarassenko L, Mant D. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet*. 2011; 377(9770):1011-8.
- ³¹³ Hutchinson DR, Martínez-Trueba A. *Guía Práctica de GCP (Good Clinical Practice) para investigadores*. Ed: Brookwood Medical Publications. 1993.
- ³¹⁴ Erler T, Wischniewski E. Sleep medicine in infants--practicability and limitations. *Early Hum Dev*. 2001; 63(1):23-35.
- ³¹⁵ Parslow PM, Harding R, Cranage SM, Adamson TM, Horne RS. Arousal responses to somatosensory and mild hypoxic stimuli are depressed during quiet sleep in healthy term infants. *Sleep*. 2003; 26(6):739-44.
- ³¹⁶ Feinberg I, Braun M, Koresko RL. Vertical eye-movement during REM sleep: effects of age and electrode placement. *Psychophysiology*. 1969; 5(5):556-61.
- ³¹⁷ Gagnon JF, Petit D, Fantini ML, Rompré S, Gauthier S, Panisset M, Robillard A, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in probable Alzheimer disease. *Sleep*. 2006; 29(10):1321-5.
- ³¹⁸ Lee KA, Gay CL. Sleep in late pregnancy predicts length of labor and type of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191(6):2041-6.
- ³¹⁹ Caughey AB. Poor sleep in pregnancy and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193(3 Pt 2):1286.

- ³²⁰Naghi I, Keypour F, Ahari SB, Tavalai SA, Khak M. Sleep disturbance in late pregnancy and type and duration of labour. *J ObstetGynaecol*. 2011; 31(6):489-91.
- ³²¹Korte J, Hoehn T, Siegmund R. Actigraphic recordings of activity-rest rhythms of neonates born by different delivery modes. *Chronobiol Int*. 2004; 21(1):95-106.
- ³²²Freudigman KA, Thoman EB. Infants' earliest sleep/wake organization differs as a function of delivery mode. *Dev Psychobiol*. 1998; 32(4):293-303.
- ³²³Bader D, Riskin A, Paz E, Kugelman A, Tirosh E. Breathing patterns in term infants delivered by caesarean section. *Acta Paediatr*. 2004; 93(9):1216-20.
- ³²⁴Bhat RY, Hannam S, Pressler R, Rafferty GF, Peacock JL, Greenough A. Effect of prone and supine position on sleep, apneas, and arousal in preterm infants. *Pediatrics*. 2006; 118(1):101-7.
- ³²⁵Ariagno RL, Mirmiran M, Adams MM, Saporito AG, Dubin AM, Baldwin RB. Effect of position on sleep, heart rate variability, and QT interval in preterm infants at 1 and 3 months' corrected age. *Pediatrics*. 2003; 111(3):622-5.

11. DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Las definiciones aplicadas corresponden a las recomendaciones de la AASM y de la AAP. En caso de discrepancia, se han añadido ambas definiciones (AAP en cursiva), aunque se han aplicado los criterios de la AASM.

Abruptio Placentae:	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.
Actividad de fondo (EEG):	Es la actividad EEG que muestra el “entorno” en el que aparece un patrón EEG normal o patológico y del que se distingue.
Actividad muscular fásica:	También denominada “twitch”. Es una actividad muscular fásica característica del sueño activo (SA), objetivada en la derivación EMG, que aparece en forma de salvas irregulares de breve duración, habitualmente con una duración inferior a 0.25 segundos y no superior a 0.5 segundos, superpuesta a la actividad tónica basal. Esta actividad puede ser registrada en músculos de la región mentoniana o en extremidades (Ms. Tibial anterior), pero también puede contaminar las derivaciones de registro EEG y EOG. Esta actividad sueña ser más intensa coincidiendo con MOR y no se acompaña de arousal.
Actividad rítmica alfa, theta:	Actividad rítmica organizada en brotes de menos de 5 segundos de duración, que se manifiesta habitualmente en regiones centrales y con una amplitud variable, durante el ST y el SA, y es ás habitual en RNPT.

