

Trastornos del sueño en la cirrosis

JUAN CABRERA CABRERA

RESUMEN

El insomnio es un síntoma frecuente en pacientes cirróticos. Este trastorno puede ser secundario a una alteración del marcapasos que gobierna el ritmo circadiano. Esta investigación intenta analizar el ciclo sueño/vigilia en pacientes cirróticos y establecer una posible relación entre la calidad del sueño y la distribución de la actividad motora a lo largo del día. Para ello estudiamos los registros de actividad motora, por medio de un actígrafo, de pacientes cirrótico y controles sanos en régimen ambulatorio.

Métodos: Se realizó una monitorización continua de la actividad motora mediante actigrafía en 20 pacientes cirróticos y 20 sujetos sanos controles (seleccionados por edad y sexo similar).

Resultados: Siete de los 20 pacientes cirróticos (35%) se quejaban de insomnio mientras que ninguno de los controles sufría este síntoma. El nivel de actividad fue inferior en los pacientes cirróticos (12.7 ± 0.9 vs 18.2 ± 1.1 u; $p < 0.001$). Sin embargo en estos la actividad nocturna era superior. Los cirróticos con insomnio mostraban una actividad desplazada a las horas finales del día, de forma que, al contrario de los controles, en este grupo

(continúa)

ABSTRACT

Cirrhosis-related sleeping disorders

Insomnia is a frequent complaint in patients with cirrhosis. This disturbance may be secondary to malfunctioning circadian timekeeping systems. The present study was designed to study sleep and activity in patients with cirrhosis and to analyze the relationship between quality of sleep and the diurnal distribution of motor activity. For this purpose we studied by means of actigraphy a group of outpatients with cirrhosis and compared their recordings to those of healthy individuals.

Methods: *Twenty cirrhotic patients and twenty age and sex-matched healthy controls were included in the study. Subjects were monitored by means of actigraphy.*

Results: *Seven of the 20 cirrhotics (35%) complained of insomnia whereas this symptom was not present in any of the individuals of the control group. In cirrhosis, the level of motor activity during 24-h was decreased (12.7 ± 0.9 u. vs. 18.2 ± 1.1 u.; $p < 0.001$). But nocturnal activity was increased. Cirrhotic patients with insomnia showed a shift of motor activity to later hours of the day, that*

(next page)

no se observaba diferencias significativas entre la actividad desarrollada por la mañana, a medio día y la tarde. En el análisis de la actividad a través del método de ajuste de curva muestra que la media y la amplitud de la curva es menor en cirróticos indicando una reducción de la actividad motora en estos pacientes. **Conclusión** Los pacientes cirróticos tienen alteraciones de la calidad del sueño y en la intensidad y distribución de la actividad motora. Observamos una interrelación entre la alteración del sueño y la distribución de la actividad motora diurna, lo que sugiere que las alteraciones del ciclo sueño/vigilia, en estos pacientes, podrían estar ocasionadas por un malfuncionamiento del marcapasos circadiano.

*was manifested by a lack of significant differences between the 3 periods of observation (morning, midday and evening). The cosinor method detected a statistically significant rhythm in all the individuals. The parameters obtained with this method showed a decrease of motor activity in cirrhosis (lower mesor and amplitude). **Conclusions.** Patients with cirrhosis have abnormalities in the quality of sleep and in the quantity and distribution of motor activity. In addition, our data link sleep disturbances with a delay in the diurnal distribution of activity, suggesting that abnormalities in the sleep/wake cycle may arise from malfunctioning circadian timekeeping systems.*

INTRODUCCIÓN

Aunque el trastorno del sueño es uno de los signos precoces de la encefalopatía hepática, en un estudio previo hemos podido comprobar que éste es un síntoma frecuente en pacientes cirróticos sin evidencias clínicas de encefalopatía porto-sistémica (1). A pesar de que esta evidencia ha sido obtenida mediante cuestionarios muy detallados, la subjetividad en la valoración de la calidad de su sueño del propio paciente resulta inevitable. Es por tanto necesario un método que nos permita cuantificar objetivamente la magnitud de este trastorno. Esta cuantificación objetiva de la calidad del sueño es imprescindible para poder evaluar el efecto de cualquier terapéutica dirigida a mejorar este síntoma. Por otra parte, existen algunas evidencias que sugieren que en los pacientes

cirróticos existe una alteración del ritmo circadiano que podría jugar un papel etiopatogénico en el insomnio que sufren estos pacientes (2). La Actigrafía Ambulatoria Continua (en adelante AAC), mientras el paciente realiza su vida cotidiana, es teóricamente el método más objetivo para investigar la influencia de un trastorno del ritmo circadiano en las alteraciones del sueño (3).

