

# Actualidad en las implicaciones cognoscitivas del síndrome de apnea obstructiva del sueño

## Autores

- ❖ Nataly Martínez Pinilla, M.D.- Universidad de Boyacá-  
natamnez@gmail.com
- ❖ Nathaly Cerón Blanco, M.D. -Universidad de la Sabana-  
mafalda112090@gmail.com
- ❖ Nury Tatiana Rincón, M.D. -Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-  
FUCS-  
tatiianariincon@gmail.com
- ❖ Marcela Vargas Vargas, M.D. - Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-  
-UPTC- marcmedicine@gmail.com

Recibido: 18/01/2020

Aprobado: 02/04/2020

## Resumen

**Objetivo:** Establecer información actualizada, registrada en las bases de datos PubMed y Medline, sobre el deterioro cognoscitivo leve asociado a la apnea del sueño.

**Métodos:** Se realiza la revisión de la literatura para describir la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño y cómo ésta afecta ciertas regiones encefálicas y los dominios cognoscitivos que desencadenan trastorno cognoscitivo leve. Así mismo, observar el impacto y la mejoría de estos síntomas con una adecuada intervención de la apnea del sueño.

**Conclusiones:** La apnea del sueño es una entidad, que dada su compleja fisiopatología, predispone a hipoxia en regiones cerebrales críticas para la cognición, generando alteraciones multidominio en las cuales su afectación puede verse mejorada posterior al tratamiento con presión positiva en la vía aérea, por lo cual, es determinante la adecuada detección, diagnóstico y terapéutica oportuna en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** apnea, obstructivo, sueño cognositivo, deterioro cognitivo, hipoxia.

### Summary

**Objective:** To establish updated information, registered in the PubMed and MEDLINE databases, on the mild cognitive impairment associated with sleep apnea.

**Method:** A review of the literature is carried out to describe the pathophysiology of obstructive sleep apnea and how it affects certain brain regions and the cognitive domains that trigger mild cognitive disorder, as well as observing the impact and improvement of these symptoms with adequate intervention, sleep apnea.

**Conclusions:** Sleep apnea is an entity that, due to its complex pathophysiology, predisposes to hypoxia in brain regions critical to cognition, generating multi-domain disorders in which its involvement can be improved after treatment with positive pressure in the airway, which is why it is decisive adequate detection, diagnosis and timely therapy in this group of patients.

**Keywords:** apnea, obstructive, cognitive sleep, cognitive decline, hypoxia.

## Introducción

El Síndrome de Apnea e Hipopnea Obstructiva del Sueño, es una enfermedad emergente, con cada vez mayor prevalencia dentro de nuestra población, en individuos de edad media donde hay una afectación del 2 al 4% (1). Tiene una prevalencia del 6% en mujeres y del 13% en hombres en el grupo de edad de 30 a 70 años (18). Es el trastorno respiratorio asociado al sueño más frecuente. Se caracteriza por episodios de obstrucción completa o parcial de la vía aérea que se presenta en la etapa de sueño REM. Los episodios repetidos de colapso de las vías aéreas superiores causan desaturación de oxígeno en la sangre, aumentando el esfuerzo respiratorio, lo que desencadena despertares nocturnos y somnolencia diurna. Estos eventos llevan a la fragmentación del sueño e hipoxemia, la cual genera daño estructural a nivel cerebral (1, 3, 8). Se ha descrito una asociación entre el SAHOS y deterioro cognoscitivo leve, por lo cual intervenir de manera oportuna el SAHOS y sus factores de riesgo no sólo resultaría en una disminución de desenlaces cardiovasculares y metabólicos, sino tendría repercusión a nivel cerebral, ya que han sido reportados en casos de SAHOS no tratado, déficit en los dominios de la atención, memoria de trabajo, alteraciones de la función visoespacial y ejecutiva (1, 2, 8). Incluso, en una revisión sistemática reciente se observa que el SAHOS se presenta en un 27% de adultos con deterioro cognoscitivo leve (19). El giro frontal superior derecho, la región parietal, ganglios basales, cerebelo y el hipocampo constituyen las zonas más susceptibles a la hipoxia, por lo que generan los síntomas mencionados previamente por una reducción focal de materia gris en dichas localizaciones de predominio en hemisferio derecho (1,3,9).

Esta enfermedad emergente que afecta a población joven y va en aumento, tiene impacto como factor de riesgo cardiovascular y respiratorio, por la repercusión cognoscitiva que esta patología presenta y que puede representar la primera manifestación notable en pacientes con esta entidad, por lo que se hace necesaria una evaluación y detección de factores de riesgo. A continuación, se revisará la fisiopatología de la apnea del sueño, cuáles son las zonas del cerebro críticas para la cognición, que son susceptibles a la hipoxia y se ven afectadas ante la privación de oxígeno en los períodos de apnea e hipopnea; cuáles dominios cognoscitivos son los más afectados, los subsecuentes síntomas, qué marcadores biológicos han sido estudiados como predictores de deterioro cognoscitivo asociado a apnea del sueño, y cuál es el beneficio de la terapia con presión positiva de la vía aérea dentro de este espectro de síntoma.

## Factores de riesgo

**Generales:** El sobrepeso, la obesidad, la distribución de la grasa corporal central y en el cuello han sido identificados como unos de los factores más importantes para presentar Apnea Obstructiva del Sueño. Adicionalmente, los dimorfismos relacionados con el tamaño o posición de la mandíbula o del hueso maxilar, estrechez de la cavidad nasal, aumento del tamaño amigdalino entre otros, constituyen un factor de riesgo (6).