- Alfa (actividad alfa):** Actividad rítmica a 8-13 Hz que aparece, en adultos, en regiones posteriores y en vigilia, con una amplitud media (aproximadamente 50 μ V). Aparece cuando el sujeto permanece con los ojos cerrados y relajado, desapareciendo con la actividad mental y el sueño. Se representa por la letra griega α .
- Amplitud:** Refleja el tamaño de la señal registrada, estimada como la altura entre pico y pico de la máxima deflexión. Se expresa en microvoltios o μ V.
- Apnea:** Ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo.
- AAP: Episodio con ausencia del flujo respiratorio durante más de 20 segundos o asociada a bradicardia, cianosis, palidez y/o hipotonía.*

Apnea central:

Ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo con ausencia de esfuerzo respiratorio (respiración tóraco-abdominal) también durante la totalidad del evento. Además debe acompañarse de, al menos, uno de los 2 siguientes criterios: duración superior a 20 segundos o, en caso contrario, debe acompañarse de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o bien debe desencadenar un arousal o despertar. No se deben cuantificar como apneas centrales, eventos respiratorios que aparecen tras un ronquido, suspiro o arousal/vigilia, salvo que provoquen una de las consecuencias descritas anteriormente (desaturación, arousal, vigilia).

AAP: Ausencia de flujo naso-oral y de movimientos respiratorios.

Apnea mixta:

Evento que reúne características de una AC durante la parte inicial del evento y de una AO durante la parte final del mismo.

AAP: Asociación de una apnea central segundos de una apnea obstructiva.

- Apnea obstructiva:** Ausencia o reducción de más del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo con presencia del esfuerzo respiratorio (respiración tóraco-abdominal) también durante la totalidad del evento. La duración de la apnea debe medirse desde el final de la última respiración “normal” hasta el comienzo de la primera respiración cuya señal se asemeja a la de las respiraciones normales previas al evento.
AAP: Ausencia de flujo naso-oral acompañado de movimientos respiratorios eficaces.
- Arousal o microdespertar:** Cambio brusco de la actividad EEG, que incluye la aparición de frecuencias alfa, theta y/o frecuencias rápidas de más de 16 Hz (excluyendo los husos de sueño) y de un mínimo de 3 segundos de duración (la duración máxima es el 50% de la duración de la época analizada). El arousal debe estar precedido por un mínimo de 10 segundos de sueño estable. Durante el SA, debe acompañarse de un incremento del tono EMG en músculos de la región del mentón durante más de 1 segundos de duración.
- Atonía muscular:** Tono muscular basal, objetivado en la derivación EMG, cuya señal presenta la mínima amplitud registrada durante el estudio completo. Aparece en el transcurso del sueño activo (SA) y no supera la amplitud del tono muscular basal en ninguna otra fase de sueño.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Beta (actividad beta):	Actividad rítmica a más de 13 Hz que aparece, en el adulto, con un predominio en regiones frontales y en vigilia. Se representa por la letra griega β .
Bradycardia:	Reducción de la FC por debajo de 100 lpm o inferior al percentil 2, según la edad cronológica del paciente.
Canal (EEG):	Sistema para la detección, amplificación y visualización de la diferencia de potencial entre 2 electrodos.
Ciclo (EEG):	Es la secuencia completa de la diferencia de potencial entre 2 electrodos, que se manifiesta en forma de ondas EEG regularmente repetidas.
Ciclo de sueño:	Es la sucesión de un episodio de sueño NREM seguido de un episodio de sueño REM (o de varios episodios de sueño REM separados menos de 15 minutos). En neonatos es la sucesión de un episodio de SA de al menos 5 minutos de duración seguido de ST durante 15 minutos o más.
Ciclo por segundo:	Unidad de frecuencia que se expresa como “ciclos por segundo” o Hertzios (Hz).
Circular de cordón umbilical:	Vuelta del cordón umbilical alrededor del cuello del feto.
Coherencia EEG:	Característica de un trazado en el que existe simetría y sincronía.