En los últimos años se ha introducido la AAC para el estudio de la actividad motora diurna y de la calidad del sueño. El actígrafo consiste en un aparato portátil de pequeñas dimensiones, algo menor que una caja de cigarrillos, en el caso de los modelos iniciales y del tamaño de una caja de cerillas en los modelos más recientes. Este aparato se lleva en la muñeca del lado no dominante del paciente, a modo de un reloj de pulsera, y registra y almacena los movimientos de

rotación del antebrazo y mano. Actualmente se utilizan en estudios de investigación en los que se analiza la actividad física y reposo a lo largo del día en pacientes con diversos trastornos del sueño (3-6). Sin embargo, la aplicación clínica de este procedimiento está aún por definir.

Los actígrafos actualmente en uso son digitales o mecánicos, ambos generan una señal interna cada vez que se produce un movimiento de aceleración de cierta intensidad en la extremidad donde se coloca. Esta señal se registra de forma continua cada 0.1 segundo en la memoria a lo largo de varios días. Al finalizar el periodo de estudio estas señales pueden ser descargadas y analizadas por un ordenador. A través de una programación específicamente diseñada para tal fin, las señales son interpretadas y evaluadas, pudiendo convertirse en parámetros normalmente utilizados para la eva-

luación del sueño. Esta conversión del trazado de actividad motora es convertida a parámetros de sueño gracias a estudios previos en el que se ha confrontado el trazado obtenido mediante actigrafía y la actividad eléctrica cerebral registrada mediante polisomnografía obtenida simultáneamente. Este análisis matemático consistente en un modelo predictivo, basado esencialmente en análisis de regresión y análisis discriminante, ha podido identificar un patrón de actividad motora característica de «sueño» y de «vigilia» registrada mediante la AAC, coincidente con los periodos de sueño y vigilia detectados mediante polisomnografía. Los programas disponibles en el comercio utilizan algoritmos obtenidos a partir de esta confrontación de datos de actigrafía y polisomnografía en grupos de individuos sanos no agrupados por edad. A pesar de que esto pueda ser una limitación de este método al ser aplicado a pacientes de edad más avanzada o afectados de determinadas enfermedades orgánicas, se ha constatado una excelente correlación (superior al 90 % en adultos normales y cercana al 80% en sujetos con insomnio) entre los parámetros del sueño tales como eficacia del sueño y episodios de despertar nocturno obtenidos mediante la AAC y la polisomnografía.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Nuestro estudio fue diseñado con el fin de analizar las características del sueño y comparar la distribución de la actividad motora a lo largo del día en pacientes con cirrosis com-

pensada. Para ello realizamos un estudio de actigrafía en el que se analizaron los parámetros de calidad del sueño y actividad motora diurna en un grupo de pacientes cirróticos y en un grupo de individuos sanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes cirróticos (11 hombres y 9 mujeres), la edad media del grupo era de 52 ± 2 años; 10 pacientes tenían una cirrosis en grado A, y 10 en grado B de Child-Pugh. Todos ellos fueron seleccionados al azar en la consulta de hepatología del Hospital de la Universidad de Northwestern (Chicago, Illinois). El diagnóstico de cirrosis se basó en un estudio histopatológico del hígado o simplemente en la presencia de signos clínicos con evidencia de hipertensión portal, endoscópica o ultrasonográfica. Ninguno de ellos mantenía ingesta

etélica durante los 6 meses que precedieron el estudio. Solo se incluyeron pacientes con capacidad de mantener una vida activa no dependiente de terceras personas. Los individuos seleccionados como controles fueron reclutados mediante una oferta pública, y debían estar en buen estado de salud y no ingerir fármacos de ningún tipo. Se excluyeron como posibles controles los individuos con turnos de trabajo nocturno y aquellos con turno de trabajo rotatorio.

Actigrafía

Los individuos estudiados fueron monitorizados por medio de un registro de actigrafía continua ambulatoria, utilizando un actígrafo comercial (Actillum, Ambulatory Monitoring Co., Ardsley, NY). El actígrafo fue instalado en la muñeca no dominante durante 5 días consecutivos (de lunes a viernes) evitando los fines de semana por ser habitualmente días fuera de la rutina diaria. El equipo utilizado es de tamaño algo mayor que un reloj de pulsera (fig. 1), con



Figura 1. Actígrafo.

