

Funciones ejecutivas en pacientes con apnea obstructiva del sueño: explorando el modelo prefrontal

Juan S. Reyes-Silva, Tania M. Silva-Cruz, Carlos Colonia-Cano, Martha M. Reyes-Zuñiga, Sandra Anaya-Ramírez, Lucila Ramírez-Quiroz, Daniel Vargas-Castro, Yolanda del Río-Portilla, Luis Torre-Bouscoulet

Introducción. El modelo prefrontal propone que los individuos con apnea obstructiva del sueño (AOS) manifiestan conductas similares a un síndrome disejecutivo como resultado de las alteraciones de gases en la sangre y la fragmentación del sueño.

Objetivo. Comparar las funciones ejecutivas en pacientes con AOS con valores normativos y explorar su relación con las alteraciones de gases en la sangre y la fragmentación del sueño.

Pacientes y métodos. Se reclutó a pacientes de la comunidad general y de un hospital de tercer nivel. La puntuación obtenida en la evaluación neuropsicológica se contrastó con la *t* de Student para una muestra. Posteriormente, se estimó un análisis de regresión lineal múltiple mediante parámetros polisomnográficos de hipercapnia, hipoxemia y fragmentación del sueño como variables predictoras, y la puntuación de funciones ejecutivas como variable que se debe predecir.

Resultados. Pese a que el desempeño en la evaluación neuropsicológica del 26% de esta muestra se clasificó como alteración ejecutiva, los indicadores de fragmentación del sueño y alteraciones de gases no predijeron el desempeño ejecutivo.

Conclusión. Una fracción de los pacientes con AOS mostró un desempeño similar a un síndrome disejecutivo; no obstante, permanecen indefinidos los factores que subyacen y favorecen este tipo de manifestaciones cognitivas. La atención temprana de este problema de salud pública podría ser la mejor herramienta disponible en aras de mejorar la calidad de vida y prevenir riesgos a la salud.

Palabras clave. Apnea obstructiva del sueño. Funciones ejecutivas. Hipercapnia. Hipoxemia. Modelo prefrontal. Síndrome disejecutivo.

Introducción

Actualmente, la apnea obstructiva del sueño (AOS) representa un problema de salud pública [1,2]. Este trastorno del sueño y la vigilia [3] es un factor de riesgo clínico de accidente cerebrovascular isquémico [4] y conlleva cargas socioeconómicas negativas para los individuos que lo padecen y sus familiares [5]. La AOS se caracteriza por el colapso de la vía aérea superior cuando el paciente se encuentra dormido. Las apneas e hipopneas o colapsos de la vía aérea superior comúnmente desencadenan alertamientos, desaturaciones de oxígeno y retención de dióxido de carbono (CO₂) [6].

La evidencia indica que los pacientes con AOS presentan alteraciones cognitivas [7,8]. Se han descrito alteraciones en la memoria de trabajo, el control inhibitorio y la flexibilidad mental, es decir, en subprocesos de las funciones ejecutivas [9-11]. Sin embargo, los mecanismos que subyacen a las alteraciones ejecutivas son motivo de debate [12,13]. En el modelo prefrontal se propone que la fragmen-

tación del sueño, la hipoxemia intermitente y la hipercapnia nocturna afectan a los procesos restauradores del sueño y la homeostasis química y celular de los pacientes con AOS, principalmente en la corteza prefrontal. El modelo prefrontal señala que el funcionamiento del sistema ejecutivo y, en consecuencia, las conductas asociadas a este sistema serán subóptimas como resultado de las alteraciones del sueño. En concreto, este marco conceptual propone que, derivado de las apneas e hipopneas, los mecanismos subyacentes a estas conductas similares a un síndrome disejecutivo estarán asociados a la fragmentación del sueño y las alteraciones de los gases en la sangre [14].

Los tres mecanismos propuestos por el modelo prefrontal tienen partidarios. Estudios indican que la duración [15] y el índice de alertamientos [16] son los mejores predictores del desempeño ejecutivo en los pacientes con AOS [15,16]. Otros estudios sugieren que la saturación mínima de oxígeno (SpaO₂ mínima) explica más varianza [17] y es un predictor independiente [18] del desempeño en ta-

Unidad de Medicina del Sueño. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (J.S. Reyes-Silva, T.M. Silva-Cruz, C. Colonia-Cano, M.M. Reyes-Zuñiga, S. Anaya-Ramírez, L. Ramírez-Quiroz, L. Torre-Bouscoulet). Facultad de Psicología. (J.S. Reyes-Silva, Y. del Río-Portilla). Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas. Universidad Autónoma de México. Ciudad de México, México (D. Vargas-Castro).

Correspondencia:

Dr. Juan Sebastián Reyes Silva. Unidad de Medicina del Sueño. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan, 4502. Colonia Sección XVI, Alcaldía Tlalpan. C. P. 14080, Ciudad de México, México.

E-mail:

j.sebastian.reyes.s@gmail.com

Acceptado tras revisión externa: 02.02.24.

Conflicto de intereses:

Esta investigación fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (proyecto C78-16), la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (proyecto IN231720) y el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CVU 547664).

