



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**PATRÓN DE LA ACTIVIDAD
ELÉCTRICA CEREBRAL EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Licenciada en Psicología

PRESENTA

Tabatha Daniela Corona Osorio

Director(a) de Tesis

Dra. Zeidy V. Muñoz Torres

Revisor(a) de Tesis:

Dra. Matilde Valencia Flores

Sinodales:

Dr. Fructuoso Ayala Guerrero

Dra. Irma Yolanda del Río Portilla

Dr. Wady Alexander Ríos Herrera



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

“Maybe the human brain is an object beyond the reach of metaphor, for the simple reason that it is the only object capable of creating metaphors to describe itself. There really is nothing else like it. The human brain creates the human mind, and then the human mind tries to underhand the human brain, however long it takes and whatever the cost”.

– Luke Dittrich, Patient H.M.: A Story of Memory, Madness, and Family Secrets

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Dra. Zeidy por todo tu apoyo, tiempo, paciencia y guía durante este proceso. Gracias por enseñarme y contagiarme tu pasión y dedicación por la ciencia. Por aceptarme en el laboratorio hace 3 años ya, sin duda, me llevo experiencias y aprendizajes increíbles. Gracias por ser un excelente ejemplo a seguir. Finalmente, agradezco cada taza de café, neuro-charlas y tardes en el C3 que compartimos.

Gracias a todos mis compañeros de laboratorio, con quienes, a pesar del poco tiempo compartido, disfruté de su compañía y sabiduría. Su esfuerzo también se ve reflejado en este trabajo. De manera especial, agradezco a Sam (en realidad un gracias no alcanza para expresar toda mi gratitud por lo que has hecho por mí) gracia por coincidir conmigo, te quiero.

A mis amigas y amigos, quienes hicieron mi estancia en la facultad uno de los mejores momentos de mi vida. Muchas gracias por su amor y apoyo incondicional. Así mismo, agradezco a todas las personas, profesores y compañeros que de alguna manera me inspiraron y motivaron a lo largo de este camino.

A mis padres, sin su apoyo y esfuerzo esto no sería posible. A mis hermanas, especialmente a Naomi, por ser mi mayor motor desde hace 20 años. Gracias por depositar toda tu confianza en mí, por recordarme que soy capaz de cumplir mis sueños y sobre todo por acompañarme en cada momento, deseo siempre estar de la misma forma para ti. Este logro es de las dos. Te amo.

A mi revisora de tesis: la Dra. Matilde Valencia, y sinodales: la Dra. Irma Yolanda del Río, el Dr. Wady Ríos por sus valiosas aportaciones a mi trabajo y conocimiento, así como su tiempo. Al Dr. Fructuoso por haberme brindado

la oportunidad de adentrarme en el fascinante mundo del sueño por primera vez, mi admiración siempre.

Finalmente, a la UNAM y a la Facultad de Psicología por brindarme todas las herramientas necesarias para mi formación académica. Este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo PAPIIT y CONACYT. Este trabajo se desarrolló con los financiamientos de DGAPA-UNAM PAPIIT: IA208018 y CONACYT: 263377.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	8
RESUMEN.....	7
I.INTRODUCCIÓN.....	10
II. EL SUEÑO	12
2.1 Sueño	12
2.2 Fases de sueño y ritmos cerebrales	13
2.3 Hipótesis de las funciones del sueño.....	15
2.4 Trastornos del sueño	16
2.5 Trastornos respiratorios asociados a sueño.....	17
III. APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO.....	19
3.1 Definición de Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS).....	19
3.2 Epidemiología.....	20
3.3 Clasificación	22
3.4 Alteraciones	20
3.5 Diagnóstico	24
3.6 Tratamiento.....	25
IV. DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES.....	27
4.1 Diferencias en la arquitectura de sueño	27
4.2 Diferencias en la presentación de los síntomas.....	28
4.3 Influencia hormonal.....	29
4.4 Diferencias anatómicas y fisiológicas.....	29
V. ELECTROENCEFALOGRAMA	32
5.1 Bases neurofisiológicas y aspectos técnicos	32
5.2 Actividad relacionada con los ritmos cerebrales.....	30
5.3 Sincronización Neuronal.....	35
5.4 EEGQ y apnea obstructiva de sueño.....	36