**Neurofisiológicos:** El sistema nervioso autónomo, controla funciones vitales no voluntarias como la circulación, respiración, termorregulación, secreción neuroendocrina y funciones gastrointestinales y genitourinarias. El sistema nervioso autónomo se encuentra estrechamente relacionado con el sueño desde el punto de vista anatómico, fisiológico y neuroquímico, por lo cual se presentan fluctuaciones sincrónicas dinámicas en las fases de sueño y funciones autónomas.

Dormir induce cambios profundos en las funciones autonómicas con un impacto deletéreo en variables circulatorias y respiratorias. El sueño No REM (N) es caracterizado por sincronización electrocortical, tono muscular reducido y predominio parasimpático. La respiración y la monitorización cardiocirculatoria documentan una “desactivación progresiva” de la etapa 1 a la etapa 3 del sueño No REM. Durante el sueño ligero, estas funciones se alternan fases de activación y desactivación cada 20 a 40 segundos (22).

Todos estos cambios sugieren una mayor sensibilidad del reflejo barorreceptor que contribuye a la variabilidad reducida de la presión arterial típica del sueño NREM. En esta etapa del sueño, la actividad simpática puede aumentar transitoriamente por estímulos de excitación, coincidiendo con la aparición de complejos K en el electroencefalograma. Esto está asociado con aumento del ritmo cardíaco y la respiración.

Durante el sueño No REM la respiración del sueño está controlada por un sistema automático localizado en la médula que se activa por estímulos químicos (22). El sueño de movimiento ocular rápido (REM) se caracteriza por la desincronización electrocortical, atonía muscular y cambios autónomos motores fásicos. La función autonómica durante el sueño REM se caracteriza por fluctuaciones fásicas marcadas de la actividad simpática y parasimpática y disminución de las respuestas barorreflejas y la termorregulación (22).

Durante el sueño REM tónico hay una marcada bradicardia y una disminución de la resistencia periférica, lo que resulta en una disminución en presión arterial interrumpida por grandes aumentos transitorios en la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante ráfagas de movimientos

oculares rápidos y espasmos musculares. Esto se presenta secundario a la inhibición de la actividad parasimpática y aumentos fásicos en la descarga simpática.

La irregularidad en la respiración es típica del sueño REM y es causada por el variable comportamiento de las neuronas respiratorias medulares durante esta etapa (22). La reactivación autonómica marcada es característica del sueño REM. Estos patrones autonómicos en general se ajustan a la idea de que el sueño No REM corresponde a una desactivación de funciones del cerebro, mientras que el sueño REM es el resultado de una reactivación endógena del cerebro (22).

### **Activación Simpática en apnea del sueño**

Con la repetición continua de eventos obstructivos durante la noche, el SAHOS genera una desregulación permanente del control autonómico cardiovascular lo que resulta en hiperactividad simpática. Durante los episodios apneicos se presenta un aumento del tono simpático, el cual es responsable de las complicaciones cardiovasculares.

La hipoxia intermitente puede impulsar la excitación simpática que acompaña el SAHOS, pero su función aún no es clara del todo. La reducción de la tensión de oxígeno en la sangre estimula los quimiorreceptores arteriales periféricos, produciendo un aumento de la actividad simpática con los consiguientes aumentos agudos de la presión arterial (22). La hipoxia intermitente crónica, asociada a apneas recurrentes, ejerce dos efectos principales en el cuerpo carotídeo, incluida la sensibilización de la respuesta sensorial hipóxica y la inducción de la facilitación sensorial a largo plazo.

Los estudios en humanos y modelos experimentales sugieren que las alteraciones en la detección aguda de O<sub>2</sub> por los cuerpos carotídeos e hiperactividad de las células cromafines de la médula suprarrenal, contribuyen a las comorbilidades autonómicas asociadas con hipoxia intermitente, que induce la activación de factores de transcripción específicos y alteraciones en la expresión génica asociada con el aumento del estrés oxidativo (22).

Una consecuencia de los cambios autonómicos es un aumento en la variabilidad de la presión arterial. Durante el curso de una apnea, hay un aumento progresivo de la conducción simpática, con su máximo pico al finalizar la apnea. En consecuencia, la presión arterial aumenta progresivamente, alcanzando un máximo inmediatamente después del cese de la apnea a niveles que puede alcanzar mucho más que la línea de base. El pico de la presión arterial puede llegar a alcanzar 240/130 mmHg en

algunas personas. Poco después de la terminación de la apnea y la reanudación de la respiración normal, la presión arterial y la descarga simpática se desescalan hasta el inicio del próximo evento obstructivo, momento en el cual se acumulan progresivamente de nuevo (3, 22).

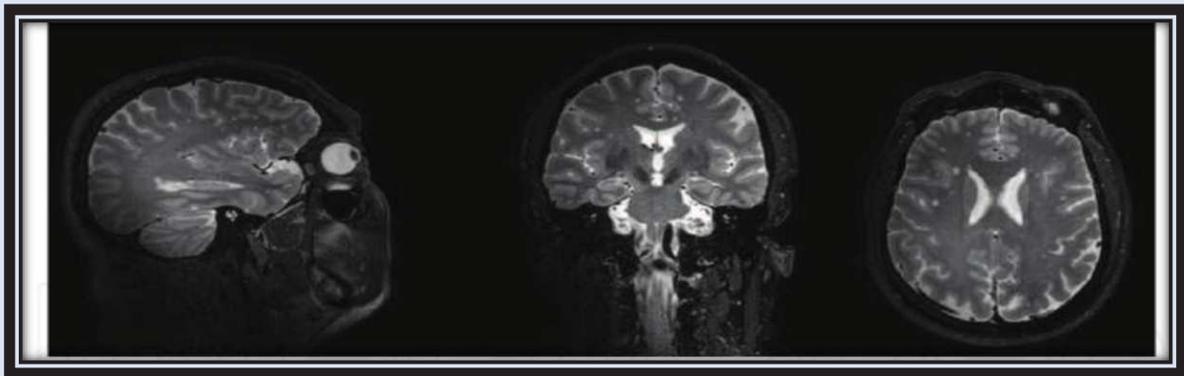
### **Fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño y deterioro cognitivo**

Es de resaltar que los déficits cognitivos en individuos con apnea del sueño (OSA) incluyen alteración de atención y vigilancia, memoria episódica, memoria visual y verbal retardada a largo plazo, habilidades visuoespaciales / constructivas y funciones ejecutivas (3).

