



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON APNEA DEL SUEÑO Y SUS
CAMBIOS POSTERIOR A TRATAMIENTO CON CPAP”

TESIS DE POSGRADO

*PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO*

*PRESENTA:
DR. HUMBERTO COTA GÓMEZ*

*TUTOR DE TESIS:
DR. RAFAEL ANTOLÍN ZÁRATE GARCÍA*



PEMEX

MÉXICO, D.F AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. RAFAEL ANTOLÍN ZÁRATE GARCÍA
JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CCC**

**DR. RAFAEL ANTOLÍN ZÁRATE GARCÍA
ASESOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme conocer un poco de su esencia y mostrarme su rostro más hermoso.

A mis padres por darme el regalo de la vida, transmitirme sus valores y brindarme su apoyo incondicional. A ustedes debo todo lo que soy.

A mis hermanas por ser mis nanas, maestras y amigas.

A mis sobrinos Valeria y Diego por alegrarme siempre, soportarme en mis ratos de mal humor y recordarme que la vida es más divertida cuando se ve a través de los ojos de un niño.

A las amistades que me han acompañado en mi andar por la vida ya sea por un tramo corto o largo del camino, todos me han aportado algo.

A mis maestros, desde el primero de mi infancia hasta los que ahora me siguen enseñando que siempre quedará mucho más por aprender.

Especial agradecimiento a mis maestros Dr. Rafael Zarate García, Dr. León Felipe García Lara, Dr. Mario Tamez Velarde, Dr. Roberto Sánchez Larios, Dr. José Luis Vargas Jiménez por trasmitirme sus conocimientos de otorrinolaringología. Les agradezco también los consejos e incluso los regaños. A ustedes prometo seguirme superando.

A las personas que me han apoyado y alegrado en mi paso por el H.C.S.A.E. Pemex: Dra. Martha Elba Palma, Dra. Martha Lilia Martínez, Dra. Graciela del Rayo Jiménez, Dra. Yolanda Aguilar, Dra. Laura Martínez, Dra. Ana María Graciela Saavedra, Raquel Calderón, Marilú Aguirre.

A mis compañeros residentes que desde el primer día de mi residencia han compartido sus conocimientos, experiencias y consejos. Erika, Claudia, Karla, Mariano, José Luis, Irene, Diego, Vannia, Miguelito, Jonathan, Roberto, Enrique, Adriana, Alan. Gracias por los momentos compartidos.

ÍNDICE

<i>Introducción.....</i>	<i>1</i>
<i>Justificación.....</i>	<i>5</i>
<i>Hipótesis.....</i>	<i>5</i>
<i>Objetivos.....</i>	<i>5</i>
<i>Materiales y Métodos.....</i>	<i>7</i>
<i>Resultados.....</i>	<i>8</i>
<i>Discusión y Conclusiones.....</i>	<i>12</i>
<i>Bibliografía.....</i>	<i>13</i>

“ALTERACIONES COGNITIVAS EN PACIENTES CON APNEA DEL SUEÑO Y SUS CAMBIOS POSTERIOR A TRATAMIENTO CON CPAP”

Definición del problema:

¿Es posible mejorar el desempeño en pruebas psicométricas de los pacientes que padecen Síndrome de Apnea/hipopnea del sueño con el uso de CPAP?

Introducción:

Los trastornos respiratorios del sueño se clasifican en la categoría de disomnias intrínsecas. El Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) es uno de los trastornos respiratorios del sueño caracterizado por ronquido intenso y habitual además de obstrucción repetitiva de la vía aérea superior resultando en intervalos prolongados de hipoxia y fragmentación del sueño. Como resultado los pacientes con SAHOS sufren de somnolencia diurna, enuresis, pobre desempeño en sus labores y disfunción eréctil. Las secuelas a largo plazo son severas e incluyen accidentes, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, arritmias cardiacas e infarto.

Estudios de cohorte han demostrado que el SAHOS es común: cerca de un 25% de hombres entre 20-60 años y un 9% de mujeres en el mismo rango de edad tienen un síndrome leve y un 4% de hombres y 2% de mujeres un síndrome moderado a severo. A pesar de su prevalencia se estima que cerca de un 85% de pacientes con SAHOS permanecen sin diagnóstico.¹

El término apnea, se refiere a un período de por lo menos 10 segundos durante los cuales el flujo de aire esta ausente por nariz o boca. Éstas pueden ser de origen obstructivo o central. Una hipopnea es un decremento en el flujo de aire de un 10 a 70% de lo basal por más de 10 segundos, asociado con desaturación de oxígeno de por lo menos 3%.