Cómo citar este artículo:

Reyes-Silva JS, Silva-Cruz TM, Colonia-Cano C, Reyes-Zuñiga MM, Anaya-Ramírez S, Ramírez-Quiroz L, et al. Funciones ejecutivas en pacientes con apnea obstructiva del sueño: explorando el modelo prefrontal. Rev Neurol 2024; 78: 101-8. doi: 10.33588/rn.7804.2023310.

© 2024 Revista de Neurología



reas que involucran control inhibitorio y la memoria de trabajo. A pesar de que la perfusión y el flujo sanguíneo cerebral son altamente sensibles a los cambios en la concentración de CO₂ en la sangre [19,20], pocos han explorado las posibles repercusiones de la hipercapnia nocturna en el desempeño ejecutivo de los pacientes con AOS [21]. Varias investigaciones han señalado una relación entre hipercapnia diurna y funcionamiento ejecutivo [22-24]; sin embargo, hasta donde tenemos conocimiento, no hay estudios que indiquen asociación entre funciones ejecutivas e hipercapnia nocturna.

Con el objetivo de explorar la interacción entre los mecanismos propuestos por el modelo prefrontal y el desempeño ejecutivo, empleamos un análisis de regresión lineal múltiple en una muestra de pacientes con AOS.

Pacientes y métodos

Esta muestra prospectiva incluyó a 30 pacientes adultos con AOS. La muestra incluyó a 11 voluntarios diagnosticados en la unidad de medicina del sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y 19 voluntarios reclutados por redes sociales y diagnosticados en el laboratorio de sueño de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. No se incluyó a pacientes tratados con sedantes, hipnóticos, analgésicos opioides, bloqueadores neuromusculares, estimuladores o bloqueadores ganglionares, benzodiazepinas, ácido gamma-hidroxibutírico, oxiato de sodio, antiepilépticos, gaboxadol, medicamentos serotoninérgicos, antagonistas muscarínicos, barbitúricos y/o agonistas simpaticomiméticos. Los pacientes con riesgo elevado [25] y alta probabilidad [26] de presentar AOS sin datos clínicos de otro trastorno del sueño fueron invitados a participar. La somnolencia se evaluó a través de la escala de somnolencia de Epworth [27]. Tras la espirometría (Spiro USB, CareFusion, UK) y al análisis arterial de gases (ABL800 Flex, Radiometer Medical ApS, Denmark) se programó la evaluación neuropsicológica y el estudio polisomnográfico en los pacientes que no presentaron patrón respiratorio mixto u obstructivo y presión parcial arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) mayor de 38 mmHg [28,29]. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del hospital o por el comité de ética del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

La evaluación neuropsicológica examinó la orientación del paciente por medio de preguntas sobre fecha, lugar e identidad. Se examinó el estado atencional con una tarea de retención de dígitos en progresión y posteriormente se aplicó la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales (BANFE-2) [30]. Las puntuaciones naturales de cada subprueba se transformaron a puntuaciones normalizadas. Las puntuaciones normalizadas se ajustan con base en la edad y los años de educación. En las subpruebas de la BANFE-2, las puntuaciones normalizadas de 10 corresponden al promedio. Valores sucesivos ± 3 corresponden a desviaciones estándar. En el caso de la puntuación final y por área cerebral, un valor de 100 corresponde al promedio. Valores sucesivos ± 15 corresponden a desviaciones estándar. La BANFE-2 clasifica el desempeño ejecutivo como normal alto, normal, con alteración leve o con alteración moderada-grave. A los participantes se les indicó que el día de la evaluación neuropsicológica evitaran el consumo de bebidas con cafeína/teína y/o cualquier otro estimulante.

El mismo día en que se llevó a cabo la evaluación neuropsicológica se llevó a cabo el estudio polisomnográfico, en el que se utilizaron los polisomnógrafos BWIII PSG Plus (Neurovirtual Sleep Virtual) y SPM-PLUS (Grass Technologies). Se atendieron las recomendaciones del manual para estudios polisomnográficos de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño [31]. La SaO₂ se registró a través de oximetría de pulso (Nonin 8000) sensor flexible para adultos, USA). Los niveles de CO₂ se registraron por medio gas exhalado (Life Sense. NONIN) y sensor transcutáneo (V-STATS, SENTEC).

Análisis estadístico

Los datos se describieron a través de porcentajes, medias, medianas, valor máximo y valor mínimo. Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman y el coeficiente de correlación phi para explorar la asociación entre variables. Las puntuaciones normalizadas de la BANFE-2 de nuestra muestra se compararon con los valores normativos con la prueba *t* de Student para una muestra. El análisis de regresión lineal múltiple estándar utilizó como variables predictoras de la puntuación normalizada en la BANFE-2 el índice de alertamientos, la SaO₂ mínima y el CO₂ promedio durante la polisomnografía. La normalidad de las variables y residuos se analizó con la prueba de Shapiro-Wilk. Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para explorar la asociación entre variables incluidas en la re-

gresión lineal múltiple. Se examinó la presencia de casos atípicos y de influencia por medio de la distancia de Mahalanobis, Leverage y D de Cook. La homocedasticidad se probó con la prueba de White. La linealidad de los residuos se evaluó por medio de la prueba *t* de Student para una muestra. La independencia se examinó con la prueba de Durbin-Watson. Finalmente se obtuvieron los valores de inflación de la varianza y tolerancia para analizar la presencia de colinealidad [32]. El valor de significación estadística se estableció en 0,05. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 25.0 para el análisis de datos.