En pacientes con apnea e hipopnea del sueño, durante los episodios de hipoxemia, el transporte de Oxígeno a las células se ve alterado, modificando los canales iónicos (potasio, sodio, calcio), causando alteraciones en los neurotransmisores tales como la dopamina y la acetil colina (3). Se ha encontrado en pacientes con hipoxemia secundaria a Enfermedad Pulmonar Obstructiva que la desaturación de oxígeno, eleva el nivel de colina en las áreas cerebrales, produciendo daños en la mielina y los precursores de membrana (3).

Se encontró una correlación significativa entre el tiempo de niveles de saturación de oxígeno por debajo del 90% o los picos más bajos de SaO<sub>2</sub> y déficit en la fluidez fonémica en pacientes con SAHOS severo (3).

**Figura 1.** Resonancia magnética en pacientes con deterioro cognitivo y SAHOS y en individuos sanos (3).



**Fuente:** Imagen tomada con fines academicos del col 18 /2019.ASCN.

### **Mecanismos de Apnea del Sueño para el Deterioro Cognoscitivo**

#### **1) Hypoperfusión**

En SAHOS hay cambios profundos en la hemodinámica intracraneal nocturna y la saturación de oxígeno. Durante un episodio de apnea, la velocidad del flujo sanguíneo cerebral aumenta progresivamente y luego cae bruscamente por debajo de la línea de base a la terminación de un

episodio. Existe una correlación lineal entre la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y la presión arterial sistémica media. En un individuo sano, el mecanismo de autorregulación cerebral protege al cerebro manteniendo la perfusión cerebral durante los cambios en la presión arterial. Sin embargo, este sistema está alterado en pacientes con SAHOS, lo que da como resultado una hipoperfusión cerebral en regiones con mala circulación colateral, como los territorios arteriales terminales. La hipoperfusión crónica en arterias y arterias pequeñas de larga penetración es responsable de los cambios isquémicos iniciales la sustancia blanca y gris. En pacientes con SAHOS de moderado a severo, el aumento del flujo sanguíneo cerebral para satisfacer la demanda de oxígeno no es suficiente para compensar la desaturación de oxígeno presentada en los períodos de apnea (7).

El deterioro de la hemodinámica y la autorregulación cerebral conduce a déficit de perfusión cerebral resultando en una alteración de la función cerebral. Además, el mecanismo de "desconexión" de la depresión vascular sugiere que el daño a circuitos de fibras y circuitos neuronales específicos, especialmente los sistemas frontostriatales y límbicos, resulta en conexiones neurales interrumpidas que regulan el estado de ánimo y la cognición (9,7).

## **2) Inflamación y alteración de la barrera hematoencefálica y estrés oxidativo**

En la apnea del sueño, la hipoxia repetitiva y la reoxigenación estimulan a las células endoteliales a producir especies excesivas de oxígeno reactivo, especialmente durante la reoxigenación, lo que promueve el estrés oxidativo. Este a su vez, provoca hiperpermeabilidad de la barrera hematoencefálica y neuroinflamación, resultando en las proteínas plasmáticas que escapan a las paredes arteriolas y espacios perivasculares, generando como consecuencia la acumulación de macrófagos y fibrosis en las paredes arteriolas, que conduce al daño en la sustancia blanca e infarto lacunar (9,7).

En un estudio observacional en China donde se eligieron 119 pacientes entre 30 y 60 años se evaluó la relación de deterioro cognitivo y la elevación de biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con SAHOS moderado a severo. Se encontró que en personas de mediana edad evaluadas, era común encontrar deterioro cognitivo leve y aumento sérico de Albúmina modificada por isquemia (biomarcador de estrés oxidativo). Como característica común se encontró que presentaban alteraciones a nivel visoespacial, en la función ejecutiva, nominación y atención. Fueron

evaluados con MoCA test y MMSE, obteniendo puntajes menores de 26 y 27 respectivamente en un 28% de los pacientes (2,4).

### **3) Alteración de la vía colinérgica**

Los mecanismos atencionales y de memoria están influenciados por neurotransmisión colinérgica, mediada por receptores nicotínicos y muscarínicos. Adicionalmente, la neurotransmisión colinérgica se ve involucrada en la activación cortical durante el sueño REM y el despertar. Se ha encontrado además que el sistema colinérgico tiene una estrecha relación con la modulación del control respiratorio. En pacientes con SAHOS una dosis por noche de fisostigmina por infusión intravenosa conduce a una mejoría de la función respiratoria obstructiva y central (3).

Esta evaluación del sistema colinérgico en pacientes con SAHOS se realizó por medio de estimulación transcraneana midiendo la *“inhibición corta aferente de la corteza motora”* (SAI) (3), la cual se encuentra disminuida en pacientes con enfermedad de Alzheimer y Demencia por cuerpos de Lewy. Lo que se evaluó en estos pacientes fue la correlación entre la disfunción colinérgica y la presencia de SAHOS, obteniéndose una importante alteración en el circuito colinérgico en pacientes con SAHOS severo (3,8).