El Índice de Apnea-Hipopnea (AHI) es el número de apneas e hipopneas por hora de sueño basado en un mínimo de 2 horas de sueño. Muchos autores usan el índice de disturbio del sueño que es el AHI + el índice de despertares para correlacionar con la sintomatología del paciente.

Se considera apnea obstructiva del sueño cuando hay un AHI de 5 eventos/hora. Se clasifica en leve (5-15 eventos/h), moderada (15-30 eventos/h) y severa (>30 eventos/h).

El SAHOS se diagnostica cuando hay un AHI >15 y el paciente tiene sintomatología diurna y nocturna.

La patogénesis del SAHOS es multifactorial y se acepta ampliamente que se origina en un continuo de trastornos respiratorios del sueño que inicia con el ronquido y termina con el síndrome de hipoventilación-obesidad. Determinar qué ocasiona que una persona sea susceptible al continuo de trastornos es una de las metas del tratamiento.

El aire al moverse a través de la vía aérea superior encuentra resistencia en su tránsito hacia los pulmones, en la persona apneica esta resistencia aumenta. Esta nueva resistencia incrementa la carga sobre la musculatura respiratoria que se requiere para superar la resistencia de la vía aérea superior con mayores presiones negativas inspiratorias. Esta presión negativa estrecha la vía aérea superior de forma gradual hasta que se colapsa. La complianza de tejidos blandos, mucosa redundante de la vía aérea, tono del músculo dilatador faríngeo son factores con un papel importante en la obstrucción. Clínicamente se traduce en vibración progresiva y colapso de las estructuras blandas causando ronquido y obstrucción.

La nariz aparentemente tiene un papel menos crucial en la patogénesis del SAHOS, un colapso valvular puede incrementar la resistencia de la vía aérea superior, la desviación septal y otras causas de obstrucción nasal pueden tener un papel en los trastornos respiratorios del sueño, sin embargo, no es un papel importante en los pacientes promedio con SAHOS.

Existen pruebas subjetivas que permiten al paciente evaluar su tendencia a dormir, se incluyen la Escala de Epworth de Somnolencia (EES) y la Escala de Stanford de Somnolencia (ESS). En la escala de Epworth se pregunta al examinado las posibilidades de quedarse dormido durante ciertas circunstancias, en la escala de Stanford se pregunta al examinado que califique que tan somnoliento se encuentra en ese momento. La escala de Epworth tiene la ventaja de haber sido correlacionada con múltiples pruebas de latencia de sueño y con el Índice de Distrés Respiratorio.²

El estudio definitivo para evaluar el SAHOS es la polisomnografía (PSG) nocturna ya que permite monitorizar directamente la actividad cerebral del paciente, los patrones respiratorios y la actividad muscular durante el sueño. En la PSG se registra la duración del sueño y los eventos que ocurren durante el mismo (ronquido, hipopnea, apnea, movimientos de extremidades, etc.). Su utilidad clínica consiste en la habilidad de

diagnosticar y caracterizar la severidad del SAHOS, además la PSG es útil para diferenciar apneas obstructivas, apneas centrales y otras causas de somnolencia excesiva.

El tratamiento puede ser quirúrgico o no quirúrgico. Dentro del tratamiento quirúrgico se incluyen: Cirugía de fase 1: uvulopalatofaringoplastía (UPPP), avance de genioglosos, miotomía de hioides. Cirugía fase 2: para pacientes que no mejoraron con los procedimientos anteriores después de 6 meses, se incluyen: Osteotomía maxilar-mandibular, uvuloplastía asistida por láser, ablación con radiofrecuencia (paladar, base de lengua) traqueotomía (estándar de oro) e implantes de paladar.³

Dentro de las medidas no quirúrgicas el tratamiento más ampliamente utilizado para el SAHOS y que es la primera línea de tratamiento recomendado es el CPAP. El CPAP disminuye el ronquido y las apneas y mejora los síntomas de somnolencia diurna. El Colegio Americano de Especialistas en Tórax recomienda iniciar CPAP en pacientes con un AHI >30 y en pacientes con AHI > de 5-30 sintomáticos. Aunque el CPAP es 90 a 95% efectivo en eliminar el SAHOS, su eficacia depende del apego al tratamiento por parte del paciente, el uso promedio es de 4 a 5 horas por noche y un apego del 85% a 6 meses en las mejores circunstancias.⁴

SAHOS y Alteraciones Cognitivas.