Resultados

El 40% de la muestra presentó un patrón respiratorio restrictivo, probablemente debido a la obesidad. El 33% de los pacientes mostró alcalinidad en su pH; no obstante, el estado acidobásico de todos los pacientes se ubicó en la normalidad (Tabla I). Los pacientes presentaron AOS moderada o grave (índice de apnea-hipopnea > 15). La PaCO₂ correlacionó positivamente con el CO₂ basal ($p = 0$) y el CO₂ promedio ($p = 0,003$) durante la polisomnografía.

La puntuación final en la BANFE-2 (Tabla II) indicó que esta muestra de pacientes no se desempeñó significativamente por debajo de los valores normativos (Figura); sin embargo, la puntuación asociada a la región orbitomedial fue significativamente inferior ($p \leq 0,01$). Con base en la puntuación final, la ejecución de un paciente se clasificó con alteración grave y siete pacientes se clasificaron con alteración moderada. De acuerdo con la puntuación subtotal orbitomedial, la ejecución de cinco pacientes se clasificó con alteración grave y seis con alteración moderada. El 26% de la muestra se clasificó con alteración ejecutiva, mientras que el 37% presentó alteración en la ejecución de las subpruebas asociadas a la región orbitomedial. Ningún dato clínico o polisomnográfico correlacionó significativamente con las puntuaciones subtotales y total final de la BANFE-2.

Las variables del análisis de regresión lineal múltiple, así como los residuos, presentaron normalidad en su distribución. No se encontraron valores atípicos o casos de influencia en el análisis de los residuos. Los valores de inflación de la varianza y tolerancia indicaron la ausencia de colinealidad. La prueba de White indicó que no se cumplió el supuesto de homocedasticidad de la varianza de los residuos ($p < 0,025$). La prueba de Durbin-Watson descartó la sospecha de autocorrelación (2,194). La

Tabla I. Datos clínicos y polisomnográficos de pacientes con apnea obstructiva del sueño.

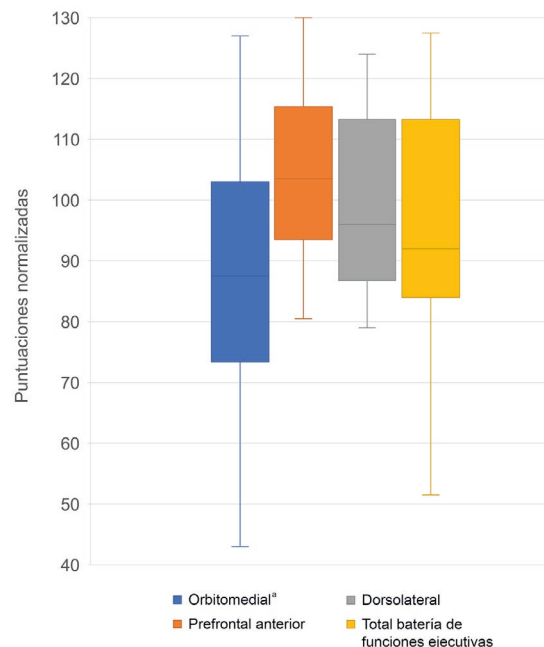
	Variables	Media, mediana (mínimo-máximo) (n = 30)
Clínica	Edad (años)	41, 42 (27-56)
	Escolaridad (años)	15, 17 (6-22)
	Índice de masa corporal (kg/m ²)	37,8, 36,7 (30-53,3)
	Hombres (porcentaje)	100
	Diestros/ambidiestros (porcentaje)	93/7
	Hipertensión arterial sistémica (porcentaje)	40
	Diabetes <i>mellitus</i> de tipo II (porcentaje)	43
	Enfermedades visuales (porcentaje)	17
Espirometría	Escala de somnolencia de Epworth (puntuación)	13, 13 (0-24)
	CVF (porcentaje)	85, 84 (60-111)
	VEF ₁ (porcentaje)	86, 85 (60-116)
Análisis arterial de gases	Relación VEF ₁ /CVF	102, 101 (88-112)
	Potencial de hidrógeno	7,42, 7,42 (7,37-7,49)
	Bicarbonato sérico (mmol/L)	21,1, 21,4 (16,8-24)
	Presión parcial arterial de CO ₂ (mmHg)	33, 34 (26-38)
Polisomnografía	Presión parcial arterial de oxígeno (mmHg)	65, 65 (37-84)
	Tiempo total de registro (minutos)	481,5, 481,5 (479,5-483,5)
	Tiempo total de sueño (minutos)	415,5, 420 (308,5-466)
	Latencia a sueño (minutos)	7, 4 (0-24,5)
	Latencia a sueño MOR (minutos)	112, 93 (4,5-389)
	Vigilia posterior al inicio del sueño (minutos)	59, 58,5 (10-156)
	Eficiencia del sueño (porcentaje)	86,5, 87,7 (64,3-96,6)
	Etapas N1 (porcentaje)	21,8, 15,5 (5,4-58,5)
	Etapas N2 (porcentaje)	54,8, 57,8 (27,0-81,8)
	Etapas N3 (porcentaje)	8,1, 6,3 (0-21,2)
	Etapas MOR (porcentaje)	15, 15,3 (3,9-24,1)
	Índice de alertamientos	69,8, 72,7 (14,2-121,8)
	Índice de apnea-hipopnea	79,9, 86,2 (15,1-151,5)
	Índice de desaturaciones de oxígeno \geq 3%	90,7, 99,3 (11,2-137,2)
SaO ₂ promedio (porcentaje)	82, 82 (69-92)	
SaO ₂ mínima (porcentaje)	64, 64 (44-85)	
CO ₂ basal (mmHg)	41, 39 (31-49)	
CO ₂ promedio (mmHg)	42, 40 (33-54)	
CO ₂ máximo (mmHg)	57, 57 (47-70)	