### **4) Daño tisular**

En el SAHOS, la hipoxia intermitente y el estrés oxidativo son los principales causantes de la lesión tisular. Existe abundante evidencia de que la hipoxia promueve la agregación. La hipoxia aguda induce el factor inducible de hipoxia (HIF) -1 y facilita su unión al promotor BACE1. Esto aumenta el ARNm y la actividad enzimática de BACE1 y conduce a niveles más altos de Amiloide y el fragmento de C-terminal de la proteína precursora de Amiloide (9).

### **5) Depósito de Beta amiloide secundario a hipoxia e interrupción del sueño**

Se ha propuesto un modelo de cómo estos dos factores podrían conducir a la neurodegeneración. El procesamiento defectuoso de la proteína precursora amiloide (APP) es el mecanismo mejor caracterizado de la enfermedad de Alzheimer. La APP es procesada por las enzimas beta-secretasa (BACE1) y presenilina-1 (PS1) / gamma-secretasa para generar proteína Amiloide. Se ha demostrado que la alteración del sueño precipita el depósito de B amiloide en un modelo de ratón con enfermedad de Alzheimer. En los ratones transgénicos la restricción crónica del sueño aumenta la formación de una placa de proteína precursora de amiloide. Incluso la privación aguda del sueño es suficiente para aumentar la cantidad de proteína B amiloide depositada a nivel intersticial (7, 9).

El cambio es similar al observado cuando los ratones se infunden con orexina, un neuropéptido promotor del sueño. Por el contrario, la infusión de un antagonista dual de receptor de orexina disminuye el nivel de Amiloide y reduce la formación de placa de ésta (7).

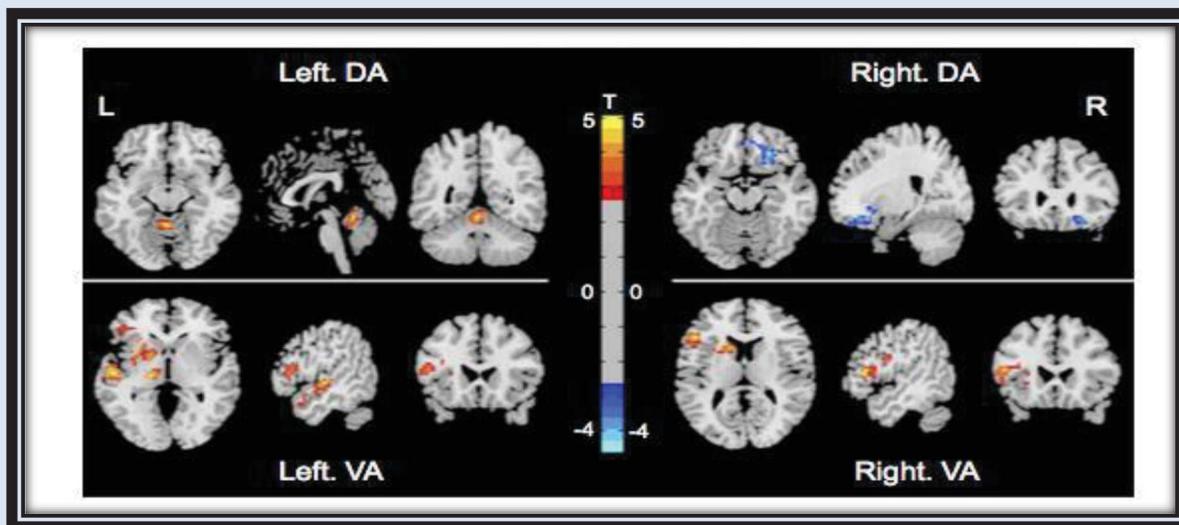
## Estructuras Cerebrales Afectadas

### Amígdala/ Hipocampo

#### *Amígdala hipocampal*

Se ha postulado que una de las funciones de la amígdala hipocampal es vincular la entrada sensorial a las respuestas emocionales que guían el comportamiento. Se han reportado procesos de emociones faciales aberrantes, embotamiento emocional e incluso conductas sexuales aberrantes, alteraciones en memoria y disfunción olfatoria. También, se ha demostrado que éste núcleo está involucrado en el aprendizaje espacial y motor. La mayoría de estos déficits mencionados se han reportado en pacientes con SAHOS (4, 6,7) amígdala y las regiones cerebrales (20).

**Figura 2.** Amígdala y las regiones cerebrales.



**Nota:** Se muestran las diferencias en conectividad funcional en estado de reposo (rs-FC) entre pacientes con SAHOS izquierda y control (derecha) La región azul representa rs-FC disminuido, y la región roja representa rs-FC aumentado.

**Fuente:** Tomada de Yu H. y Chen L. Li H.; 2019, p. 983 (20)

### Hipocampo

Existe según informes, una conectividad aberrante entre el hipocampo y el cerebelo en pacientes con SAHOS, que pueden generar alteraciones en los procesos de memoria episódica (hipocampo izquierdo) y en su componente visoespacial (hipocampo derecho) (4). También, los

predispone a alteraciones neuropsiquiátricas. Los resultados sugieren un mayor daño a la parte anterior / ventral de la formación hipocampal. También hay evidencia de disociación entre el procesamiento semántico en el hipocampo anterior y el procesamiento no semántico en el hipocampo posterior. Estos déficits han sido documentados también en pacientes con apnea del sueño, ya que es una zona con alta vulnerabilidad a la hipoxia intermitente, afectando especialmente a las regiones CA1 / CA3 (4).