Complejo K:	Onda lenta de morfología aguda difásica o trifásica, de 0.5-1 segundos de duración, con un componente inicial electronegativo, seguida de un componente electropositivo, y de más de más de 75 μV . Este grafoelemento tiene la amplitud máxima en regiones frontales.
Delta (actividad delta):	Actividad rítmica que se manifiesta a una frecuencia inferior a 4 Hz. Pueden existir ondas delta aisladas, cuya duración es superior a 250 milisegundos. Se representa por la letra griega δ .
Delta-beta (“delta-brush”):	Grafoelemento EEG caracterizado por una onda delta hipervoltada (0.5-1.5 Hz y de más de 100 μV), sobrecargada de ritmos rápidos de menor voltaje (menos de 60 μV). Aparecen típicamente en RNPT.
Densidad de movimientos oculares rápidos (MOR):	Porcentaje de sueño activo (SA) con movimientos oculares rápidos o MOR. Se calcula dividiendo la duración total de los MOR entre la duración de SA y se expresa como un porcentaje.
Derivación EEG:	Es el registro de la actividad de un par de electrodos en un canal EEG, cuya señal refleja la diferencia de potencial entre ambos. La derivación será “bipolar” si ambos electrodos son activos, o “referencial” si solo uno de ellos lo es. La combinación de diferentes derivaciones se denomina “montaje”.
Derivación bipolar:	Derivación en la que los dos electrodos (los dos polos) son eléctricamente activos.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Derivación referencial o monopolar:	Derivación en la que solo uno de los dos electrodos es eléctricamente activo, siendo el otro electrodo eléctricamente neutro o inactivo.
Desaturación de oxígeno:	Reducción significativa de la saturación de oxígeno, es decir, superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento.
Difásico/a:	Onda o potencial EEG constituido por dos componentes que aparecen a ambos lados de la línea de base.
Duración de un estadio de sueño (minutos):	Tiempo transcurrido en el estadio de sueño analizado.
Duración total de movimientos oculares rápidos (MOR):	Duración Total de todos los MOR observados durante el SA.
Edad corregida:	Edad cronológica – (40 – número de semanas transcurridas antes de la 40ª semana de gestación). Se expresa en semanas.
Edad cronológica:	Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Se expresa en días, semanas, meses, años.
Edad gestacional:	Tiempo transcurrido entre el primer día de la última menstruación y la fecha del parto. Se expresa en semanas.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Edad postconcepcional o concepcional:	Tiempo transcurrido entre el día de la concepción (conocida si ha existido una fecundación in vitro) y la fecha del parto. Se expresa en semanas.
Edad postmenstrual :	Edad Gestacional + Edad cronológica. Se expresa en semanas.
Eficacia de sueño :	Relación entre el Tiempo Total de Sueño respecto al Tiempo Total de Registro. Se expresa como un porcentaje.
Episodios de vigilia intrasueño (VIS):	Número de episodios de vigilia intrasueño de 10-20 segundos de duración.
Época:	Periodo de 20 segundos de duración, utilizado para el análisis y cuantificación de los episodios de vigilia y de sueño.
Impedancia:	Es la resistencia que existe al paso de una corriente eléctrica. Medida entre un par de electrodos o sobre un electrodo individual, se expresa en ohmios o kilohmios ($k\Omega$).
Filtro:	Es un dispositivo que permiten el paso de ciertas frecuencias y bloquean otras. La función de los filtros es eliminar las frecuencias EEG que se encuentran fuera de la banda de interés y que tienen un origen extracerebral.