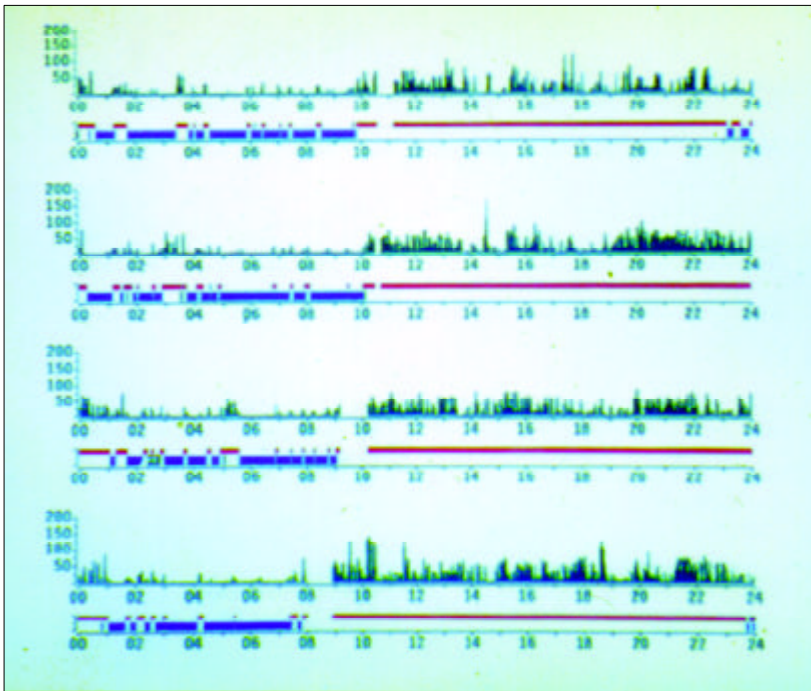


Figura 2. Ejemplo de trazado aportado por la actigrafía a lo largo de varios días en un paciente cirrótico con insomnio. Las horas 24 horas del día se representan en el eje de abscisas. Las unidades de actividad motora se representan en unidades artificiales. La actividad detectada cada 0.1 minuto es analizada y traducida por el programa en estado de «sueño» (línea horizontal azul) o «vigilia» (línea horizontal roja).

fuelle de energía suministrada por una batería interna. Contiene un sensor piezo-eléctrico capaz de detectar el movimiento de aceleración en torno a tres ejes de movimiento. La señal del sensor es registrada 20 veces por segundo y se almacena en la memoria el promedio de actividad que se ha producido en el periodo de un minuto. Los datos almacenados se descargan en un ordenador, utilizando un programa disponible en el comercio (Action 3, ambulatory Monitoring Co., Ardsley, NY), podemos visualizar en pantalla o en papel impreso los datos recogidos expresados en unidades artificiales. Los periodos en los cuales el sujeto estudiado hace constar en el diario que no llevaba el actígrafo en la muñeca por cualquier razón son eliminados del registro de forma que se excluyen del análisis. Además, este modelo de actígrafo va provisto de un sensor lumínico que capta la intensidad de la luz del medio ambiente y puede ser posteriormente visualizado en el orde-

nador mediante un canal específico para la señal luminosa. Existe otro canal donde pueden registrarse acontecimientos que el paciente quiera señalar presionando un botón externo. En este estudio los pacientes fueron instruidos para que señalaran en este registro el momento de irse a dormir y el de despertarse.

Análisis de los datos

Calidad del sueño

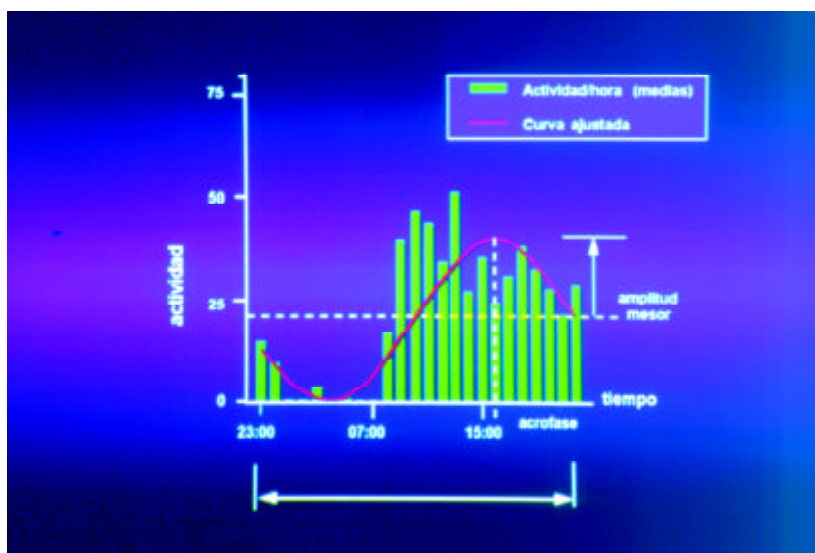
El programa es capaz de transformar los registros de movimiento captados por el acelerómetro en señal de actividad (vigilia) o de inactividad (sueño) (fig.2). Esta transformación se realiza gracias a un algoritmo contenido en el software del programa que se obtuvo del análisis matemático comparativo entre el trazado de actigrafía y del obtenido simultáneamente mediante polisomnografía de un importante número de voluntarios sanos. Mediante esta transformación pudimos estudiar los siguientes parámetros. 1) *Tiempo en cama*: incluye el periodo que el sujeto yace en la cama con intención de dormir. 2) *Eficiencia del sueño*: cociente entre el tiempo que la señal indica que permanece dormido y el tiempo que ha permanecido en la cama. 3) *Número de despertares*: número de episodios de despertares que la señal detecta durante el tiempo que permanece en la cama. Los valores fueron calculados promediando los registros de 4 noches (de lunes a viernes) evitando los domingos y festivos por ser la actividad en estos días diferente a una jornada normal. Se requirió un mínimo de tres noches para considerar los datos.