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
6.1 Planteamiento del problema.....	41
6.2 Objetivos Generales	42
6.3 Objetivos Específicos.....	42
6.4 Hipótesis	42
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	42
7.1 Participantes	42
7.2 Polisomnografía	40
7.3 Análisis de EEG.....	41
7.4 Medida de sincronización de fase	44
7.5 Análisis estadísticos.....	46
VIII. RESULTADOS	47
8.1 Variables respiratorias y PSG	48
8.2 SAOS Severo en comparación con SAOS moderado	48
8.3 Apnea obstructiva severa: hombres versus mujeres.....	54
8.4 Apnea obstructiva moderada: hombres versus mujeres.....	60
IX. DISCUSIÓN.....	68
9.1 SAOS moderado en comparación con SAOS severo.....	68
9.2 Comparación de mujeres vs. hombres	70
X. CONCLUSIÓN.....	76
XI. REFERENCIAS	78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la apnea del sueño.

Tabla 2. Bandas de EEG

Tabla 3. Resumen de artículos sobre métodos cuantitativos y SAOS.

Tabla 4. Información clínica, polisomnográfica y respiratoria de los pacientes con SAOS.

Tabla 5. Diferencias significativas entre SAOS moderado y SAOS severo en las diferentes bandas de frecuencia y estados cerebrales (vigilia y etapas de sueño) para todo el grupo.

Tabla 6. Diferencias significativas de mujeres y hombres por separado entre SAOS severo y moderado en las diferentes bandas de frecuencia y estados cerebrales.

Tabla 7. Diferencias significativas entre las etapas de sueño y vigilia entre SAOS moderado y SAOS severo independientemente en las diferentes bandas de frecuencia.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del sueño y su duración.

Figura 2. Terapia con CPAP: generador de flujo, manguera y mascarilla facial.

Figura 3. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS en estado de vigilia.

Figura 4. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS en sueño MOR.

Figura 5. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS durante la fase 2 de sueño.

Figura 6. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS durante la fase 3 de sueño.

Figuras 7. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa en estado de vigilia.

Figura 8. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante sueño MOR.

Figura 9. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante fase 2 de sueño.

Figura 10. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante fase 3 de sueño.

Figura 11a y 11b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres en estado de vigilia.

Figura 12a y 12b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres durante sueño MOR.

Figura 13. Comparación entre hombres y mujeres de SAOS severo durante la fase 2 de sueño.

Figura 14a 14b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres durante la fase 3 de sueño.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAMS: Academia Americana de Medicina del Sueño.

CPAP: Presión positiva continua de la vía aérea, del inglés: *Continuous Positive Airway Pressure*.

EEG: Electroencefalograma.

ESS: Escala de somnolencia de Epworth.

IAH: Índice de apnea/hipoapnea

IAR: Número de apneas, hipopneas y microdespertares por hora de sueño.

IMC: Índice de masa corporal.

SF: Sincronía de fase.

LORETA: Tomografía electromagnética de baja resolución.

Sueño MOR: Sueño de movimientos oculares rápidos.

N1: Fase 1 de sueño.

N2: Fase 2 de sueño.

N3: Fase 3 de sueño.

NMOR o NoMOR: Sueño sin movimientos oculares rápidos.

PSG: Polisomnografía.

EEGQ: Análisis cuantitativo del EEG, del inglés: *Quantitative electroencephalography*.

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño.

RESUMEN

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una de las alteraciones de sueño más prevalentes, caracterizada por episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño, hipoxia y fragmentación del sueño. La literatura reporta un predominio de padecimiento mayor en hombres en comparación con mujeres. Los mecanismos exactos por los que existe dicha diferencia nos son del todo claros, se han reportado diferencias en los patrones de sueño y en la estructura cerebral de hombres y mujeres con SAOS, sin embargo, falta evidencia que complemente el panorama que hasta ahora se tiene del funcionamiento cerebral en dichos pacientes.

Se realizaron estudios polisomnográficos a 28 pacientes con SAOS (14 mujeres y 14 hombres), separado en grupos de 7 mujeres y 7 hombres, quienes 14 presentaban SAOS moderado y 14, severo. Se realizó un análisis cuantitativo de la sincronía topográfica de la actividad eléctrica cerebral de cada fase de sueño y durante la vigilia y se comparó entre hombres y mujeres y entre los dos niveles de severidad del SAOS. Los resultados muestran una diferencia en cuanto a la sincronía topográfica de fase entre los pacientes de SAOS en acuerdo a la gravedad del síndrome. Se observó una mayor sincronía en regiones fronto-centrales en el grupo de SAOS moderado, una mayor sincronía en regiones fronto-occipitales y centro-occipitales en pacientes con SAOS severo. Comparando hombres y mujeres con apnea severa, se encontró mayor sincronía para ambos sexos con mayor severidad, sin embargo, comparando hombres y mujeres con apnea moderada vs. severa, se observó mayor sincronía en hombres con SAOS severo, en todas las fases de sueño y en vigilia.