CO₂: dióxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada; MOR: movimientos oculares rápidos; SaO₂: saturación parcial de oxígeno; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Tabla II. Puntajes normalizados en la BANFE-2 de los pacientes con apnea obstructiva del sueño.

Subprueba	Criterio	Media, mediana (mínimo-máximo) (n = 30)	Valor de t (IC al 95%)
Laberintos	Atravesar	5,5, 5 (1-10)	-5,1 (-5,6- -2,4) ^b
	Planeación (sin salida)	10,7, 11 (1-14)	1 (-0,5- -1,7)
	Tiempo	12,5, 12 (8-14)	10,1 (2-3,1) ^b
Stroop A	Errores de tipo Stroop	8,9, 10 (1-13)	-1,2 (-2,2-0,5)
	Aciertos	6,5, 6 (1-13)	-4 (-4,8- -1,5) ^b
	Tiempo	9,9, 10 (6-13)	0 (-0,7-0,7)
Stroop B	Errores de tipo Stroop	10,1, 10 (1-13)	0,2 (-0,9-1,1)
	Aciertos	9,6, 10 (1-13)	-0,8 (-1,3-0,5)
	Tiempo	10,1, 11 (7-13)	-0,3 (-0,9-0,6)
Juego de cartas	Porcentaje de cartas de riesgo	11,1, 11 (6-17)	2,0 (0-2,1) ^a
	Puntuación total	9, 9 (3-16)	-1,5 (-1,8-0,2)
Clasificación de cartas	Errores de mantenimiento	10,9, 13 (5-13)	2,1 (0,1-2) ^a
	Aciertos	10,6, 11 (6-15)	1 (-0,5-1,8)
	Perseveraciones	11,4, 12 (6-14)	3,3 (0,5-2,3) ^b
Clasificación semántica	Perseveraciones diferidas	11,5, 13 (5-15)	2,4 (0,2-2,4) ^a
	Tiempo	9,8, 11 (1-14)	-0,1 (-1,2-1,1)
	Número de categorías abstractas	9,3, 9 (3-13)	-1,5 (-1,5-0,2)
Selección de refranes	Total de categorías	8,6, 8 (3-13)	-3,1 (-2,4- -0,5) ^b
	Promedio total animales	11,1, 10 (6-19)	1,6 (-0,2-2,0)
	Puntaje total	8,2, 8 (2-13)	-3,8 (-2,8- -0,8) ^b
Metamemoria	Aciertos	10,2, 10 (2-15)	1,1 (-0,5-1,8)
	Tiempo	11,5, 12 (8-15)	3,9 (0,7-2,3) ^b
Señalamiento autodirigido	Errores negativos	10,3, 10 (4-14)	1,0 (-0,5-1,5)
	Errores positivos	9,5, 10 (1-14)	-1,0 (-2,1-0,6)
Señalamiento autodirigido	Aciertos	10,7, 11 (5-17)	1,1 (-0,4-1,6)
	Perseveraciones	10,8, 12 (1-14)	1,1 (-0,6-2,2)
	Tiempo	9,8, 11 (4-13)	-0,6 (1,3-0,6)

Figura. Puntuaciones normalizadas en la batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales de los pacientes con apnea obstructiva del sueño, y el área asociada a las subpruebas y criterios (n = 30). ^a p ≤ 0,01.



prueba *t* de Student indicó que la media de los residuos no fue diferente de cero ($p = 1$). El análisis de regresión lineal múltiple no mostró significancia estadística ($F = 0,486$; $p = 0,695$), es decir, las tres variables probadas no predijeron la puntuación final de la BANFE-2 en esta muestra de pacientes (Tabla III).