Actividad

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

a) Intervalo de tiempo. Se establecieron arbitrariamente el intervalo *noches* (tiempo en el que el individuo estudiado permaneció en cama con la intención de dormir). *Día* es el periodo de las 24 horas del día en el que el sujeto no estaba en la cama). *Tardes*, las 5 horas que preceden al momento de ir a la cama para dormir. *Mediodía*, periodo intercalado entre la mañana y el periodo que consideramos tardes, de aproximadamente 5 horas de duración.

b) Análisis espectral de máxima entropía. Este procedimiento (7) nos permite detectar la frecuencia dominante de actividad (pico más intenso de actividad del espectro) a lo largo de los 5 días del estudio. En este análisis la varianza en los datos es repartida entre frecuencias y representada como la varianza de cada frecuencia. La representación gráfica de la densidad espectral aporta información a cerca de las variaciones en los datos que producidos en periodos más largos o más cortos de 24 horas. Los ritmos con frecuencia circadiana tienen su pico espectral más intenso alrededor de cada 24 horas. Los individuos con ritmos circadianos prolongados, como es el caso del síndrome hipnictameral (8), muestran un periodo de actividad do-



minante en frecuencia infradiana. Las frecuencias infradianas fueron definidas como frecuencias dominantes con valores 2 desviaciones estándar por encima del grupo control.

C) Análisis de la curva (Cosinor analysis). Mediante este procedimiento los datos de anteriores son incorporados en una única curva (9) que se define por las siguientes funciones: $Y=M+A \cos(\omega t-w)$, donde M = valor mesor (valor medio de los datos de la curva), A = amplitud (mitad de la diferencia entre el valle y el cenit de la curva), ω = frecuencia (para un periodo de 24 horas, $\omega=2\pi/24$), t =tiempo y w = acrofase (momento en el que la curva alcanza el valor más alto). La frecuencia del ritmo se fijó en función del periodo dominante de actividad (aproximadamente 24 horas) que se calculó para cada individuo usando el análisis espectral de máxima entropía (fig. 3). La detección del ritmo es seleccionada mediante la prueba de la hipótesis nula de amplitud cero con un Test F. La bondad del ajuste re-

Figura 3. Datos de actividad analizada por el método de ajuste de curva (fitted curve). Los valores analizados son la actividad media por hora. Los principales parámetros que se obtienen con este método son : a) la media (mesor) que es el valor promedio de la función rítmica de la curva; b) amplitud: es la mitad de la longitud del cambio rítmico de un ciclo de la curva; c) acrofase momento en el cual los datos de la curva alcanzan su máximo valor. El periodo del ritmo se estableció en la fase dominante de actividad calculado mediante el análisis de la máxima entropía espectral.

TABLA 1

Características clínicas de los pacientes cirróticos

	SUEÑO NORMAL	INSOMNIO
Nº de pacientes	13	7
Edad	54±3	48±3
Cirrosis alcohólica	4	3
Hepatitis viral	7	4
Grado Child-Pugh A/B	7/6	3/4

presenta el porcentaje de la varianza que puede ser explicada por el modelo.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media y error estándar. La significación estadística en las tablas de contingencia se evaluaron utilizando el Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Se utilizaron el test de *student* para variables no apareadas y el análisis de la varianza (ANOVA) para el análisis de variables continuas. Se consideraron significativas la diferencias con $p < 0.05$. Se realizaron las compa-

raciones múltiples mediante el test de Dunn. La distribución de la actividad durante el día fue analizada mediante repetidos análisis de la varianza. Para las diferencias significativas se realizaron comparaciones post-hoc con el test de Student-Newman-Keuls. Para la búsqueda de asociaciones entre variables continuas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados

Calidad del sueño

Siete de los veinte pacientes cirróticos (35%) se quejaban de insomnio mientras que este síntoma no estuvo presente en ninguno de los sujetos controles. Las características clínicas de los pacientes cirróticos con trastorno del sueño no fueron distintas a las observadas en los pacientes que no sufrían insomnio (tabla 1). Tanto los pacientes cirróticos con insomnio como los que tenían un sueño normal y los controles sanos permanecían en la cama intentando dormir durante un periodo de tiempo similar; sin embargo, los pacientes cirróticos con insomnio mostraban una fragmentación del sueño y deterioro de los parámetros del sueño (tabla 2).