Estos resultados aportan a la comprensión de la naturaleza de la enfermedad; hallazgos que podrían ser usados en un futuro como indicadores de recuperación y pronóstico de la enfermedad.

Palabras clave: Apnea de Sueño; EEG; Sincronía de fase; Diferencias sexuales.

I.INTRODUCCIÓN

El síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS) es un trastorno crónico respiratorio, definido como la presencia de episodios repetitivos de obstrucciones totales (apneas) y/o parciales (hipopneas) de la vía aérea (fosas nasales, boca, faringe y laringe) durante el sueño, seguidos frecuentemente de la disminución de la saturación de oxígeno en sangre y alertamientos o microdespertares (AASM 2014). Cada obstrucción ocasiona un episodio de hipoxia, provocando una caída en la presión arterial de oxígeno en sangre y una disminución en la saturación de la hemoglobina –un elemento que se encuentra en el torrente sanguíneo, el cual se une al oxígeno y lo transporta hacia los tejidos del cuerpo–, lo que conduce a un cuadro de hipoxia intermitente recurrente crónica (Quintero et al., 2016).

El SAOS es un problema de salud pública no sólo por su elevada prevalencia, sino también por los diversos daños a la salud que ocasiona (Carrillo-Alduenda, 2010). Se ha asociado a varios factores de riesgo, entre ellos están: somnolencia excesiva diurna, fatiga, obesidad, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular cerebral (Lavie et al., 1984; Palomäki et al., 1992), lo que puede afectar significativamente las actividades cotidianas y con ello la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el SAOS tiene un predominio masculino, con una proporción de hombre mujer de 4.9:1 en la población general (Quintana-Gallego et al., 2004). Se han propuesto diferentes hipótesis sobre la diferencia entre géneros y la prevalencia del SAOS, por ejemplo, diferencias en la anatomía de la vía aérea superior, variaciones en la distribución de la grasa corporal, el control de la respiración, la influencia

hormonal, y la diferencia en el reporte de síntomas (Young et al, 1996). Sin embargo, los hallazgos dependen de la gravedad del síndrome y no son iguales en todas las etapas del sueño (O'Connor et al., 2000).

Por otra parte, se sabe que las diferencias de sexo en la organización del cerebro influyen en la regulación de los procesos fisiológicos básicos, como la actividad eléctrica cerebral y el sueño (Corsi, 2006). Por lo tanto, se espera que las patologías, en específico, los trastornos del sueño tengan características propias del género y que estas puedan ser identificadas mediante el análisis de la actividad eléctrica.

Durante el sueño de ondas lentas se ha reportado una reducción en la potencia localizada en la región parietal en todas las bandas de frecuencia (1-30 Hz) (Jones et al., 2014). Mientras que, en vigilia, el enlentecimiento abarca todas las regiones cerebrales, sugiriendo un menor nivel de alerta o una disfunción cerebral generalizada (Morrison et al. 1998; Xiromeritis et al., 2011) y las frecuencias de alfa y beta se correlacionaron positivamente con el índice de hipoxemia nocturna (Grenèche et al., 2008).

Los cambios en la sincronización de actividad EEG en estos pacientes, han sido pobremente estudiado. La sincronía interhemisférica, registrando sólo a nivel central (C3-C4), se observó alterada en pacientes con SAOS en comparación con pacientes con trastorno periódico de las extremidades (Abeyratne et al., 2010) y específicamente en los periodos en los que hay una oclusión de la vía respiratoria (Rial et al., 2013). Faltan estudios dirigidos a explorar la sincronía de la actividad eléctrica cerebral en pacientes con SAOS para conocer los mapas de asociación-disociación funcional de regiones amplias del cerebro y su relación tanto con las diferentes etapas de sueño como con la vigilia.

II. EL SUEÑO

“If sleep does not serve an absolutely vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process has ever made”.