Discusión

Este estudio empleó un análisis de regresión lineal múltiple para explorar el modelo prefrontal, un marco conceptual que postula la presencia de conductas similares a un síndrome disejecutivo en pacientes con AOS. De acuerdo con el modelo prefrontal, los mecanismos subyacentes a las alteraciones cognitivas de estos pacientes estarían en asociación con la fragmentación de sueño y las alteraciones de los gases en la sangre que producen las apneas e hipopneas. Este análisis indicó que el índice de alertamientos, la SaO₂ mínima y el CO₂ promedio durante el sueño no predicen el desempeño ejecutivo.

El 26% de los pacientes de nuestra muestra se clasificó con alteración ejecutiva; sin embargo, no se encontró relación entre los mecanismos propuestos por el modelo prefrontal y el desempeño ejecutivo. Dada la gran cantidad de bibliografía, parece poco probable que la fragmentación del sueño [33], la hipoxemia [34] y la hipercapnia [35] carezcan de efectos adversos sobre el estado cognitivo de estos pacientes. Una explicación tentativa es un efecto de interacción entre los mecanismos propuestos y/o la presencia de algún factor moderador. Con base en el modelo prefrontal, la susceptibilidad del individuo a la privación del sueño de ondas lentas es un candidato factible [36], ya que los procesos restauradores que ocurren en esta fase de sueño [37] podrían verse afectados por los eventos obstructivos. Adicionalmente, investigaciones previas han vinculado el incremento del sueño de ondas lentas a mejor desempeño ejecutivo [38].

Un estudio previo comunicó que la hipercapnia diurna en pacientes con AOS fue un predictor independiente del desempeño en tareas que evalúan la memoria de trabajo [21]. En nuestro trabajo, la PaCO₂ no correlacionó con la puntuación final de la BANFE-2. Estas diferencias podrían derivarse de los métodos empleados para medir los niveles de CO₂ diurnos, las tareas empleadas en la evaluación de memoria de trabajo y las características de la muestra. Mientras que en nuestro estudio se empleó el análisis arterial de gases para obtener los valores de CO₂ diurnos, en el otro estudio [21] se empleó un sensor transcutáneo. Por otra parte, en nuestro estudio se emplearon cinco tareas para evaluar la memoria de trabajo, en concreto, señalamiento autodirigido, dos restas, suma, ordenamiento alfabético y memoria de trabajo visoespacial. En el trabajo citado [21], la hipercapnia diurna predijo el desempeño en la tarea de retención de dígitos en regresión y el número de errores en la tarea de memoria de trabajo visoespacial. Nuestros resultados son controvertidos, debido a que, en tareas de cálculo matemático, como la suma, los pacientes ejecutaron más rápidamente en comparación con los valores normativos, mientras que el desempeño en la tarea de ordenamiento alfabético fue notablemente inferior [9]. Contrario al trabajo mencionado [21], los pacientes de nuestra muestra cometieron menos errores con respecto a valores normativos en la tarea de memoria de trabajo visoespacial, quizás a costa de una menor secuencia máxima. Los resultados del presente estudio podrían deberse al nivel escolar, ya que el 57% de nuestra muestra estaba constituido por pacientes con al menos un grado de licenciatura. De forma congruente entre ambos estudios, no

Tabla II. Puntajes normalizados en la BANFE-2 de los pacientes con apnea obstructiva del sueño (cont.).

Subprueba	Criterio	Media, mediana (mínimo-máximo) (n = 30)	Valor de t (IC al 95%)
Resta consecutiva A	Aciertos	7,5, 10 (1-11)	-3,2 (-3,8- -0,8) ^b
	Tiempo	12,4, 12 (10-15)	10,6 (1,9-2,9) ^b
Resta consecutiva B	Aciertos	9,5, 11 (1-14)	-0,7 (-1,6-0,8)
	Tiempo	11,7, 13 (1-15)	2,8 (0,4-3,0) ^b
Suma consecutiva	Aciertos	10,1, 11 (1-11)	0,7 (-0,4-0,9)
	Tiempo	12,6, 13 (6-17)	4,8 (1,5-3,9) ^b
Ordenamiento alfabético	Vocales	6,7, 7 (1-10)	-5,2 (-4,2- -1,8) ^b
	Consonantes	6,7, 6 (5-10)	-8,8 (-3,8- -2,3) ^b
	Vocales y consonantes	8, 7 (7-13)	-5,6 (-2,7- -1,2) ^b
Memoria de trabajo visoespacial	Secuencia máxima	8,7, 10 (3-15)	-2,4 (-2,3- -0,2) ^a
	Perseveraciones	10,1, 10 (10-11)	2,1 (0-0,2) ^a
	Errores de orden	12,5, 13 (9-14)	13,5 (2,1-2,9) ^b
Fluidez verbal	Aciertos	8,8, 8 (2-16)	-1,5 (-2,3-0,2)
	Perseveraciones	10,5, 10(4-13)	1,1 (-0,4-1,4)
Torre de Hanoi de tres discos	Movimientos	10,1, 10 (1-13)	0,4 (-0,9-1,4)
	Tiempo	11, 12 (1-13)	1,9 (-0,1-1,9)
Torre de Hanoi de cuatro discos	Movimientos	9,1, 11 (1-14)	-1 (-2,5-0,8)
	Tiempo	9,2, 11 (1-14)	-0,9 (-2,5-0,9)
Subtotal orbitomedial		87, 87 (43-127)	-3,4 (-19,6- -4,8) ^b
Subtotal prefrontal anterior		103,8, 103 (80,5-127,5)	1,9 (-0,1-9,4)
Subtotal dorsolateral (memoria de trabajo + funciones ejecutivas)		98,7, 98(46-124)	-0,4 (-7,9-5,2)
Total batería de funciones ejecutivas		96,4, 92,5 (51,5-127,5)	-1 (-10,2-3,2)