Actividad

En los pacientes cirróticos el nivel de actividad motora durante las 24 horas era inferior que en sujetos control (12.7 ± 0.9 u vs 18.2 ± 1.1 u, $p < 0.001$). La actividad mostraba una correlación inversa con la edad ($R = -0.62$, $p = 0.003$), pero no tuvo relación con el género, grado de Child-Pugh o la etiología de la cirrosis.

TABLA 2

Análisis de la Calidad del Sueño

	CONTROLES SANOS	CIRROSIS SIN INSOMNIO	CIRROSIS CON INSOMNIO
Nº de pacientes	16	13	7
Tiempo en cama	434±17	472±25	434±17
Eficiencia del sueño (%)	93,8±0,8	91,7±1	80,4±2,5 (**)
Nº de despertares	3,3±0,5	4,5±0,5	9,8±1,5 (**)
tiempo despierto (min) (*)	15,6±2,9	26,4±2,9	58,9±5,2 (**)

(*) $p < 0,05$ (Anova y test Dunn).

(**) Después de haber iniciado el sueño.

El descenso de la actividad motora fue observada a lo largo de todo el día, sin embargo, como consecuencia del sueño fragmentado durante la noche, la actividad durante la noche fue superior en los pacientes cirróticos (figura 4). Además, los pacientes con alteraciones del sueño mostraban una distribución de la actividad motora que difiere de los sujetos con sueño satisfactorio. En pacientes controles y pacientes sin insomnio la actividad fue superior durante las mañanas y descendía a lo largo del día (figura 5). Sin embargo, en los pacientes cirróticos con insomnio se observó un desplazamiento de la actividad motora hacia las últimas horas del día. Esto determina que en estos pacientes no existan diferencias estadísticamente significativas en la actividad de los tres periodos (mañana, tarde y noche).

El análisis espectral de la máxima entropía no encontró sujetos con ritmo circadiano demasiado prolongado (frecuencias infradianas). El periodo dominante de actividad no fue diferente entre pacientes cirróticos con insomnio (24.2 ± 0.2 horas), pacientes cirróticos sin trastornos del sueño (24 ± 0.2 horas) y el grupo control (24.5 ± 0.2 horas).

El análisis de la curva detectó un ritmo estadísticamente significativo en todos los individuos. Los parámetros obtenidos mediante este método (Tabla 3, ver página siguiente) mostraron un descenso de la actividad en cirrosis (mesor y amplitud significativamente inferiores). Después de ajustar por el mesor, la amplitud real del ritmo de actividad motora no se amortiguó. La acrofase de la

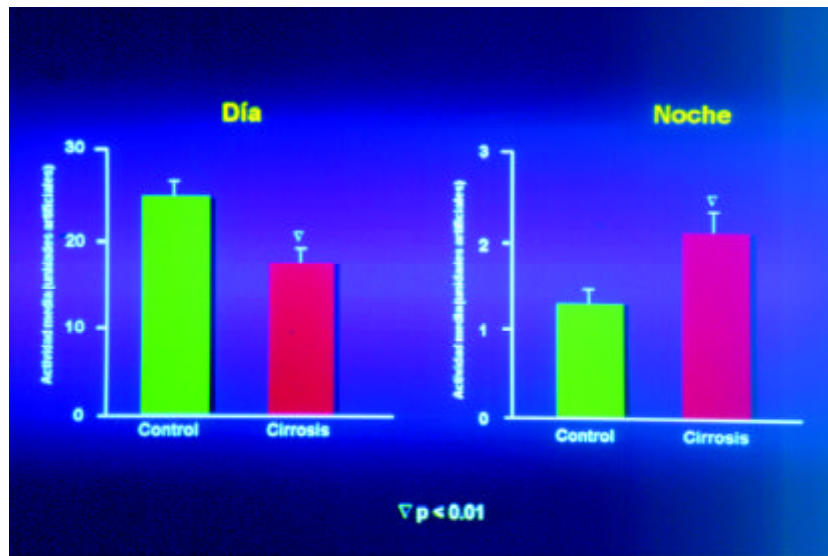


Figura 4. Niveles medios de actividad medidos por el actígrafo durante el día y la noche.