Como consecuencia de la sintomatología propia del SAHOS, los pacientes con esta patología presentan un pobre desempeño en algunas de sus actividades diarias e incluso son más propensos a tener accidentes por cometer errores de omisión y comisión. Cerca de un 20% de los conductores reportan haberse quedado dormidos mientras manejaban por lo menos una vez en su vida, los pacientes con SAHOS tienen un riesgo incrementado. Los pacientes con un AHI >40 eventos/h tienen 3 veces más probabilidades de tener un accidente automovilístico que los controles y los pacientes con somnolencia diurna se comportan como los sujetos con nivel de alcohol en sangre de 0.1% en pruebas de tiempo de reacción.⁵

En diversos trabajos se ha estudiado el funcionamiento cognitivo en pacientes con SAHOS y en todos se encontró algún grado de alteración, lo más comúnmente reportado fueron déficits globales en el funcionamiento cognitivo, memoria, atención y concentración. El deterioro cognitivo en SAHOS parece ser exacerbado por los niveles de hipoxemia, el índice de Apnea/Hipopnea y los despertares⁶. Así mismo una proporción importante de pacientes con SAHOS muestran depresión clínica o alteraciones del ánimo como

irritabilidad, aletargamiento y cansancio, por consiguiente, mayores niveles de depresión, fatiga o menor motivación también pueden influenciar en el desempeño en pruebas neuropsicológicas.⁷

En diferentes estudios en los que se ha utilizado imagenología funcional de sistema nervioso por resonancia magnética y se ha visto en pacientes con SAHOS una menor activación en el giro postcentral, lóbulo parietal inferior, ínsula y putamen al realizar ciertas pruebas de memoria operativa en las que se requiere corrección o cambios en la actividad solicitada inicialmente comparado con controles sanos⁸. En otros estudios se ha encontrado que los patrones de activación neural varían de acuerdo a la severidad del síndrome, en pacientes con mayor severidad los patrones de activación neural incrementaron en el lóbulo parietal derecho pero disminuyeron en la vermis cerebelosa, esto sugiere que la severidad del SAHOS puede correlacionarse con pruebas de memoria operativa reflejando respuestas neurales compensatorias en enfermedad severa⁹.

Se han realizado estudios donde se compara el SAHOS con otras patologías que tengan componente respiratorio o del sueño (p. ej. EPOC, narcolepsia) encontrando mayor alteración cognitiva en pacientes con SAHOS. En los estudios realizados donde se examina el impacto del tratamiento (principalmente CPAP) en el funcionamiento cognitivo la mayoría ha reportado algún grado de mejora. Se ha demostrado que los pacientes con mayor adherencia al tratamiento tuvieron mejor desempeño en pruebas de memoria operativa mientras que los pacientes con menor adherencia tuvieron un pobre desempeño.¹⁰

Existen estudios en los que se han seleccionado pruebas neuropsicológicas breves que requieren poco equipo especial. Dentro de esas pruebas una de las más utilizadas ha sido la Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS) que consta de 11 subpruebas que permiten valorar diferentes aspectos como escala verbal y escala ejecutiva. En estudios realizados se ha observado que tras un mes de tratamiento con CPAP mejora el desempeño en estas pruebas reflejando una mejora en la memoria a corto plazo con mejor retención de la información.¹¹

En los pacientes en los que no se ha demostrado mejora posterior al tratamiento con CPAP se cree que se deba a daño neurológico permanente por hipoxemia.^{12, 13}

Justificación

Con el presente trabajo se propone una forma viable, económica, práctica y sencilla de evaluar objetivamente el grado de alteración en algunas de las funciones mentales superiores que pueden repercutir en el pobre desempeño en tareas de la vida diaria en pacientes con SAHOS y correlacionar el grado de severidad del SAHOS con el desempeño en las pruebas psicométricas con el propósito de instituir un tratamiento temprano buscando la mejoría en la sintomatología así como en el desempeño de las tareas de la vida diaria y a la vez mejorando su calidad de vida.

Hipótesis

El tratamiento del SAHOS con CPAP mejora el desempeño en pruebas psicométricas.

Hipótesis Alterna:

El grado de severidad del SAHOS afecta el desempeño en las pruebas psicométricas en una proporción inversa (a mayor severidad peor desempeño)

Objetivo General:

Determinar el desempeño en pruebas psicométricas de pacientes con SAHOS en relación al grado de severidad del mismo y los cambios presentados tras el tratamiento con CPAP.

Objetivos específicos:

Determinar el grado de alteración sobre el índice de **velocidad de procesamiento** del paciente con SAHOS en relación al grado de severidad del mismo y sus cambios posteriores a tratamiento con CPAP

Determinar el grado de alteración sobre el índice de **memoria operativa** del paciente con SAHOS en relación al grado de severidad del mismo y sus cambios posteriores a tratamiento con CPAP.

Definición de Universo

Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años, menores de 65 años con sospecha clínica de SAHOS.

Criterios de inclusión:

Pacientes masculinos y femeninos mayores de 18 años menores de 65 años con diagnóstico de SAHOS confirmado por polisomnografía y con la capacidad de resolver las pruebas psicométricas que acepten participar en este estudio previo consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes con enfermedades que afecten las funciones mentales superiores.