BANFE-2: batería neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales; IC al 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a $p \leq 0,05$; ^b $p \leq 0,01$.

se encontró asociación entre funciones ejecutivas, hipoxemia y fragmentación de sueño.

La heterogeneidad de los resultados que se han notificado en la evaluación neuropsicológica de los individuos con AOS es una constante [12]. Entre los argumentos más citados están las diferencias in-

Tabla III. Explorando el modelo prefrontal en pacientes con apnea obstructiva del sueño ($n = 30$).

	Asimetría	Curtosis	Shapiro-Wilk	Coefficientes (β) estandarizados	t	p	Límite inferior (β)	Límite superior (β)	Correlación de orden cero	Factor de inflación de la varianza	Tolerancia
Índice de alertamientos	-0,2	-0,665	0,176	-0,13	-0,513	0,612	-0,373	0,224	0,049	1,754	0,57
SaO ₂ mínima (porcentaje)	-0,512	-0,43	0,12	-0,293	-1,14	0,265	-0,979	0,281	-0,209	1,814	0,551
CO ₂ promedio (mmHg)	0,879	0,463	0,078	-0,032	-0,154	0,879	-1,269	1,092	0,051	1,192	0,839

CO₂: dióxido de carbono; SaO₂: saturación parcial de oxígeno.

dividuales [39]. Con el objetivo de reducir la influencia de las diferencias individuales, en nuestro estudio, los criterios de inclusión y exclusión consideraron las críticas metodológicas previas. Así, no se incluyó a pacientes con sospecha de trastornos del estado del ánimo y/o tratados con medicamentos dirigidos a estos padecimientos [40]. Al emplear una prueba de función pulmonar y análisis arterial de gases, descartamos la presencia de enfermedad pulmonar de base y de pacientes con síndrome de hipoventilación en la obesidad [41]. Incluyendo a pacientes de la comunidad general y de un centro hospitalario, disminuimos la probabilidad de sesgos poblacionales [15]. Al igual que en estudios previos, nuestros resultados no indican correlación significativa entre la presencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus de tipo 2 o enfermedades visuales y alteración ejecutiva [42]. Se sabe que la obesidad es un factor de riesgo para la AOS; no obstante, no presentó asociación con la puntuación en la BANFE-2, lo cual podría sugerir un efecto de interacción entre ambas patologías [43].

El desempeño en subpruebas como Stroop se asocia al funcionamiento de la región orbitomedial [30], en particular con la corteza anterior del cíngulo [44]. Ésta se encuentra densamente interconectada con la mayor parte de la corteza frontal y representa la región clave del circuito medial frontal [45], un circuito estrechamente involucrado con la regulación emocional y el control inhibitorio. Si bien alteraciones estructurales y funcionales en diversas zonas de los circuitos frontosubcorticales han sido descritas en pacientes con AOS [46], la susceptibilidad de la corteza anterior del cíngulo a la hipoxemia intermitente en cada individuo y sus efectos podría explicar la heterogeneidad del desempeño y el perfil disejecutivo resultante [47-49]. Por otra parte, aunque los procesos atencionales

son necesarios para llevar a cabo las subpruebas incluidas en este trabajo, se reduce la posibilidad de que la disminución en la capacidad atencional o la presencia de somnolencia expliquen el desempeño ejecutivo en esta muestra, ya que ningún paciente mostró alteración en la orientación y/o la atención, y la puntuación en la escala de somnolencia de Epworth no correlacionó con la puntuación en la BANFE-2 [50].

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra. Estudios futuros pre- y postratamiento de muestras pareadas y longitudinales con muestras de mayor tamaño serán importantes en el discernimiento de los factores que incrementen el riesgo de deterioro cognitivo en este grupo de pacientes.

Otra limitación de nuestro estudio es la ausencia de tareas dirigidas a evaluar aspectos de las funciones ejecutivas como cognición social y/o regulación emocional. La evaluación por medio de tareas dirigidas a la identificación de emociones y estados mentales podría arrojar resultados diferentes.