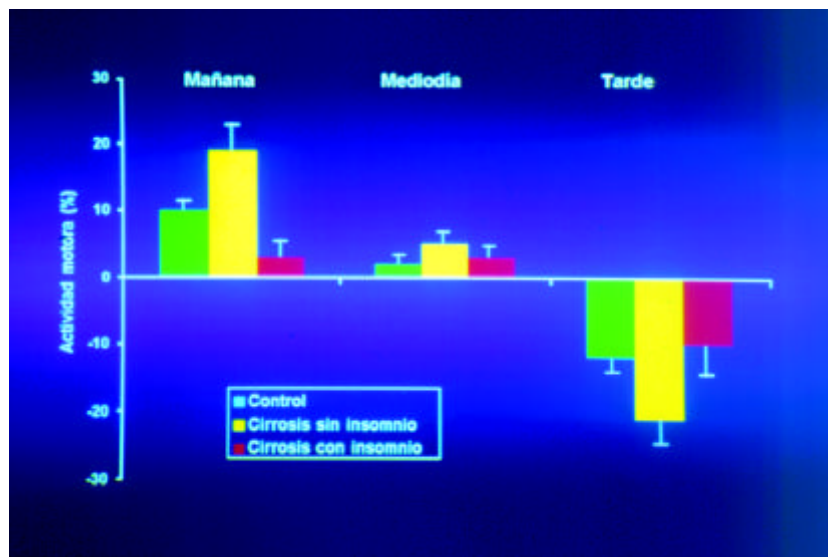


Figura 5. Distribución de la actividad a lo largo del día. La actividad se representa como porcentaje en comparación con la actividad media (que se considera= 0). Mañana se considera el periodo de cinco horas transcurridos desde que el sujeto se despierta por la mañana; Tarde incluye las 5 horas que preceden al momento de acostarse a dormir; y Mediodía el tiempo intercalado entre estos dos periodos. El análisis ANOVA muestra diferencias significativas entre los tres periodos en los sujetos controles y en los cirróticos sin trastornos del sueño. Por el contrario, este análisis no muestra diferencias significativas en el nivel de actividad de estos periodos en los pacientes cirróticos con insomnio.

TABLA 3

Actividad analizada mediante la curva

	CONTROLES	CIRROSIS
Bondad ajuste (%)	48,8±0,5	43,1±2,6
Media (mesor)	16,7±1,1	12,6±0,9 p<0,01
Amplitud	14±0,8	10,1±0,9 p<0,01
Amplitud/mesor	86,2±4,2	80,5±4,2
Acrofase (h)	14,1±0,2	14,6±0,4

actividad motora se observa durante las mismas horas entre los pacientes cirróticos y controles sanos. Sin embargo, en pacientes cirróticos la eficiencia del sueño se correlacionó negativamente con la acrofase, sugiriendo que en la cirrosis los trastornos del sueño están en relación con un retraso en la fase de actividad motora (figura 6).

actividad del sueño y de la cantidad distribución de la actividad motora. Además, nuestros datos ponen en relación el trastorno del sueño con un retraso en la distribución de la actividad, lo que sugiere que las alteraciones del ciclo sueño/vigilia podrían originarse en un trastorno del ritmo circadiano.

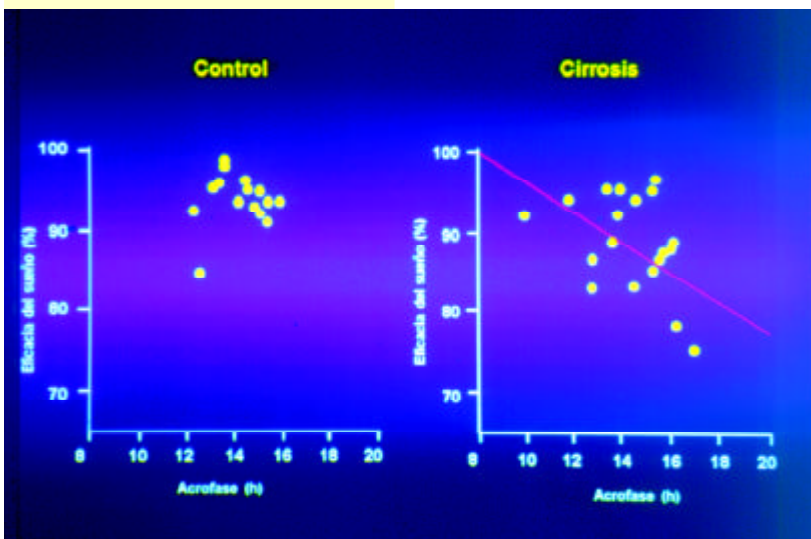
De acuerdo con nuestros resultados, el sueño de los cirróticos que se quejan de insomnio está reducido, fragmentado e interrumpido por despertares frecuentes, mientras que los datos obtenidos en pacientes cirróticos sin este síntoma no difieren de lo que se observa en la población control sana. Estos datos corroboran la información obtenida mediante los cuestionarios del sueño e indican que la queja de insomnio no obedece a una apreciación subjetiva exagerada por parte del paciente.