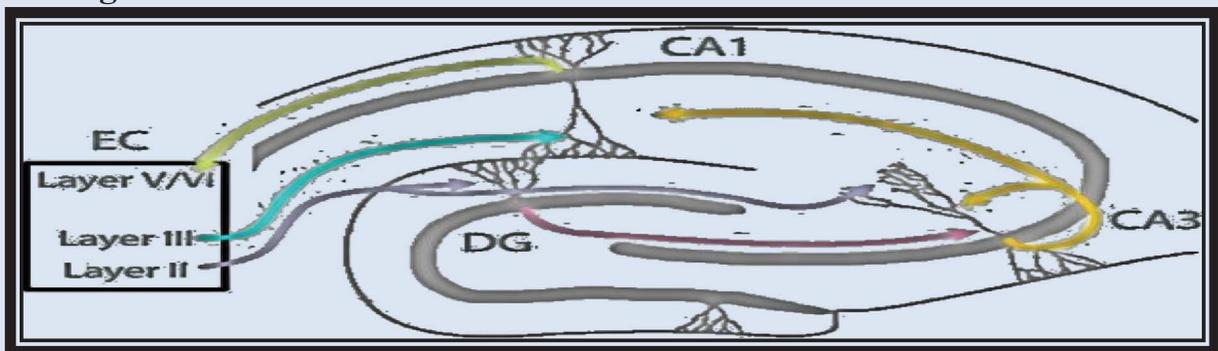
### Ínsula

Ésta área recibe estímulos sensoriales y somáticos de áreas corticales a través del tálamo. También se encuentra interconectada con el lóbulo temporal medial, la amígdala y los ganglios basales. Se ha propuesto que la integración de todos estos insumos podría presentar el sustrato neural para la experiencia fenomenológica humana, es decir, nuestra propia percepción consciente idiosincrática y la comprensión de una situación o fenómeno particular, subrayando aún más la importancia de esta estructura. Los datos sugieren que los pacientes con SAHOS tienen hipoactivación de la ínsula central derecha en comparación con controles sanos (4).

Además, se ha demostrado que las subdivisiones de la corteza insular son co-dependientes y cada subdivisión. De forma similar, la función selectiva de la interconexión entre la ínsula anterior derecha y la corteza prefrontal se correlacionó con la gravedad del SAHOS, mientras que la desconexión funcional entre la ínsula participa en diversos grados en actividades relacionadas con el lenguaje, la memoria, los sentidos (de la gustación y el olfato, incluso la percepción de la música (4).

En pacientes con SAHOS, se ha observado un adelgazamiento cortical en ambas cortezas insulares y se ha demostrado también un daño neuronal insular anterior bilateral, con aumento de la activación glial y la corteza cingular posterior, se correlacionó con síntomas depresivos y disminución de la memoria de trabajo en pacientes con SAHOS (4).

**Figura 3.** Ínsula.



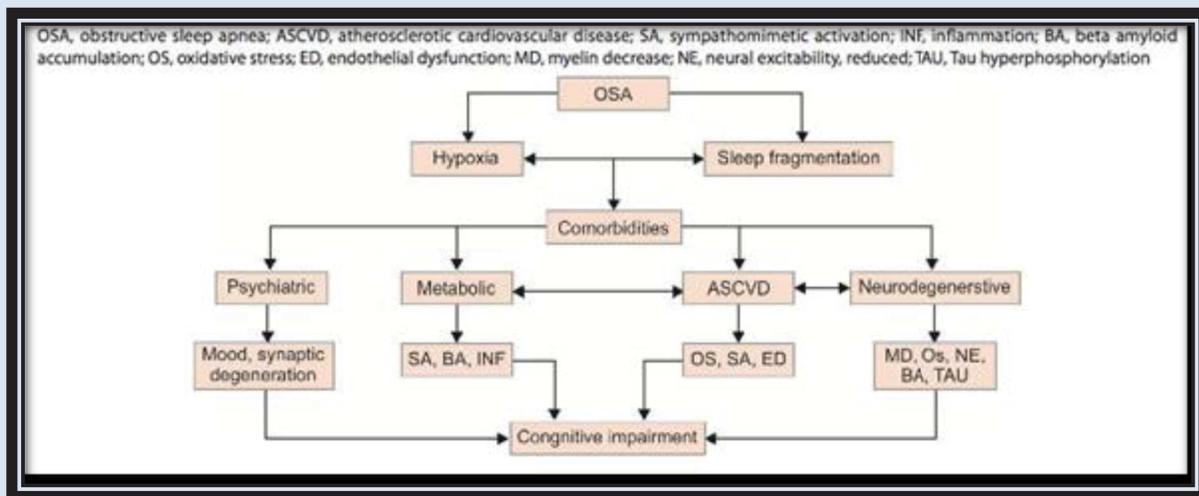
**Fuente:** Tomada de *Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment* (10) Pag 12.

## Manifestaciones

En particular, se ha encontrado que la hipoxemia está relacionada con alteraciones en funciones ejecutivas, habilidades constructivas, tareas motoras, memoria, y el lenguaje, así como con disminución de la velocidad psicomotora. Una desaturación severa de oxígeno está asociada con disfunción ejecutiva, así como con reducción de la velocidad de procesamiento y alteraciones estructurales. Dentro de las quejas cognitivas subjetivas que se presentan en pacientes con SAHOS se ha descrito que la disminución en la capacidad de concentración y atención han sido los síntomas predominantes en este grupo de pacientes (5).

## Dominios cognitivos afectados

Figura 4. Afectación cognositiva.



**Fuente:** Tomada de Barle P., Abreu A, Ramos A. *Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment*. Journal of Head and Neck Surgery; 2019, p.2.