Pacientes bajo medicación cuyos efectos colaterales o adversos conocidos afecten las funciones mentales superiores.

Pacientes bajo medicación cuyos efectos colaterales o adversos conocidos repercutan en la cantidad y calidad del sueño.

Pacientes que no acepten participar en este estudio.

Criterios de Eliminación

Pacientes que revoquen su consentimiento informado.

Pacientes que no acudan a valoraciones posteriores de control.

Pacientes que no tengan adecuado apego al tratamiento con CPAP

Pacientes que fallezcan durante el desarrollo de este proyecto.

Método de selección de la muestra

Pacientes derechohabientes de PEMEX referidos de otras especialidades o de otras unidades médicas por sospecha de SAHOS que cumplan criterios de inclusión y que no cuenten con criterios de exclusión.

Definición de Variables

Variables Independientes

- Edad: Se medirá en años de forma discreta
- Sexo: Se designará como masculino o femenino de acuerdo al fenotipo (cualitativa nominal).
- Índice de Apneas: Número de eventos por hora (variable cuantitativa discreta)
- Desaturación de oxígeno: Medida de forma continua como un porcentaje.
- Tiempo de duración de apneas: Medida en minutos de forma continua

- Tratamiento con CPAP y apego al tratamiento: Medido como horas de uso por noche y días totales de uso.

Variables Dependientes

Desempeño en pruebas psicométricas

- Índice de memoria operativa: Medida como el número de operaciones realizadas en 5 minutos de forma cuantitativa discreta.
- Velocidad de procesamiento: Medida como el número de operaciones realizadas por minuto de forma cuantitativa continua.
- Puntuación en pruebas de atención y percepción: Medidas como número de aciertos.

Material y Métodos

Se valoraron en la consulta externa los pacientes que acudieron por sospecha clínica de SAHOS, se les aplicó el cuestionario de Escala de Epworth, en pacientes con una puntuación mayor a 8 se les realizó polisomnografía y a los pacientes en que se confirmó el diagnóstico de SAHOS y candidatos a tratamiento con CPAP se les invitó a participar en el presente estudio explicándoseles claramente en que consistían las pruebas y tras aceptar se firmó un consentimiento informado.

Como parte del protocolo de estudio se realizó historia clínica completa, exploración otorrinolaringológica completa con especial atención en factores que contribuyeran a su patología, así como escalas de somnolencia de Epworth y Stanford. Posteriormente un examinador aplicó 5 subpruebas de WAIS III que consistieron en: Aritmética, Búsqueda de Símbolos, Dígitos y Símbolos Claves, Retención de Dígitos en orden Directo e Inverso, Sucesión de Letras y Números. Se dieron 2 citas subsecuentes a cada paciente después de la valoración inicial, la primera al mes para verificar apego al tratamiento y la segunda a 2 meses para realizar nuevamente las pruebas psicométricas ya que es el tiempo necesario para minimizar el efecto de aprendizaje por las pruebas previas.

Se calificaron las pruebas y las puntuaciones brutas se utilizaron para obtener índices de Memoria operativa y Velocidad de Procesamiento.

Para el análisis de resultados se organizaron los datos en tablas conteniendo edad y sexo del paciente, índice de apneas, grado de severidad, puntuación de Escala de Epworth, Puntuación en Escala de Stanford, Índice de Memoria Operativa pre y post tratamiento, Índice de Velocidad de Procesamiento pre y post tratamiento. Se analizaron los datos

usando el programa estadístico SPSS correlacionando puntuación en escalas de somnolencia con los índices de Memoria Operativa y Velocidad de Procesamiento, Índice de Apneas con índices de Memoria Operativa y Velocidad de procesamiento, así como Índices de Memoria Operativa y Velocidad de Procesamiento pre-tratamiento y post-tratamiento.

Resultados

Se obtuvo la participación de 15 pacientes, 9 del sexo masculino y 6 femenino en un rango de edad de 21 a 62 años. En referencia a la severidad del SAHOS 4 fueron diagnosticados como leve, 7 como moderada y 4 como severa. Todos presentaron buen apego al tratamiento (uso de por lo menos 5 horas durante la noche y por lo menos 5 días a la semana).

Los datos obtenidos se resumen en la siguiente tabla.