DISCUSIÓN

El análisis del nivel de actividad motora indicó que los pacientes cirróticos tenían un descenso en el nivel medio de actividad motora el cual se agrava con la edad. Aunque el efecto de la enfermedad crónica sobre la actividad no ha sido analizado previamente (10), es probable que la fatiga, un síntoma frecuente en los pacientes cirróticos, ocasione una reducción del nivel de actividad. Si fuese así, la actigrafía podría ser una herramienta para evaluar cualquier tratamiento encaminado a mejorar la fatiga. Los hallazgos obtenidos en este estudio se asemejan a los estudios experimentales de encefalopatía hepática, tal como la rata sometida a un *shunt portocava* en la cual se observa un descenso de su actividad motora (11).

Figura 6 . La correlación entre la acrofase (momento de máxima actividad) y la eficacia del sueño (tiempo durmiendo/tiempo en la cama) fue en el grupo control de 0.77, mientras que sólo fue de 0.45 en el grupo cirrótico. p< 0.05.

Este estudio demuestra que los pacientes con cirrosis, evaluados durante su actividad social habitual, tienen anomalías de la



El estudio del ritmo circadiano es muy laborioso e idealmente tendría que ser llevado a cabo en unas determinadas condiciones en un laboratorio de forma que podamos analizar múltiples variables fisiológicas. La actigrafía es capaz de analizar la distribución de la actividad motora a lo largo del día, una de las variables que podría ser usada para el estudio del ritmo circadiano. En nuestro estudio observamos que los pacientes cirróticos con trastorno del sueño muestran un patrón de distribución de la actividad motora que está retrasado. Esta observación coincide con estudios previos en los que se demuestra que el perfil de melatonina plasmática está retrasado en estos pacientes con respecto a individuos sanos (2). El patrón de actividad motora de nuestros sujetos control declina progresivamente a lo largo del día tal como ha sido observado previamente (12,13). No obstante, los datos obtenidos en nuestro estudio no se han obtenido con el paciente sometido a rutina constante en un laboratorio, que es el modo ideal para estudiar el componente endógeno del ritmo circadiano en el humano (14).

No podemos excluir, por tanto, la interferencia de influencias exógenas, tales como las rutinas sociales, aunque no parece probable que la fatiga e insomnio tengan un efecto directo en el retraso del ritmo de actividad motora.

La desincronización entre la rutina social y el ritmo interno es la responsable del insomnio que sufren los viajeros intercontinentales o los trabajadores con turnos de trabajo durante la noche (15). Por tanto, el mal funcionamiento del marcapasos que gobierna el ritmo circadiano podría ser el responsable del trastorno del sueño, tal como se observa en el llamado «*Sleep phase syndrome*» (16). Los datos de nuestro estudio permiten descartar que el trastorno observado en una buena parte de la población cirrótica corresponda a un síndrome hipernictameral. Sin embargo, observamos que usando la acrofase de la actividad motora apreciamos una asociación entre la deficiencia de sueño y el retraso en la distribución de la actividad motora. Estos hallazgos sugieren que los trastornos del sueño en la cirrosis

pueden estar ocasionados por la existencia de una alteración en el ritmo circadiano.

La desincronización del ritmo circadiano ha sido involucrada en trastornos de sueño asociados a enfermedades afectivas (17) y al envejecimiento (18). En este último caso el trastorno consiste en un adelanto y acortamiento del ritmo circadiano que conduce a un despertar precoz.

En la cirrosis cabe especular con diversos mecanismos capaces de originar un trastorno del ritmo circadiano incluyendo el efecto de toxinas de origen intestinal no depuradas en el hígado que alcanzarían el cerebro o una disminución de la información que recibe el reloj biológico que controla el ritmo circadiano, tales como una insuficiente exposición a la luz, aislamiento social o anomalías visuales (19,20). En cualquier caso, nuestros resultados permiten demostrar que la actigrafía es una herramienta útil para analizar el efecto de tratamientos específicos mientras el sujeto realiza sus actividades habituales.

NOTAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cabrera, J.; Cordoba, J.; Lataif L.; Blei, AT.:** Sleep in cirrhosis 1. Results of a controlled survey (en prensa).
- Steindl, PE.; Finn, B.; Bendok, B.; Rothke, S.; Zee, PC.; Blei, AT.:** «Disruption of the diurnal rhythm of plasma melatonin in cirrhosis». *Ann Intern Med*, 1995; 123:274-277.
- Brown, AC.; Smolensky, MH.; D'Alonzo, GE.; Redman, DP.:** «Actigraphy: a means of assessing circadian patterns in human activity». *Chronobiol Int*, 1990; 7:125-133.
- Hauri, PJ.; Wisbey, J.:** «Wrist actigraphy in insomnia». *Sleep*, 1992; 15:293-301.
- Sadeh, A.; Hauri, PJ.; Kripke, DF.; Lavie, P.:** «The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders». *Sleep*, 1995; 18:288-302.
- Satlin, A.; Teicher, MH.; Lieberman, HR.; Baldessarini, R.J.; Volicer, L.; Rheume, Y.:** «Circadian locomotor activity rhythms in Alzheimer's disease». *Neuropsychopharmacology*, 1991; 5:115-126.
- Radoski, HR.; Fougere, PF.; Zawalick, EJ.:** «A comparison of power spectral estimates and applications of the maximum entropy method». *J Geophys Res*, 1975; 80:619-625.