Filtro de alta frecuencia o “high frequency filter” (HFF):	Determina el nivel de frecuencia a partir del cual se deben eliminar las señales EEG. Se expresa en Hertzios.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Filtro de baja frecuencia o “low frequency filter” (LFF):	Determina el nivel de frecuencia por debajo del cual se deben eliminar las señales EEG. Se expresa en Hertzios.
Focal (EEG):	Actividad EEG limitada a una pequeña área del cerebro.
Frecuencia:	Número de ciclos por segundo. Se expresa en Hertzios o Hz.
Generalizado/a (EEG):	Actividad EEG que aparece en todas las áreas cerebrales.
Hertzio:	Unidad de frecuencia. Equivale el número de ciclos por segundo. Su abreviatura es Hz.
Hipnograma:	Diagrama en el que se reflejan las diferentes fases de sueño y los episodios de vigilia en el transcurso de un periodo de tiempo y permite visualizar la arquitectura del sueño.
Hipopnea:	Reducción de más del 50% y de menos del 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio durante, al menos, 2 ciclos respiratorios y durante al menos el 90% de la totalidad del evento en relación con la amplitud basal previa al mismo. Además debe acompañarse de una reducción significativa de la saturación de oxígeno (superior o igual al 3% respecto a cifras basales previas al evento) o bien debe desencadenar un arousal o despertar.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Hipoventilación:	Presencia de una presión de CO ₂ superior a 50 mm. Hg (milímetros de mercurio) durante más del 25% de la duración total del sueño (según la AASM).
Huso de sueño:	Actividad rítmica organizada en brotes de 0.5 segundos o más de duración, con una morfología “crescendo-decrescendo” y cuya frecuencia oscila entre 11 y 16 Hz (habitualmente 12-14 Hz), con mayor amplitud en regiones centrales.
Índice de apneas-hipopneas:	Número de eventos respiratorios (apneas, hipopneas) por hora de sueño. Se calcula dividiendo el número de eventos entre las horas de sueño.
Índice de arousals:	Número de arousals por hora de sueño. Se calcula dividiendo el número de arousals por las horas de sueño.
Índice de movimientos oculares rápidos (MOR):	Numero de MOR, aislados o en salvas, por minuto de sueño activo (SA).
Inmadurez:	Existe inmadurez si la actividad de fondo corresponde a un niño más pequeño, con una diferencia de 2 semanas o más en RNPT y 1 semana en RNT. Esta inmadurez puede ser transitoria o permanente.
Inversión de fase (EEG):	Característica de un grafoelemento en el que se observa una polaridad inversa en dos derivaciones contiguas que comparten uno de los electrodos.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Labilidad EEG:	Representa la existencia de cambios en la continuidad, amplitud y/o frecuencia de la actividad EEG, que se acompaña de cambios conductuales espontáneos ^{Error} .
Latencia de sueño:	Tiempo transcurrido desde el comienzo de la monitorización hasta el inicio del sueño (primera época identificada como una fase de sueño). Se expresa en minutos.
Latencia de un estadio de sueño:	Tiempo transcurrido desde el inicio del sueño hasta el comienzo del estadio de sueño analizado. Se expresa en minutos.
Madurez EEG:	Existe madurez si la actividad de fondo corresponde a un niño de la misma edad que el sujeto estudiado o si existe una diferencia inferior a 2 semanas en RNPT y menos de 1 semana en RNT.
Montaje EEG:	Combinación de varias derivaciones.
Movimiento ocular lento (MOL):	Movimiento ocular conjugado, regular, cuya señal es de morfología sinusoidal, con una deflexión inicial que dura, habitualmente, más de 500 milisegundos.
Movimiento ocular rápido (MOR):	Movimiento ocular conjugado, irregular, cuya señal es de morfología aguda, con una deflexión inicial que dura, habitualmente, menos de 500 milisegundos y de 30 o más μV , aislados o agrupados (con intervalo inferior a 0.5 segundos).