	Edad	Sexo	Índice de Apneas	Epworth		Stanford		Velocidad de Procesamiento		Memoria Operativa	
				Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	21	F	12	8	3	2	1	135	140	108	110
2	34	M	12	11	2	2	1	135	141	104	106
3	39	F	13	9	4	3	1	126	135	102	108
4	43	M	15	14	4	4	2	124	136	104	108
5	46	M	17	13	3	3	1	124	135	103	110
6	53	F	18	14	4	3	2	114	128	104	108
7	47	F	18	14	4	4	2	114	126	106	108
8	29	M	19	16	5	4	2	115	126	101	109
9	37	M	21	17	5	4	2	111	124	102	110
10	41	M	25	17	4	5	2	112	124	102	108
11	56	F	29	18	5	5	2	108	122	104	102
12	57	M	31	19	7	6	3	104	124	100	102
13	48	M	32	20	8	6	2	101	119	100	104
14	62	F	34	21	9	6	3	93	121	91	102
15	53	M	41	23	11	7	3	91	111	98	100

Todos refirieron mejoría en la sintomatología de somnolencia diurna como se refleja en las puntuaciones de escalas de Somnolencia (Fig. 1, Fig. 2).

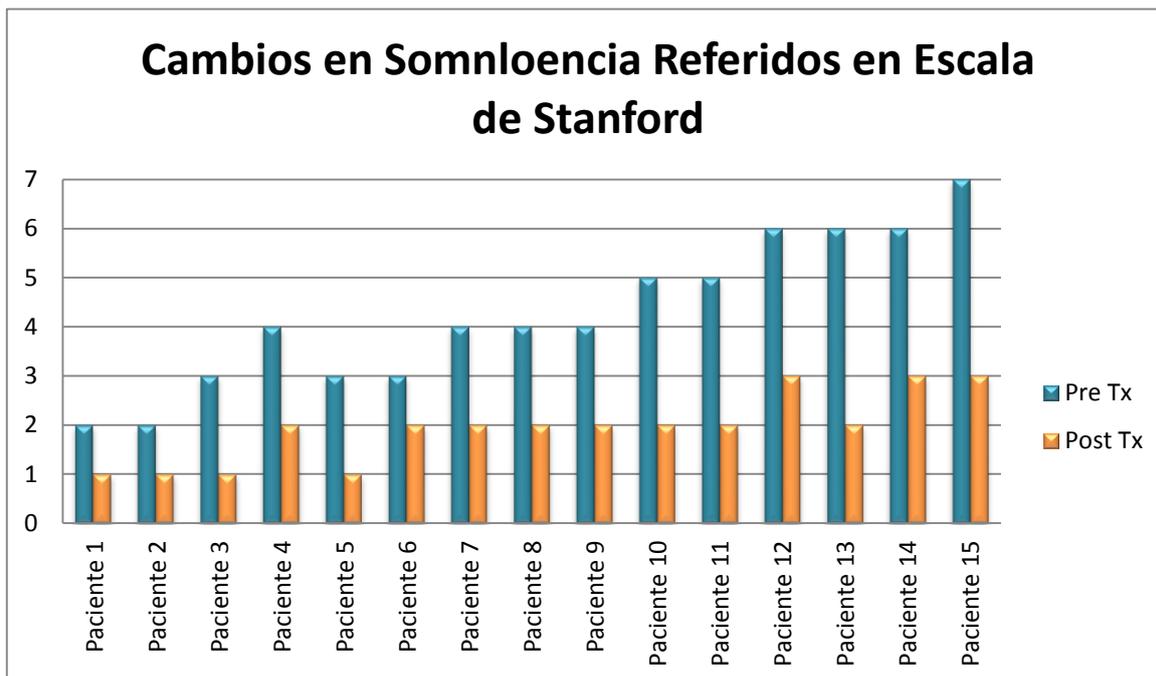


Fig. 1 Gráfica comparativa de la puntuación en Escala de Stanford Pre y Post tratamiento.