8. **Kokkoris, CP.; Weitzman, ED.; Pollack, CP.; Spielman, AJ.; Czeisler, CA.; Bradlow, H.:** «Long-term ambulatory temperature monitoring in a subject with a hypernicthemeral sleep-wake cycle disturbance». *Sleep*, 1978; 1:177-190.
9. **Monk, TH.:** «Research methods of chronobiology», en Webb WB (ed.), *Biological rhythms, sleep and performance*. Nueva York, NY. John Wiley & Sons, 1982:27-57.
10. **Goldstein, MK.; Stein, GH.:** «Ambulatory activity in chronic disease», en Tryon WW, (ed.), *Behavioral assessment in behavioral medicine*. New York: Springer, 1985:148-165.
11. **Zee, PC.; Mehta, R.; Turek, FW.; Blei, AT.:** «Portacaval anastomosis disrupts circadian locomotor activity and pineal melatonin rhythms in rats». *Brain Res*, 1991; 560:17-22.
12. **Van Hilten, JJ.; Hoogland, G.; van der Velde, EA.; Middelkoop, HAM; Kerkhof, GA.:** «Diurnal effects of motor activity and fatigue in Par-kinson's disease». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1993; 56:874-877.
13. **Borbely, AA.:** «New techniques for the analysis of the human sleep-wake cycle». *Brain Dev*, 1986; 8:482-488.
14. **Minors, DS.; Waterhouse, JM.:** «Investigating the endogenous component of human circadian rhythms: a review of some simple alternatives to constant routines». *Chronobiol Int*, 1992; 9:55-78.
15. **Weitzman, ED.; Kripke, DF.; Goldmacher, D.; McGregor, P.; Nogeire, C.:** «Acute reversal of the sleep-waking cycle in man». *Arch Neurol*, 1970; 22:483-489.
16. **Regestein, QR.; Monk, TH.:** «Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects». *Am J Psychiatry*, 1995; 152:602-608.
17. **Reynolds, III CF.:** «Sleep and affective disorders: a mini-review». *Psychiatr Clin North Am*, 1987; 10:583-591.
18. **Czeisler, CA.; Dumont, M.; Duffy, JF.; Steinberg, JD.; Richardson, GS.; Brown, EN. et al.:** «Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker». *Lancet*, 1992; 340:933-936.
19. **Reichenbach, A.; Fuchs, U.; Kasper, M.; el-Hifnawi, E.; Eckstein, AK.:** «Hepatic retinopathy: morphological features of retinal glial (Muller) cells accompanying hepatic failure». *Acta Neuropathologica*, 1995; 90:273-281.
20. **Wagner, DR.:** «Circadian rhythm sleep disorders», en: Thorpy MJ, (ed.), *Handbook of sleep disorders*. Nueva York: Marcel Dekker, Inc. 1990:493-525.

BIOGRAFÍA

JUAN CABRERA CABRERA

Es profesor titular de la Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud de la ULPGC. Inició su formación en 1972 como médico residente de Medicina Interna en la Fundación Jiménez Díaz (Clínica de la Concepción) de Madrid, donde posteriormente inició su entrenamiento en Gastroenterología junto al Profesor Marina Fiol. En 1976 se trasladó a Barcelona integrándose en la plantilla de la Unidad de Hepatología del Hospital Clínico y Provincial de Barcelona, dirigida por el profesor Rodés Teixidor. Trabajó en grupo durante 7 años, a lo largo de los cuales desarrolló investigaciones que han contribuido a mejorar la calidad de vida y pronóstico de pacientes que sufren complicaciones de la cirrosis hepática. En la actualidad desarrolla

sus tareas asistenciales e investigadoras en la Sección de Digestivo del Hospital Nuestra Señora del Pino. El presente trabajo es parte de las investigaciones llevadas a cabo en su reciente estancia en la Universidad de Northwestern en Chicago, Illinois, en donde contó con el apoyo económico de los Fondos para la Investigación de la Administración de Veteranos del Gobierno de los Estados Unidos de América.

Dirección:

Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
C/. Barranco de La Ballena, s/n.
Teléfono: 928 449673

Este trabajo ha sido patrocinado por:

UNIÓN ELÉCTRICA DE CANARIAS, S.A (UNELCO)