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

- N1:** Estadio N1. Corresponde al estadio 1 del sueño NREM según los criterios de Rechtschaffen y Kales y representa la fase inicial del sueño.
- N2:** Estadio N2. Corresponde al estadio 2 del sueño NREM según los criterios de Rechtschaffen y Kales.
- N3:** Estadio N3. Corresponde a los estadios 3 y 4 del sueño NREM según los criterios de Rechtschaffen y Kales y corresponden a las fases de sueño más profundo.
- Onda (EEG):** Representa cualquier diferencia de potencial entre dos electrodos en el registro EEG.
- Ondas agudas frontales:** Grafoelemento de morfología difásica que aparece en regiones frontales desde las 35 semanas de EG, en el transcurso del SA o en la transición SA-ST. De amplitud habitualmente inferior a 200 μ V y de menos de 1 segundo de duración, está constituido por un componente electronegativo inicial seguido de una deflexión electropositiva, habitualmente de mayor voltaje. Puede ser uni o bilateral y se manifiesta de forma aislada en la mayoría de los casos.
- Organización EEG:** Es el grado en que la actividad EEG o el trazado polisomnográfico está, conformados de acuerdo a unas características ideales que existen en la mayoría de los sujetos sanos de la misma edad.

- Organización EEG espacial:** Determinada por la naturaleza y organización de los grafoelementos y patrones EEG en una determinada región cerebral.
- Organización EEG temporal:** Variable según la edad del niño y el estado de vigilancia, dos factores que también están relacionados entre sí.
- Paroxismo EEG:** Potencial EEG aislado, que se distingue fácilmente de la actividad de fondo. Tiene un inicio brusco, alcanza rápidamente el pico máximo y finaliza de forma abrupta.
- Parpadeo:** Movimiento ocular conjugado, en dirección vertical, a una frecuencia de 0.5-2 Hz y que está presente en vigilia.
- Periodo total de sueño:** Duración total del episodio de sueño. Se expresa en minutos.
- Polaridad EEG:** Es un signo de la diferencia de voltaje que existe entre 2 electrodos A y B. Por convenio internacional se ha aceptado que, en registros con amplificadores diferenciales como la electroencefalografía, existe una deflexión hacia arriba cuando la señal es electronegativa (es decir, el voltaje del electrodo A es negativo respecto al B) y hacia abajo si la señal es electropositiva (es decir, el voltaje del electrodo B es negativo respecto al A).

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Porcentaje de un estadio de sueño:	Relación entre la duración de cada estadio de sueño y el tiempo total de sueño. Se expresa como un porcentaje.
Preeclampsia:	También denominada toxemia gravídica. Se caracteriza por una hipertensión arterial gestacional, acompañada de edemas y elevados niveles de proteínas (albúmina) en la orina.
Punta (EEG):	Grafoelemento EEG transitorio de morfología aguda, que se distingue claramente de la actividad de fondo y cuya duración oscila entre 20 y 70 milisegundos, aproximadamente. Debe diferenciarse de las ondas agudas, cuya duración es mayor (entre 70 y 200 milisegundos).
Reactividad EEG:	Respuesta ante estímulos externos, que se manifiesta a partir de las 28 semanas de EG.
Recién nacido pretérmino:	Neonato cuyo nacimiento ha tenido lugar antes de las 36 semanas y 6 días de gestación (258 días desde la fecha de la última menstruación de la madre).
Recién nacido término:	Neonato cuyo nacimiento ha tenido lugar después de las 37 semanas de gestación (259 días desde la fecha de la última menstruación de la madre).
Respiración irregular:	Patrón respiratorio en el que la diferencia entre la frecuencia respiratoria máxima y mínima supera las 20 rpm.

Respiración periódica:	Patrón respiratorio caracterizado por la presencia de 3 o más apneas centrales consecutivas de, al menos, 3 segundos de duración cada una, separadas por intervalos de menos de 20 segundos en los que la respiración es normal.
Respiración regular:	Patrón respiratorio en el que la diferencia entre la frecuencia respiratoria máxima y mínima no supera las 20 rpm.
Ritmo (EEG):	Actividad EEG constituida por ondas que se manifiestan con un periodo aproximadamente constante.
Salvas de movimientos oculares rápidos (MOR):	Dos o más MOR aislados cuyo intervalo es inferior a 0.5 segundos.
Sensibilidad:	Refleja la relación entre el voltaje real y el tamaño de la deflexión de la señal obtenida. Se mide en μV por milímetro, que es la diferencia de voltaje (expresada en microvoltios, μV) necesaria para producir una deflexión del trazado de 1 milímetro.
Simetría EEG:	Es la ausencia de una diferencia significativa o apreciable de la frecuencia o distribución de la actividad EEG entre uno y otro hemisferio. Existe una cierta asimetría de la amplitud entre ambos hemisferios, que puede alcanzar hasta un 50%.