La hipoxia, la fragmentación del sueño generado por la apnea del sueño desencadenan una serie de procesos que conllevan al deterioro cognoscitivo:

## Atención

El dominio de la atención se divide en: atención sostenida, selectiva y dividida. *La atención sostenida*, que también se refiere al estado de alerta y receptividad a los estímulos durante un período de tiempo continuo. *La atención selectiva*, permite tratar o ignorar estímulos de acuerdo con su relevancia y *la atención dividida*, que permite realizar varias tareas de manera simultánea. En varios estudios se ha encontrado que la atención en sus tres componentes, se ve afectada en los pacientes con SAHOS moderado y severo. En comparación con

pacientes sanos, los pacientes con SAHOS tienen más lapsos y tiempos de reacción más largos en las tareas que requieren una atención sostenida y selectiva. Así como dificultad y lentitud en el desempeño de múltiples tareas. Estos déficits se explican por fragmentación del sueño. Se ha documentado mejoría del desempeño en este campo con el uso de CPAP, sin embargo, no hay resolución completa de estos daños al dar manejo con CPAP (6).

### **Función ejecutiva**

Las funciones ejecutivas comprenden varias habilidades cognitivas incluyendo la inhibición conductual, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo, el razonamiento fluido y la resolución de problemas. Estas funciones permiten que las personas usen de forma adaptativa sus habilidades básicas (por ejemplo el lenguaje, la percepción visual, la memoria), para llevar a cabo tareas en un ambiente cambiante. Un metaanálisis reciente informó que las funciones ejecutivas se ven afectadas en pacientes con SAHOS para los cinco subdominios ejecutivos: *la inhibición, la memoria de trabajo, generación de nueva información y fluidez de la misma, razonamiento y resolución de problemas*. Se ha encontrado que los pacientes con SAHOS tuvieron errores impulsivos y aumento en el tiempo de respuesta en el desarrollo de las pruebas, así como la presencia de perseveraciones y de disminución de la flexibilidad mental, pese a conservar habilidades lingüísticas. Estos déficits han presentado una mejoría de leve a moderada con el uso de CPAP (6).

### **Coordinación y velocidad en respuesta psicomotora**

Se ha documentado una disminución en la velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo pese al uso de CPAP, no se presenta mejoría en esta función en pacientes a quienes se les ha documentado este deterioro (6,10).

### **Memoria episódica**

Un metaanálisis reciente mostró que pacientes con SAHOS presentan diferentes patrones de déficit de memoria episódica. De hecho, para el material verbal, cada componente de la memoria como el recuerdo inmediato y tardío, el aprendizaje y el reconocimiento, se vieron afectados en los pacientes con apnea del sueño. Se encontró que hay mejoría de estos síntomas con el uso del CPAP (6).

### **Síntomas psiquiátricos**

Se describe el trastorno depresivo mayor y la ansiedad como las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes en apnea del sueño. Varios estudios han demostrado una relación entre SAHOS y la depresión (15). Las quejas de sueño, el aumento de peso, la concentración deficiente, la fatiga y la anhedonia son las características comunes. El tratamiento efectivo con CPAP reduce la ansiedad y la depresión (15,16).

## **Marcadores biológicos**

**SEMAFORINA 4D:** Las semaforinas (Sema) pertenecen a una gran familia de glicoproteínas unidas a membrana caracterizadas por un dominio semi conservado que comprende aproximadamente 500 o menos aminoácidos. Se expresa en los oligodendrocitos y se sintetiza principalmente en la formación del hipocampo y en la capa de células piramidales, a nivel de CA1, CA2 y CA3. Esta proteína es necesaria para la sinapsis gabaérgica en las neuronas del hipocampo, sin embargo la exposición a la condición de hipoxia intermitente puede disminuir el nivel de neurotransmisores, lo que resulta en la sobre expresión de la Semaforina 4D como un mecanismo de defensa y el aumento de los niveles séricos de ésta proteína, como reflejo de la hipoxia a nivel cerebral, generada por SAHOS (5).

### ***Factor neurotrófico cerebral***

Los experimentos con animales mostraron que el ARNm del factor neurotrófico cerebral se expresa en el hipocampo especialmente en las áreas CA2 y CA3, y están estrechamente asociadas con el aprendizaje y la memoria a largo plazo. El receptor de éste factor actúa como mediador y regulador en el sistema colinérgico del cerebro anterior, el cual influye en la transmisión sináptica y plasticidad sináptica en esta región, involucrando procesos como el aprendizaje y la memoria (10). Investigadores han argumentado que la reducción de la producción de factor neurotrófico cerebral en la corteza y el hipocampo puede conducir a alteraciones en el aprendizaje y en la memoria (10).

### ***Aumento de relación T-Tau / Aβ42***

Se encontró que los pacientes con SAHOS mostraron concentraciones más bajas de Aβ42 en líquido cefalorraquídeo, así como niveles más altos de lactato y una relación t-tau / Aβ42 más alta en comparación con los controles, pero estos valores en líquido cefalorraquídeo se ven con disminución en pacientes en manejo con CPAP (13).

## **Marcadores Proteomicos**

Se ha evaluado que algunos proteomas (proteínas expresadas por una célula) se ven expresados en pacientes con deterioro cognoscitivo y apnea del sueño. Se encontró asociación de bajos niveles de la *glucoproteína alfa-2 rica en leucina* con el deterioro cognoscitivo en pacientes con SAHOS. Los altos niveles de *prostasina*, *angiopoyetina-1* e *interleucina 1* se han visto expresados en pacientes con SAHOS y deterioro cognoscitivo (17).

**Figura 4.** Biomarcadores compartidos de fluido sanguíneos en demencia y apnea obstructiva del sueño.

Tau proteins	Increased <sup>74,75</sup>
Cytokines (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ )	Increased <sup>76,77</sup>
Acute-phase proteins (hsCRP, ACT)	Increased <sup>76,78</sup>
Homocysteine	Increased <sup>76,79</sup>
Superoxide dismutase	Decreased <sup>80,81</sup>
MDA/8-OHdg	Increased <sup>80,81</sup>
Clusterin	Increased <sup>82,83</sup>

IL-6, Interleukin-6; IL-1 $\beta$ , Interleukin -1 $\beta$ ; TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; hsCRP, high sensitivity c-reactive protein; ACT,  $\alpha$ 1-antichymotripsin , MDA/8-OHdg, malondialdehyde; 8-OHdg, 8-hydroxy-2'-desoxyguanosine

**Fuente:** Barle P., Abreu A, Ramos A. Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment. Journal of Head and Neck Surgery; 2019, p.3.