Conclusión

Sin duda, la interacción entre funciones ejecutivas y AOS es compleja. Los resultados de este estudio señalan que un porcentaje de los pacientes con AOS podría presentar conductas similares a un síndrome disejecutivo. Es probable que, en estos pacientes, la fragmentación de sueño y la alteración de gases en la sangre durante el sueño representen algunos de los factores involucrados entre los pacientes que desarrollan alteración cognitiva; no obstante, no parecen ser los únicos factores que cabe considerar. Discernir entre factores de protección y riesgo, así como la incidencia del trastorno,

será fundamental en la determinación de los pacientes susceptibles de alteración cognitiva. En este sentido, la detección y la atención temprana de este trastorno del sueño son, hasta el momento, la mejor herramienta disponible en aras de mejorar la calidad de vida y prevenir riesgos para la salud.

Bibliografía

- Guerrero-Zuñiga S, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Torre-Bouscoulet L, Reyes-Zúñiga M, Shamah-Levy T, et al. Prevalence of sleep symptoms and risk of obstructive sleep apnea in Mexico. *Salud Publica Mex* 2018; 60: 347-55.
- Benjafield A, Ayas N, Eastwood P, Heinzer R, Ip M, Morrell M, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687-98.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional de Enfermedades. Versión 11/2023. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1919233290>. 01.09.2023.
- Knauer M, Naik S, Gillespie B, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2015; 1: 17-27.
- Jennum P, Ibsen R, Kjellberg J. Social consequences of sleep disordered breathing on patients and their partners: a controlled national study. *Eur Respir J* 2014; 43: 134-44.
- Jaimchariyatam N, Dweik RA, Kaw R, Aboussouan LS. Polysomnographic determinants of nocturnal hypercapnia in patients with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 209-15.
- Pollicina I, Maniaci A, Lechien JR, Iannella G, Vicini C, Cammaroto G, et al. Neurocognitive performance improvement after obstructive sleep apnea treatment: state of the art. *Behav Sci (Basel)* 2021; 11: 180.
- Chang JL, Goldberg AN, Alt JA, Mohammed A, Ashbrook L, Auckley D, et al. International Consensus Statement on Obstructive Sleep Apnea. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023; 13: 1061-482.
- Lis S, Krieger S, Henning D, Röder C, Kirsch P, Seeger W, et al. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 2008; 17: 271-80.
- Yilmaz Z, Voyvoda N, Inan E, Sirinocak PB, Terzi R. Factors affecting executive functions in obstructive sleep apnea syndrome and volumetric changes in the prefrontal cortex. *Springerplus* 2016; 5: 1934.
- Canessa N, Castronovo V, Cappa SE, Aloia MS, Marelli S, Falini A, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1419-26.
- Seda G, Han TS. Effect of obstructive sleep apnea on neurocognitive performance. *Sleep Med Clin* 2020; 15: 77-85.
- Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs. sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991; 100: 1542-8.
- Beebe D, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11: 1-16.
- Duce B, Kulkas A, Töyräs J, Terrill P, Hukins C. Longer duration electroencephalogram arousals have a better relationship with impaired vigilance and health status in obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2021; 25: 263-70.
- Olaithe M, Skinner TC, Hillman D, Eastwood PE, Bucks RS. Cognition and nocturnal disturbance in OSA: the importance of accounting for age and pre-morbid intelligence. *Sleep Breath* 2015; 19: 221-30.
- Delazer M, Zamarian L, Frauscher B, Mitterling T, Stefani A, Heidebreder A, et al. Oxygen desaturation during night sleep affects decision-making in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2016; 25: 395-403.
- Stevens D, D'Rozario A, Openshaw H, Bartlett D, Rae CD, Catchside P, et al. Clinical predictors of working memory performance in obstructive sleep apnea patients before and during extended wakefulness. *Sleep* 2022; 45: zsab289.
- Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN. Regulation of the cerebral circulation by arterial carbon dioxide. *Compr Physiol* 2019; 9: 1101-54.
- Przybylowski T, Bangash M-F, Reichmuth K, Morgan BJ, Skatrud JB, Dempsey JA. Mechanisms of the cerebrovascular response to apnoea in humans. *J Physiol* 2003; 548: 323-32.
- Thomas RJ. Carbon dioxide in sleep medicine: the next frontier for measurement, manipulation, and research. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 523-6.
- Kung SC, Shen YC, Chang ET, Hong YL, Wang LY. Hypercapnia impaired cognitive and memory functions in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Sci Rep* 2018; 8: 17551.
- Wu HM, Wang ZJ, Cheng CH, Su T, Wang J, Li YZ, et al. Daytime hypercapnia impairs working memory in young and middle-aged patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Nat Sci Sleep* 2023; 15: 363-73.
- Beaudin AE, Raneri JK, Ayas NT, Skomoro RP, Smith EE, Hanly PJ, et al. Contribution of hypercapnia to cognitive impairment in severe sleep-disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2022; 18: 245-54.
- Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002; 347: 498-504.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-91.
- Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
- Vázquez JC, Pérez R. Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13: 6-13.
- Santos-Martínez LE, Arias-Jiménez A, Quevedo-Paredes J, Gómez-López L, Ordoñez-Reyna A, Moreno-Ruiz LA. Caracterización de parámetros del intercambio gaseoso en la Ciudad de México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2021; 59: 473-81.
- Flores-Lázaro JC, Ostrosky-Shejet F, Lozano-Gutiérrez A. BANFE-2 Bateria neuropsicológica de funciones ejecutivas y lóbulos frontales. 2 ed. México DF: Manual Moderno; 2014.
- Berry RB, Quan SF, Abreu AR, Bibbs ML, Del Rosso L, Harding SM, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Versión 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
- Hair JE, Black WC, Babin BJ, Anderson RE. Multivariate data analysis. 8 ed. Boston: Cengage; 2019.
- Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 39-49.
- Wang X, Cui L, Ji X. Cognitive impairment caused by hypoxia: from clinical evidences to molecular mechanisms. *Metab Brain Dis* 2022; 37: 51-66.
- Andreou G, Vlachos F, Mankanikas K. Effects of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea on cognitive functions: evidence for a common nature. *Sleep Disord* 2014; 2014: 768210.
- McCarter SJ, Hagen PT, Louis EKS, Rieck TM, Haider CR, Holmes D. Physiological markers of sleep quality: a scoping review. *Sleep Med Rev* 2022; 64: 101657.
- Léger D, Debellemanni E, Rabat A, Bayon V, Benchenane