Allan Rechtschaffen, 1978

2.1 Sueño

El sueño es un estado fisiológico, activo y rítmico; es un proceso reversible, hay una disminución de la conciencia y reactividad a los estímulos externos; alternándose con otro que es la vigilia; que se caracteriza por una interacción con el ambiente. Este tiene una estructura y características propias, que han permitido identificar los patrones normales y anormales del sueño (Carrillo-Mora et al., 2018).

El estudio científico y objetivo del sueño se ha visto facilitado a través de la medida de las ondas cerebrales (fluctuaciones del potencial eléctrico de membrana de poblaciones neuronales)) detectadas en diferentes partes del cuero cabelludo por electrodos conectados a un electroencefalograma o EEG (Ramos-Argüelles et al., 2009). Además, se incluye el registro de otras variables fisiológicas como la respiración, la frecuencia cardíaca, la actividad muscular, entre otras.

Durante la vigilia, el EEG de una persona normal muestra tres ritmos básicos: alfa, beta y gamma. El ritmo alfa está formado por ondas regulares de frecuencia media, de 8 a 12 Hz. Este ritmo ocurre en el cerebro cuando la persona está descansando tranquilamente, sin estar activada y sin dedicarse a una actividad mental ardua (como resolver un problema). Aunque en ocasiones pueden registrarse ondas alfa cuando una persona tiene los ojos

abiertos, son mucho más frecuentes cuando los tiene cerrados. Otro tipo de patrón del EEG en vigilia es, el ritmo beta, consiste en ondas irregulares de 13 a 30 Hz, en su mayoría de baja amplitud. El ritmo beta es asincrónico y ocurre cuando la persona está alerta y atenta a lo que sucede en el entorno o en un estado de concentración (Carlson, 2014). El otro ritmo cerebral observado en vigilia es el gamma, fue el último en ser descrito, se caracteriza por una frecuencia mayor de 30 Hz sin tener un límite superior bien definido, está asociado a el procesamiento de información, al estado de alerta y atención.

2.2 Fases de sueño y ritmos cerebrales

El sueño se compone de dos estados definidos, el sueño de movimientos oculares rápidos, MOR y el sueño sin movimientos oculares no rápidos NoMOR o NMOR y se divide en las siguientes etapas:

Fase 1 o N1: esta fase corresponde con la somnolencia o el inicio del sueño ligero, en ella es muy fácil despertarse, la actividad muscular disminuye paulatinamente y pueden observarse algunas breves sacudidas musculares súbitas que a veces coinciden con una sensación de caída (mioclonías hípnicas) (Carrillo-Mora, et al., 2013) por otra parte, la aparición de cierta cantidad de actividad theta (3-7 Hz). Esta fase es se considera una transición entre el sueño y la vigilia. Además, se caracteriza por presentar ondas agudas del vertex.

Durante **la fase 2 o N2**, se observa ritmo theta predominante en la región central y se acompaña de complejos k; ondas agudas con un componente negativo seguido de un componente positivo que duran hasta 0.5 segundos, y husos de sueño; periodos de actividad rápida con duración de 1 a 2 segundos y con frecuencias en el rango de la banda sigma (12 a 14 Hz).

La fase 3 o N3, tanto la frecuencia cardíaca como la respiración se ralentizan a sus niveles más bajos durante el sueño. Se caracteriza por una generalización de las ondas delta (0.1 a 3 Hz).

El **sueño de movimientos oculares rápidos (MOR)** es un periodo de intensa actividad fisiológica: los ojos se mueven rápidamente, la frecuencia cardíaca muestra aceleraciones y desaceleraciones repentinas, la respiración se vuelve irregular y el cerebro aumenta su actividad.

Estas etapas de sueño se presentan en todos los seres humanos y se expresan de forma distinta a lo largo de la vida. Se sabe que un adulto joven pasa aproximadamente entre 70-100 min en el sueño no MOR para después entrar al sueño MOR, el cual puede durar entre 5-30 min. Ambos tipos de sueño constituyen un ciclo que se repite aproximadamente cada hora y media durante toda la noche de sueño (Figura 1). Por lo tanto, a lo largo de la noche pueden presentarse normalmente entre 4 y 6 ciclos de sueño (Carrillo-Mora, et al., 2013).