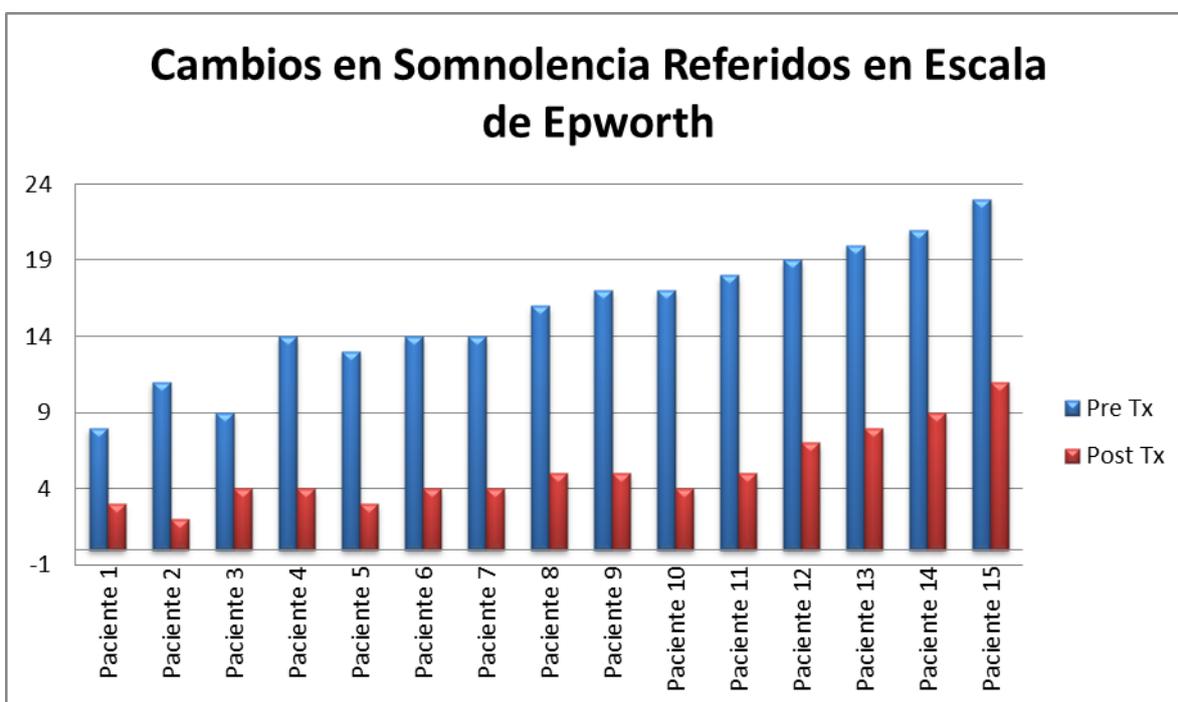


Fig. 2 Gráfica comparativa de la puntuación en Escala de Epworth Pre y Post tratamiento.

En lo referente al desempeño en las pruebas psicométricas se observó que los índices de velocidad de procesamiento variaban en relación inversa a los Índices de Apnea, a mayor severidad menor índice de velocidad de procesamiento. Al agrupar los pacientes de acuerdo a SAHOS leve, moderado y severo se observó que eran más bajos los índices de velocidad de procesamiento en los pacientes con SAHOS severo, sin embargo no hubo grandes diferencias entre los pacientes con SAHOS leve y moderado (Fig. 3).

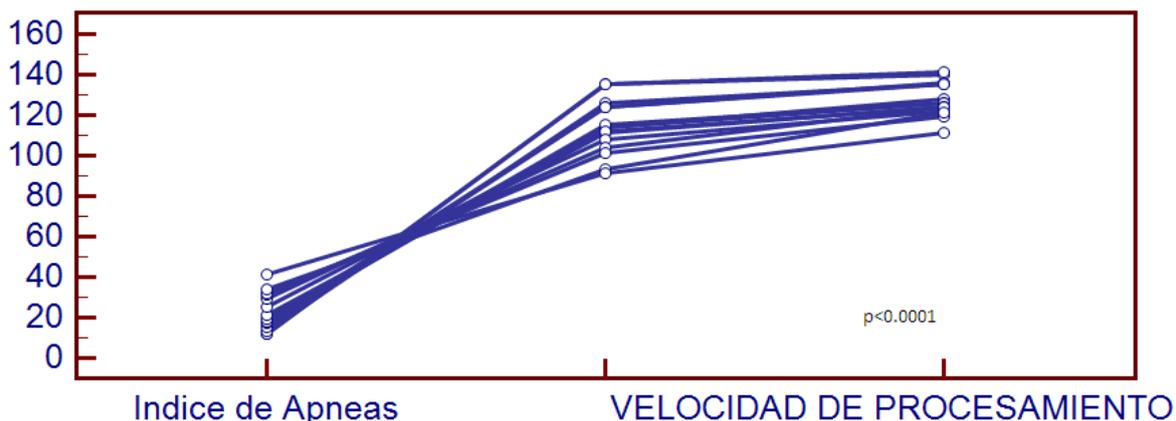


Fig. 3: Correlación entre el Índice de Apneas y Velocidad de Procesamiento

Del mismo modo hubo una relación inversa entre el Índice de Memoria operativa en relación a la severidad (Fig. 4).