- K, Chennaoui M. Slow-wave sleep: From the cell to the clinic. *Sleep Med Rev* 2018; 41: 113-32.
38. Wilckens KA, Ferrarelli F, Walker MP, Buysse DJ. Slow-wave activity enhancement to improve cognition. *Trends Neurosci* 2018; 41: 470-82.
 39. Kiehl SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, Spira AP. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromolecular Med* 2012; 14: 180-93.
 40. Baris SA, Tuncel D, Ozerdem C, Kutlu H, Onyilmaz T, Basyigit I, et al. The effect of positive airway pressure therapy on neurocognitive functions, depression and anxiety in obesity hypoventilation syndrome. *Multidiscip Respir Med* 2016; 11: 35.
 41. Sivam S, Poon J, Wong KKH, Yee BJ, Piper AJ, D'Rozario AL, et al. Slow frequency EEG activity during wake and sleep in obesity hypoventilation syndrome. *Sleep* 2020; 43: zsz214.
 42. Borges JG, Ginani GE, Hachul H, Cintra FD, Tufik S, Pompéia S. Executive functioning in obstructive sleep apnea syndrome patients without comorbidities: focus on the fractionation of executive functions. *J Clin and Exp Neuropsychol* 2013; 35: 1094-107.
 43. Xanthopoulos MS, Gallagher PR, Berkowitz RI, Radcliffe J, Bradford R, Marcus CL. Neurobehavioral functioning in adolescents with and without obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep* 2015; 38: 401-10.
 44. Vogt BA. Cingulate impairments in ADHD: comorbidities, connections, and treatment. *Handb Clin Neurol* 2019; 166: 297-314.
 45. Harrison BJ, Shaw M, Yücel M, Purcell R, Brewer WJ, Strother SC, et al. Functional connectivity during Stroop task performance. *Neuroimage* 2005; 24: 181-91.
 46. Zimmerman ME, Aloia MS. A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 461-71.
 47. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep* 2013; 36: 203-20.
 48. Ogoh S, Washio T, Stacey BS, Tsukamoto H, Iannetelli A, Owens TS, et al. Effects of continuous hypoxia on flow-mediated dilation in the cerebral and systemic circulation: on the regulatory significance of shear rate phenotype. *J Physiol Sci* 2022; 72: 16.
 49. Duffy SL, Lagopoulos J, Terpening Z, Lewis SJG, Grunstein R, Mowszowski L, et al. Association of anterior cingulate glutathione with sleep apnea in older adults at-risk for dementia. *Sleep* 2016; 39: 899-906.
 50. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep* 2004; 27: 685-93.

Executive functions in patients with obstructive sleep apnea: exploring the prefrontal model

Introduction. According to the prefrontal model, individuals with obstructive sleep apnea (OSA) manifest behaviours mimicking dysexecutive syndrome as a result of blood gas abnormalities and sleep fragmentation.

Objective. To compare executive functions in OSA patients with normative values and explore their relationship with blood gas abnormalities and sleep fragmentation.

Patients and methods. Patients were recruited from the wider community and from a tertiary care hospital. The score obtained in the neuropsychological assessment was compared with Student's *t*-test for a sample. A multiple linear regression analysis was subsequently estimated, using polysomnographic parameters of hypercapnia, hypoxemia and sleep fragmentation as the predictor variables, and the executive function score as the variable to be predicted.

Results. Although the neuropsychological assessment performance of 26% of this sample was classified as executive impairment, indicators of sleep fragmentation and gas abnormalities failed to predict the performance of executive functions.

Conclusion. A proportion of the patients with OSA presented performance similar to a dysexecutive syndrome; however, the factors underlying and fostering this type of cognitive manifestation remain unclear. Early treatment for this public health problem could be the best tool available for improving quality of life and preventing health risks.

Key words. Dysexecutive syndrome. Executive functions. Hypercapnia. Hypoxemia. Prefrontal model. Obstructive sleep apnea.