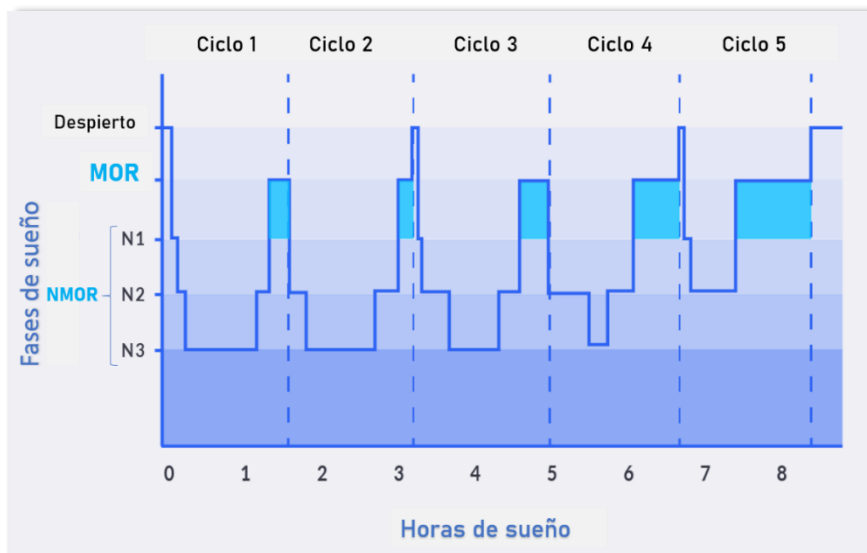


Figura 1. Fases del sueño y su duración. Modificado de: <https://www.myworkouts.io/>. Hipnograma de una noche de sueño en un adulto sano, se observa que, una vez iniciado el sueño, éste progresa más o menos rápidamente desde la fase 1 hasta la 3, la cual persiste un tiempo variable, para luego producirse el fenómeno inverso. Mientras que las transiciones hasta la fase 4 son graduales, el paso de una etapa profunda a una más superficial se produce de una manera abrupta, para llegar a la fase 1 que va seguido de una fase sueño MOR. En general, tras 60-90 minutos del inicio del sueño aparece la primera fase MOR, que puede durar unos 10 minutos. Terminado este primer período REM del sueño nocturno nuevamente existen cambios paulatinos hacia la fase 3. De forma cíclica estos cambios se repiten durante la noche.

2.3 Hipótesis de las funciones del sueño

Se ha discutido mucho acerca de la función del sueño, antes se consideraba que las horas de sueño, eran horas perdidas e improductivas; sin embargo, actualmente conocemos que el sueño cumple variadas funciones de acuerdo a la edad y al individuo (Lira y Custodio, 2018).

Entre las hipótesis y teorías acerca de las funciones del sueño que se han planteado, las principales son las siguientes: 1. restablecimiento o conservación de la energía (Benington et al., 1994); 2. eliminación de radicales libres acumulados durante el día (Reimund, 1994); 3. regulación térmica (Parmeggiani, 1988); 4. regulación metabólica y endocrina (Spiegel, 1999); 5. homeóstasis sináptica (Tononi y Cirelli, 2003); 6. activación inmunológica (Bollinger et al., 2010); 7. almacenamiento y consolidación de la memoria (Siegel, 2001.); 8. función de mantenimiento cortical y reorganización de circuitos neuronales (Krueger et al., 1995); 9. homeóstasis de los ritmos biológicos (Arankowsky, 1997; Drucker, 1995).

La función biológica del sueño sigue siendo un tema de discusión, sin embargo, muchas de las teorías comparten en conjunto la propuesta de que el sueño juega un papel trascendental para el desarrollo de un individuo (García-García, 2009). Un enfoque para investigar la función del sueño es ver qué cambios fisiológicos y de comportamiento resultan de su falta. Hace más de una década se descubrió que la privación total del sueño en ratas conduce a la muerte (Siegel, 2003). Por otra parte, los trastornos de sueño también han sido cruciales para una mejor comprensión de las funciones del sueño.

2.4 Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño constituyen un grupo numeroso y heterogéneo de procesos. Muchas enfermedades cursan con algún trastorno del sueño como uno más de sus síntomas. De hecho, es difícil encontrar alguna enfermedad que no altere en nada el sueño nocturno o la tendencia a dormir durante el día. Sin embargo, existe evidencia clínica y experimental que apoya la clasificación de trastornos de sueño como enfermedades propias y no sólo como síntomas de otra patología secundaria. (Gállego Pérez-Larraya et al., 2007).