Sincronía EEG:	La actividad eléctrica cerebral se manifiesta al mismo tiempo en uno y otro hemisferio. Se define un trazado como “asíncrono” si, en la actividad de uno y otro hemisferio, existe un retraso de más de 2 segundos.
Síndrome HELLP:	Complicación obstétrica, variedad de preeclampsia. Se caracteriza por una anemia hemolítica, elevación de transaminasas y trombocitopenia.
Sistema 10-20 (EEG):	Sistema estandarizado de colocación de los electrodos para los registros EEG, recomendado por la IFCNS. De acuerdo con este sistema, los electrodos se colocan midiendo la cabeza de acuerdo con referencias anatómicas externas y tomando el 10% o el 20% de esas medidas, para garantizar que cada electrodo esté situado por encima de la región cerebral correspondiente.
Sueño activo (SA):	Etapa de sueño que representa una forma de sueño REM inmaduro. Es la fase de sueño predominante e inicial en neonatos.
Sueño activo tipo 1 (SA1):	Episodio de SA que precede al ST, caracterizado por un patrón EEG mixto.
Sueño activo tipo 2 (SA2):	Episodio de SA que aparece después de un episodio de ST, caracterizado por una actividad EEG continua, más rápida y con menor voltaje.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS (GLOSARIO)

Sueño NREM:	Etapa de sueño caracterizada por una actividad eléctrica cerebral lenta e hipervoltada y frecuencia cardiorrespiratoria regular, con ausencia de movimientos oculares rápidos.
Sueño REM:	Etapa de sueño caracterizada por movimientos oculares rápidos (MOR), atonía o extrema hipotonía en musculatura axial (región del mentón) y una actividad eléctrica cerebral de voltaje reducido y actividades theta. Durante esta etapa del sueño, la frecuencia cardíaca y respiratoria son irregulares.
Sueño tranquilo (ST):	Etapa de sueño que representa una forma de sueño NREM inmaduro.
Theta (actividad theta):	Actividad rítmica que se manifiesta a una frecuencia de 4-7.5 Hz (menos de 8 Hz). Pueden existir ondas theta aisladas, cuya duración oscila entre 125 y 250 milisegundos. Se representa por la letra griega θ .
Tiempo total de registro	Duración del registro. Se expresa en minutos.
Tiempo total de sueño:	Duración total del sueño. Se expresa en minutos.
Trazado alternante o “tracé alternant” (TA) :	Actividad de fondo con ondas de diferentes frecuencias entremezcladas entre sí y de amplitud reducida que es interrumpida a intervalos variables por brotes de ondas delta hipervoltadas de 0.5-3 Hz, que se imbrican con ondas theta agudas de 2-4 Hz y ritmos rápidos. Estos brotes son de breve duración (3-8 segundos) y aparecen a intervalos de 4-8 segundos.

Trazado hipervoltado lento o “high voltage slow” (HVS) :	Actividad delta continua, a 0.5-4 Hz, moderadamente rítmico y de voltaje inferior a 150 μ V.
Trazado hipovoltado irregular o “low voltage irregular” (LVI) :	Actividad de fondo de voltaje reducido (habitualmente < 40 μ V) con predominio de las frecuencias theta (5-8 Hz), entremezcladas con ondas más lentas difusas (1-5 Hz).
Trazado mixto (Mx) :	Patrón continuo o parcialmente discontinuo, con un trazado HVS y LVI entremezclados con escasa periodicidad y de amplitud variable (siempre inferior al trazado HVS y habitualmente inferior a 40-100 μ V).
Twitch:	Ver “actividad muscular fásica”.
Vigilia activa:	Vigilia acompañada de movimientos corporales lentos, ojos abiertos, movimientos faciales y respiración irregular.
Vigilia intrasueño:	Duración de la vigilia durante el episodio principal de sueño. Se expresa en minutos.
Vigilia tranquila:	Vigilia acompañada de escasos movimientos corporales, ojos abiertos, mirada atenta y respiración regular.

Voltaje:

Es una magnitud física que representa la diferencia de potencial eléctrico entre dos puntos. Se expresa en microvoltios (μV).

12. ANEXOS

ANEXO 1. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.