### Impacto de la terapia con presión positiva continua en vía aérea en las funciones cognitivas

En estudios se encontró que el tratamiento con CPAP fue beneficioso por la mejoría en la atención dividida, memoria de trabajo y memoria a corto plazo. En el estudio PROOF, Crawford-Achour et al., se evaluó el beneficio de la terapia con CPAP sobre los resultados neurocognitivos en pacientes mayores de 65 años de edad y SAHOS en un seguimiento de 10 años. Aquellos sujetos que recibieron CPAP con un uso medio de más de 6 horas por noche comparado contra los no tratados y usuarios de CPAP en un tiempo menor de 6 horas, evaluándose 126 pacientes. Se encontró en el primer grupo un mantenimiento de memoria y mejoría en habilidades mentales. Sin embargo, los pacientes tratados eran pocos (26% de la muestra) y quienes tenían peor gravedad de SAHOS fueron más sintomáticos. Adicionalmente este estudio indica que la apnea del sueño es un importante factor de riesgo para atrofia hipocampal (11).

La terapia CPAP puede proporcionar beneficios cognitivos en pacientes con trastornos neurodegenerativos. En una cohorte realizada desde el 2003 hasta el 2011 realizado por Troussiere y colaboradores, evaluaron a 23 pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada y SAHOS severo que usaron CPAP. Presentaron disminución significativa en la función cognoscitiva a los 3 años de seguimiento en comparación al grupo que no utilizó este dispositivo, mostrando mejoría en la realización de la escala MMSE. Hubo aumento de desempeño en la función ejecutiva y en lenguaje. Incluso en pacientes sin demencia pero con deterioro cognitivo leve, hay mejoría en los dominios ejecutivos y atencionales posterior al uso de CPAP (12). Otro estudio que soporta que la terapia con CPAP puede revertir los cambios morfológicos cerebrales que se

relacionan con la apnea del sueño es el estudio Canessa, donde se describe la disminución de la progresión de los cambios en la sustancia blanca a nivel hipocampal y frontal, posterior a 3 meses de tratamiento con CPAP en 17 pacientes (14).

Recientemente se reclutaron un total de 40 pacientes y se encontró que hubo una mejoría de estas variables posterior al uso de CPAP durante 1 año, especialmente mejoría en los tiempos de reacción a la prueba de coordinación psicomotora compleja de las extremidades (21).

### **Farmacoterapia**

La farmacoterapia con modafinilo o armodafinilo, se ha utilizado de manera complementaria al CPAP para el tratamiento de la somnolencia excesiva residual en pacientes con SAHOS. Se concluyó que la farmacoterapia con modafinilo y armodafinilo produjo la mejora de la somnolencia diurna excesiva, la atención y estado de alertamiento, pero que no produjo mejoras significativas en la calidad de vida u otros dominios cognitivos (memoria, la función ejecutiva) (23).

### **Discusión**

Existe una importante asociación entre el deterioro cognoscitivo leve e incluso el empeoramiento de cuadros demenciales y la apnea del sueño. La presencia de SAHOS debe ser tratada como un marcador de morbilidad en esta área y debe enfatizarse en su potencial para el detrimento de múltiples áreas de la cognición por los mecanismos que se han descrito previamente. Esto debe llevar a que el profesional de salud detecte esta patología dentro de las causas reversibles de demencia, con una adecuada tamización del paciente con riesgo para apnea del sueño, garantizar un tratamiento oportuno para así reducir el impacto y las alteraciones en la calidad de vida del paciente, dado a que esta entidad está en relativo aumento en adultos en edad media.

Se observa además que, los dominios más comúnmente afectados, comprenden el área de la atención, la ejecución, la velocidad de respuesta motora como respuesta a la hipoxia y liberación de especies reactivas de oxígeno, así como el daño endotelial en zonas más susceptibles a la privación de oxígeno, como el hipotálamo, la amígdala y la ínsula. Esto repercute en el rendimiento de una persona en etapa adulta lo cual puede afectar su desempeño laboral, familiar y personal. Estas afectaciones generadas por el SAHOS en dichas regiones cerebrales también predisponen a manifestaciones neuropsiquiátricas como la depresión y la ansiedad, lo cual exhorta al profesional de salud a hacer una adecuada

anamnesis en quejas del sueño a los pacientes que presentan este tipo de síntomas en la consulta. En múltiples estudios se han evaluado y propuesto marcadores biológicos que se asocian al deterioro cognoscitivo en pacientes con SAHOS. Sin embargo, no se ha estandarizado el uso de alguno de estos marcadores dentro de la práctica médica y esto debe ser prioritario, ya que estamos ante una enfermedad emergente y reversible, en la cual este tipo de pruebas complementaría la evaluación y la estratificación del riesgo cognoscitivo en estos pacientes.

La terapia con presión positiva de la vía aérea resulta vital para la reversión de gran parte de los síntomas cognitivos especialmente en cuanto a ejecución y velocidad de respuesta motora. Esto muestra la importancia del óptimo manejo del SAHOS moderado a severo y las mejoras en las repercusiones no sólo cardiovasculares, sino también funcionales y cognoscitivas que esta terapia ofrece a este tipo de pacientes, por lo que se debe propender a garantizar que se realice esta terapia en casos moderados a graves de apnea del sueño y que sea llevada a cabo de manera adecuada, es decir, sin interrupciones del tratamiento o uso inadecuado del dispositivo CPAP. El manejo farmacológico a la fecha no ha mostrado mayor impacto en cuanto a la función cognitiva, así como tampoco en la reducción del riesgo vascular.