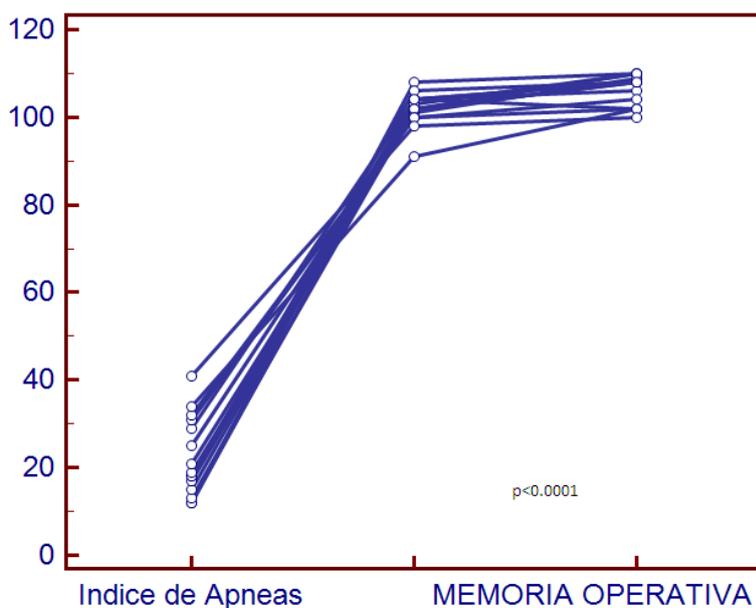


Fig. 4: Correlación entre el Índice de Apneas y Memoria Operativa

En la evaluación post tratamiento se observó una mejoría en el Índice de Velocidad de Procesamiento en los pacientes con SAHOS moderado y en mayor grado los pacientes con SAHOS severo, no hubo diferencia significativa en los pacientes con SAHOS leve (Fig. 5). Así mismo se observó una leve mejoría en el Índice de Memoria operativa en los 3 grupos (Fig. 6).

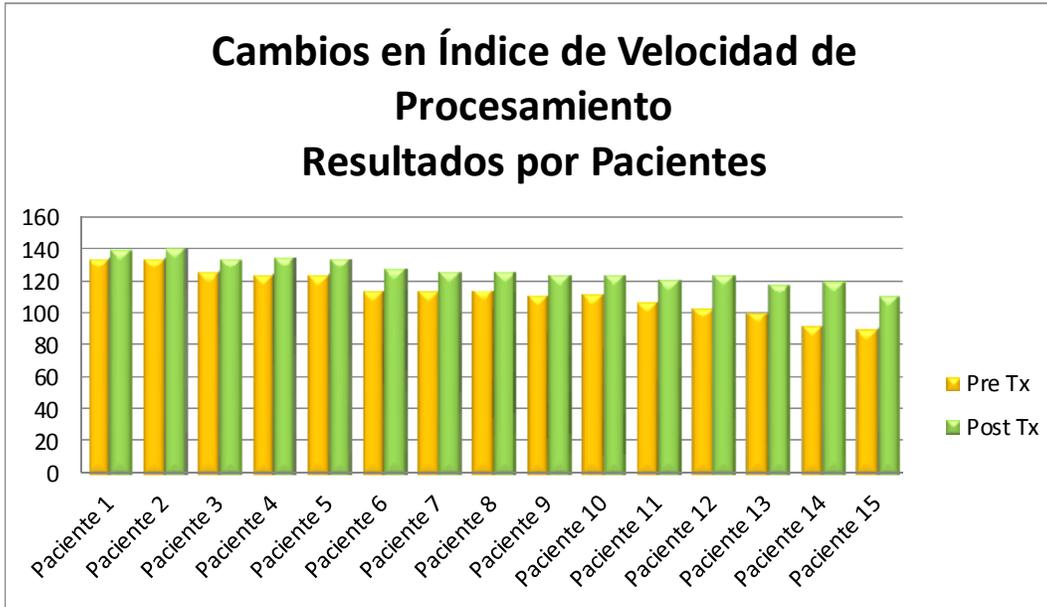


Fig. 5 Gráfica comparativa de los Índices de Velocidad de Procesamiento Pre y Post tratamiento