SERVICIO DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PADRE, MADRE O TUTOR</p>

Yo (nombre y apellidos), en calidad de (indicar parentesco o relación con el menor) y representante de (indicar el nombre y apellidos del menor)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre la prueba.

He recibido suficiente información sobre la prueba.

He hablado con: Dra. Merino

Yo presto/no presto libremente mi conformidad para que se realice la prueba a mi representado.

FIRMA DEL REPRESENTANTE

FIRMA DEL INVESTIGADOR

FECHA:

FECHA:

Dra. Milagros Merino Andreu. Unidad de Neurofisiología Clínica Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Teléfono: 91 207 13 85; Fax: 91 727 7040
mmerino.hulp@salud.madrid.org

ANEXO 2. DOCUMENTO INFORMATIVO DEL PROCEDIMIENTO.



SERVICIO DE NEUROFISIOLOGIA CLÍNICA

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PADRE, LA MADRE O TUTORES DE NIÑOS RECIÉN NACIDOS.

Actualmente se realiza un gran esfuerzo e investigación para mejorar la calidad de vida y estudiar la maduración de los recién nacidos, prematuros o no. En algunos casos, los bebés presentan problemas de retrasos en el proceso de maduración neurológica o algunas complicaciones importantes. **Este hospital está evaluando la maduración cerebral y el pronóstico neurológico en relación con la edad del recién nacido y con las características del sueño a través de pruebas no invasivas.** Es posible que su hijo/a pueda participar en el estudio. Su médico puede explicarle más, todo lo que Ud. quiera preguntar.

¿Qué puede ocurrir cuándo un niño es inmaduro desde el punto de vista neurológico?

Los cambios observados durante el sueño en recién nacidos afectan al sistema respiratorio y cardiovascular y debido a esta inmadurez el bebé tiene mayor riesgo para sufrir trastornos cardio-respiratorios y un descenso del oxígeno en la sangre (hipoxemia), sobre todo en el transcurso del sueño. En los niños prematuros el riesgo de no respirar o apnea, que es la ausencia del flujo respiratorio durante varios segundos, asociada a una disminución de la frecuencia cardíaca y del oxígeno en la sangre, es mayor que en recién nacidos no prematuros y es inversamente proporcional a la edad gestacional, llegando excepcionalmente a provocar la muerte súbita. Durante el sueño, el bebé va a presentar una cantidad variable de despertares, espontáneos o provocados por eventos respiratorios o cardíacos, como una apnea o un episodio de disminución de la tensión arterial. Estos despertares son una importante respuesta de supervivencia ante acontecimientos que amenazan la vida.

El propósito de esta prueba es evaluar la maduración cerebral de los recién nacidos durante el sueño y mientras permanecen despiertos, analizando diferentes variables biológicas obtenidas a partir del registro polisomnográfico que detallamos a continuación.

¿Cómo lo vamos a hacer?

Para realizar el estudio, su hijo/a va a ingresar o ha ingresado en el Servicio de Neonatología y va a permanecer tranquilamente acostado en su cuna. Queremos evaluar la actividad cerebral y otras funciones biológicas (movimientos de los ojos, tono y actividad muscular, frecuencia cardíaca, movimientos respiratorios), que son parámetros obtenidos por el **registro polisomnográfico**, durante el sueño y mientras el niño permanece despierto, finalizando cuando se haya registrado un ciclo completo vigilia-sueño (aproximadamente 60 minutos). Para ello, debemos colocar electrodos adhesivos sobre la superficie del cuero cabelludo y

sobre otras partes del cuerpo, así como otros sensores colocados en la cara y en el abdomen para analizar la respiración. **Queremos invitarles a que su bebé entre a participar en el estudio para obtener una información más completa de su maduración cerebral y de los posibles factores de riesgo de un cuadro de muerte súbita. La participación es totalmente voluntaria.** Su bebé será cuidado de la misma manera si no participa en el estudio y también será seguido en la policlínica. Si cambia de parecer puede sacar a su hijo del seguimiento cuando desee.