Se envuelven múltiples mecanismos de alta complejidad, los cuales pueden revertirse con la detección pronta del SAHOS y su manejo con terapia con presión positiva, para evitar casos de declive cognitivo en adultos de edad media. Sin embargo, también se debe hacer especial énfasis desde la atención primaria a reducir el riesgo de apnea del sueño fomentando hábitos saludables, higiene del sueño y manejo de alteraciones de la vía aérea superior, así como la remisión oportuna a especialista en sueño en cuanto se detecten pacientes con riesgo para esta enfermedad.

## Conclusiones

La apnea del sueño es una entidad que dada su compleja fisiopatología, predispone a hipoxia en regiones cerebrales críticas para la cognición generando alteraciones multidominio. De esta forma es importante la detección temprana de esta patología dentro de las causas reversibles de demencia, con una adecuada tamización del paciente con riesgo para apnea del sueño, garantizar un tratamiento oportuno para así reducir el impacto y las alteraciones en la calidad de vida del paciente, dado a que esta entidad está en relativo aumento en adultos en edad media. Dentro de los análisis expuestos, donde se encuentra la asociación entre los efectos de la terapia con CPAP en la mejora de la función neurocognitiva, específicamente entre

adultos mayores, han sido estudiados y han demostrado un beneficio inconsistente en los resultados de dichos análisis.

Por último, es de vital importancia tomar la apnea del sueño dentro de los posibles diagnósticos en pacientes con alteraciones de la memoria, ya que su manejo a tiempo y oportuno llevara a mejor la calidad de vida de la paciente y a su vez de su entorno.

## Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

**Protección de personas y animales:** los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

**Confidencialidad de datos:** Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

**Financiación:** No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

**Potencial Conflicto de Interés(es):** Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



## Referencias

1. Davies, C. R, Harrington, J. J. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Function and Impact of Continuous Positive Air Pressure. *Sleep Med Clin.* 2016 Sep;11(3):287-298
2. Ferini-Strambi L, Lombardi GE, Marelli S, Galbiati A. Neurological Deficits in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Apr;19(4):16
3. Gagnon K, Baril A, Gagnon JF, Fortin M, Décary A, Lafond C, Desautels A, Montplaisir J, Gosselin N. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Pathol Biol (Paris).* 2014 Oct;62(5):233-40
4. He Y, Chen R, Wang J, Pan W, Sun Y, Han F, Wang Q, Liu C. Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respir Med.* 2016 Nov;120:25-30

5. He Y, Xiang L, Zhao LP, Chan SP, Chen R. Relationship between soluble Semaphorin4D and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apneahypopnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1263-1268
6. Idiaquez J, Santos I, Santin J, Del Rio R, Iturriaga R. Neurobehavioral and autonomic alterations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2014 Nov;15(11):1319-23
7. Kerner NA, Roose SP. Obstructive Sleep Apnea is Linked to Depression and Cognitive Impairment: Evidence and Potential Mechanisms. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016 Jun;24(6):496-508
8. Nardone R, Bergmann J, Brigo F, Höller Y, Schwenker K, Florea C, Kunz AB, and others. Cortical afferent inhibition reflects cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a TMS study. *Sleep Med*. 2016 Aug;24:51-56
9. Weihong Pan, Abba J. Kastina. Can sleep apnea cause Alzheimer's disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014. Nov. Volume 47, P 656-669
10. Wang WH, He GP, Xiao XP, Gu C, Chen HY. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive function of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients. *Asian Pac J Trop Med*. 2012 Nov;5(11):906-10
11. Crawford-Achour E, Dauphinot V, Martin MS, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, Roche F1. Protective Effect of Long-Term CPAP Therapy on Cognitive Performance in Elderly Patients with Severe OSA: The PROOF Study. *J Clin Sleep Med*. 2015 Apr 15;11(5):519-24
12. Troussière AC, Charley CM, Salleron J, Richard F, Delbeuck X, Derambure P, Pasquier F, Bombois S. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec;85(12):1405-8
13. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G, Placidi F. Obstructive Sleep Apnea is Associated With Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. *Sleep*. 2017 May 1;40(5).
14. Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 May 15;183(10):1419-26.
15. Barle P., Abreu A, Ramos A. Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment. *Journal of Head and Neck Surgery*. 2019. Sep.
16. Ponce S, Pastor E, Orosa B, Oscullo G, Catalán P, Martínez A, Hernández L, Muriel A, Chiner E, and others. The role of CPAP treatment in elderly

- patients with moderate obstructive sleep apnoea: a multicentre randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2019 Aug 22;54(2)
17. Lal C, Hardiman G, Kumbhare S, Strange C. Proteomic biomarkers of cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2019 Mar;23(1):251-257
  18. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006-14
  19. Mubashir T., Abrahamyan L., Niazi A. The prevalence of obstructive sleep apnea in mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Neurology* (2019) 1-8
  20. Yu H. , Chen L. Li H. Abnormal resting-state functional connectivity of amygdala subregions in patients with obstructive sleep apnea. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 2019, 977-985
  21. Pecotic R., Pavlinac I., Effects of CPAP therapy on cognitive and psychomotor performances in patients with severe obstructive sleep apnea: a prospective 1-year study. *Sleep and breathing* 2018 1-7
  22. Culebras A. *Sleep, Stroke, and Cardiovascular Disease*. Cambridge University Press 2013. 33-43
  23. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review