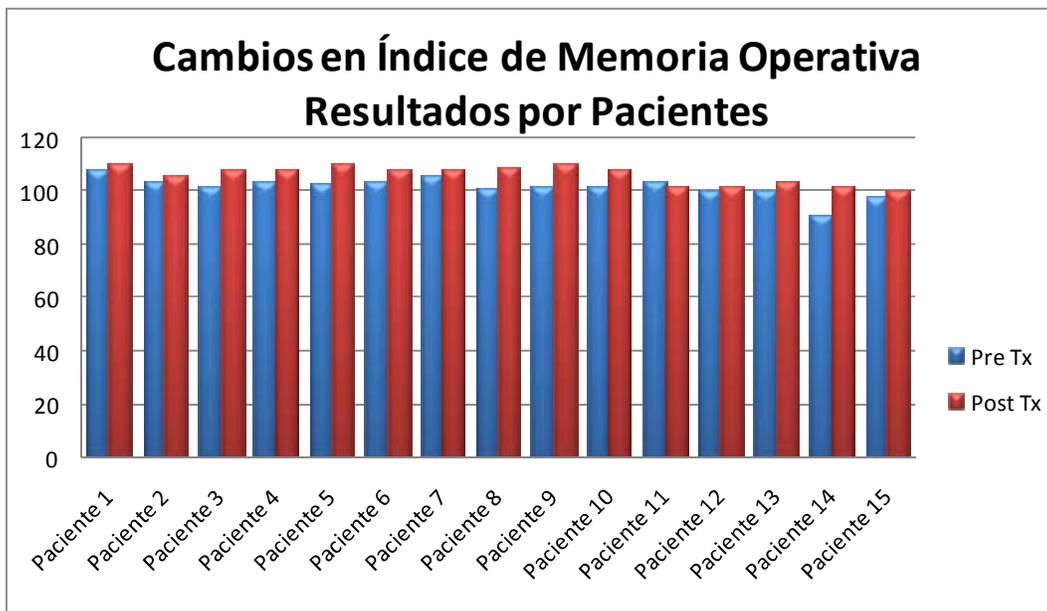


Fig. 6 Gráfica comparativa de los Índices de Memoria Operativa Pre y Post tratamiento

Discusión y Conclusiones

Existen diferentes estudios que demuestran que como parte de la sintomatología presentada en el Síndrome de Apnea/Hipopnea Obstructiva del Sueño hay trastornos neuropsicológicos que alteran las funciones cognitivas, sin embargo, no se ha podido demostrar de forma concluyente que existe una mejoría tras el tratamiento con CPAP, en parte debido a los instrumentos de medición y por otro lado no ha sido posible diseñar adecuadamente un estudio comparado con placebo. A pesar de ello la mayoría de los estudios realizados demuestran cierto grado de mejoría tanto en pruebas de ejecución, memoria operativa así como estabilización en el estado de ánimo. A diferencia de otros estudios en los que se han utilizado puntuaciones de pruebas aisladas, en el presente estudio se utilizaron 5 pruebas para obtener los índices de velocidad de procesamiento y memoria operativa que pudieran reflejar de forma más objetiva el funcionamiento del paciente ante problemas de la vida cotidiana. Observamos que los pacientes con SAHOS severo son los que tienen mayor deterioro en las áreas cognitivas estudiadas y aunque todos los pacientes mostraron cierto grado de mejoría tras el uso de CPAP fue en los pacientes con SAHOS severo donde se observó mayor mejoría. En relación a memoria operativa no hubo diferencias significativas en relación a la severidad y los cambios tras el uso de CPAP fueron leves. Aún es necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes e incorporando variedad de pruebas para determinar cuál es la más adecuada para valorar si existe o no una mejoría objetiva en las funciones cognitivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young T et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230. (Cohort study of middle-aged adults determining prevalence, risk factors, and symptoms of sleep-disordered breathing)
2. Chervin RD, Pickett R, Guilleminault C. Comparison of Epworth Sleepiness Scale and Multiple Sleep Latency Test results. *Sleep Research* 1995; 24:466.
3. Sher AE et al. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1996;19:156. (Comprehensive review of Phase I and Phase II surgeries, alternative surgeries, and outcomes.)
4. Loube DI et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest.* 1999;115:863
5. Findley L, Unverzagt M, Guchu R, et al. Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest* 1995;108:619-24.
6. Findley, Powers, Wilhoit et al. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *L J, Chest* 1986;90:686-690
7. Kumar, Macey et al. Neural Alterations and Depressive Symptoms in Obstructive Sleep Apnea Patients Cross,
8. Ayalona, Ancoli-Israel, Drummond, Altered brain activation during response inhibition in obstructive sleep apnea, *J Sleep Res.* 2009 June ; 18(2): 204–208.
9. Archbold, Borghesani, Mahurin, et al. Neural Activation Patterns During Working Memory Tasks and OSA Disease Severity: Preliminary Findings, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol.5, No. 1, 2009

10. Neuropsychological Effects of 2-Week Continuous Positive Airway Pressure Treatment and Supplemental Oxygen in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Placebo-Controlled Study, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 3, No. 4, 2007

11. Sánchez, Bermúdez, Buela, Evaluación de la Memoria a Corto Plazo en Pacientes con Apnea del Sueño Antes Después del Tratamiento con CPAP. *Salud Mental* Vol. 26 No 6 dic 2003

12. Felver-Gant, Bruce, Zimmerman, et al. Working Memory in Obstructive Sleep Apnea: Construct Validity and Treatment Effects, *JCSM Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 3, No. 6, 2007

13. Bardwell, Ancoli-Israel, Berry C, et al. Neuropsychological Effects Of One-Week Continuous Positive Airway Pressure Treatment In Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Placebo-Controlled Study *Psychosomatic Medicine* 63:579–584 (2001)