Si acepta participar, le comunicamos que el estudio se hará del siguiente modo:

Durante el ingreso, se recogerán datos de la historia familiar y personal del bebé, incidencias o problemas ocurridos durante el embarazo o el parto y se determinarán las características antropométricas del niño en el momento del nacimiento (peso, talla y perímetro cefálico). En recién nacidos de más de 37 semanas de edad gestacional sanos, en recién nacidos de 33 a 36 semanas y 6 días de edad gestacional presumiblemente sanos y en todos aquellos recién nacidos no ingresados no es necesario la realización de ningún otro examen complementario y se pedirá su consentimiento para la realización de esta prueba exclusivamente, explicándoles, en cualquier caso, los inconvenientes de la misma. Una vez que se haya descartado cualquier patología grave o que implique un riesgo neurológico, se realizará el **registro polisomnográfico durante el ingreso hospitalario o una vez obtenida el alta médica y siempre que sea posible, antes de los 28 días de vida extrauterina.**

No existe ningún riesgo por participar en el estudio. Esta prueba no produce dolor, reacciones alérgicas ni molestias de otro tipo. No se administran fármacos ni supone ningún riesgo para la salud del niño. Si tiene alguna duda no renuncie a preguntar, a la gente que participa en estudios les surgen preguntas. No se preocupe por mostrar sus dudas.

Los datos de este estudio son **estrictamente confidenciales**, de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999. El acceso a la Historia clínica por los investigadores se hará de acuerdo con la ley 41/2002. Los resultados globales obtenidos serán objeto de una Tesis Doctoral y los pondremos, como es habitual, en conocimiento del resto de la comunidad médica internacional para que también puedan ser de beneficio para otros niños, respetando la confidencialidad y la imposibilidad de identificación. Tras la finalización de la prueba, se les enviará a su domicilio un informe médico detallando todos los resultados de la misma.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. El investigador principal es la Dra. Merino Andreu, médico especialista en Neurofisiología Clínica, persona con la que pueden contactar personalmente. Otros médicos responsables de proporcionar información son el Dr. Quero Jiménez (Servicio de Neonatología) y el Dr. Martínez Bermejo (Servicio de Neurología Pediátrica).

Muchas gracias por su tiempo.

Contacto:

Dra. Milagros Merino Andreu. Unidad de Neurofisiología Clínica Infantil.
Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Teléfono: 91 207 13 85; Fax: 91 727 7040
mmerino.hulp@salud.madrid.org

ANEXO 3. AUTORIZACIÓN DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.



Hospital Universitario La Paz



Comisión de Investigación HULP

Informe de Proyecto de Investigación:

La Comisión de Investigación del HULP ha examinado el proyecto de investigación titulado: **“Estudio de la actividad eléctrica cerebral en neonatos durante los estados de vigilia y sueño y en relación con la maduración del sistema nervioso central”**. La Investigadora principal es el **Dra. Milagros Merino Andre**, Medico Adjunto del Servicio de Neurofisiología Clínica del HULP y este trabajo será su tesis doctoral.

El Director de tesis es el Prof. Dr. J. Quero Jiménez Jefe de Servicio de Neonatología del HULP.

Este estudio esta incluido en una de las líneas prioritarias de investigación de este centro y es la continuación de una línea de trabajo consolidada.

El Proyecto de Investigación cumple los requisitos metodológicos necesarios y es viable en todos sus términos, por todo ello la Comisión de Investigación lo ha considerado adecuado y ha decidido su aprobación para ser presentado al CEIC.

Madrid 4 abril de 2006

Fdo Cristina Y. Pascual
P. Comisión de Investigación

Fdo Alejandro Balsa
S. Comisión de Investigación

ANEXO 4. AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ.



Hospital Universitario La Paz

Comunidad de Madrid

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la Dra. Milagros Merino del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el proyecto de investigación titulado **“ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA CEREBRAL DURANTE LOS ESTADOS DE VIGILIA Y SUEÑO EN NEONATOS EN RELACIÓN CON LA MADURACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**, código HULP: **PI-460**

y considera que teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios de disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Hospital Universitario La Paz por la Dra. Milagros Merino del Servicio de Neuroelectrofisiología del Hospital Universitario "La Paz" como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 12 de Julio de 2006



Firmado:
Don Antonio Gil Aguado