De acuerdo a la última clasificación Internacional de los Trastornos del Dormir (ICSD-3) se agrupan en las siguientes siete categorías:

1. Insomnio
2. Trastornos respiratorios
3. Trastornos de hipersomnolencia central
4. Alteraciones del ritmo circadiano

5. Parasomnias
6. Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
7. Otros trastornos del sueño

De acuerdo con los objetivos de la investigación, solo se describirán las apneas respiratorias asociadas al sueño.

2.5 Trastornos respiratorios asociados a sueño

Los trastornos respiratorios durante el sueño son un problema de salud pública que afecta directamente la calidad del sueño y produce efectos en sistemas como; el respiratorio y cardiovascular, así mismo aumenta la somnolencia diurna. En este grupo se incluyen aquellos trastornos del sueño que se caracterizan por una alteración de la respiración durante el sueño. El síndrome de apnea central del sueño, en el que el movimiento respiratorio está disminuido o ausente de una manera intermitente o cíclica. En el síndrome de apnea obstructiva del sueño, por sus siglas SAOS, se produce una obstrucción al flujo del aire en la vía aérea, de manera que, en presencia de movimientos respiratorios, a menudo enérgicos para intentar superar la obstrucción, hay una inadecuada ventilación (Gállego Pérez-Larraya et al., 2007).

El SAOS es cada vez más conocido por la comunidad médica, constituye un factor de riesgo para otras patologías con alta prevalencia en la población general, como son las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares (Escobar-Córdoba y Liendo, 2012).

El SAOS implica una disminución o detención total del flujo de aire, debido al bloqueo de la vía aérea superior. Esto conduce a una reducción parcial,

hipopneas y pausas completas, apneas, en la respiración que duran al menos 10 segundos durante el sueño. Los síntomas relacionados con el SAOS son consecuencia de dos hechos fundamentales: por un lado, apneas, hipopneas e hipoxias, y por otro, sueño fragmentado. Los síntomas y signos más frecuentes (diurnos y nocturnos) son: ronquidos, apneas, somnolencia diurna excesiva, sueño no reparador, mientras que, un cuello ancho y/o corto, obesidad, episodios de asfixia nocturna, dolor de cabeza matutino e hipertensión arterial se consideran los principales factores de riesgo (AASM, 1999; 2014).

III. APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO

3.1 Definición de Síndrome de Apnea Obstructiva de Sueño (SAOS)

La AAMS define al SAOS como una enfermedad que se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción total (apnea) o parcial (hipoapnea) de la vía aérea superior durante el dormir. Esos eventos a menudo ocasionan disminución de la saturación sanguínea de oxígeno y normalmente terminan en un breve despertar (alertamiento o micro despertar).

Por definición, los eventos de apnea e hipoapnea tienen una duración mínima de 10 segundos, aunque la mayoría tienen duración entre 10 y 30 segundos y en ocasiones pueden prolongarse por más de un minuto (Young et al., 2002). Estos eventos respiratorios pueden ocurrir en cualquier etapa de sueño; sin embargo, son más frecuentes en sueño MOR debido a la atonía muscular que facilita la obstrucción de la vía aérea superior (Faber et al., 2019). Durante esta fase de sueño específicamente, los eventos respiratorios suelen ser más prolongados y se asocian a mayor desaturación de oxígeno. Sin embargo, al resolverse el evento respiratorio, la saturación de oxígeno suele regresar a los valores basales.

De acuerdo con los criterios de la AAMS, los eventos respiratorios de limitación del flujo de aire durante el sueño se pueden clasificar de la siguiente manera:

- **Apnea obstructiva:** Ausencia o reducción mayor al 90% de la señal respiratoria durante 10 segundos en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por el movimiento toracoabdominal.

- **Apnea central:** ausencia o reducción mayor al 90% de la señal respiratoria durante 10 segundos en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por el movimiento toracoabdominal.
- **Apnea mixta:** un evento respiratorio que generalmente comienza con un componente central y termina con un componente obstructivo.

3.2 Epidemiología

El SAOS es un trastorno frecuente que acompaña a la epidemia actual de obesidad, y tiene un gran impacto sobre los sistemas de salud. Una tendencia a un índice de masa corporal (IMC) más alto parece explicar la mayor prevalencia de SAOS en sujetos de origen hispano. El estudio PLATINO incluyó sujetos de áreas metropolitanas de México, Uruguay, Chile y Venezuela. Los investigadores informaron que la prevalencia general del síndrome calculada mediante la puntuación de la Escala de somnolencia de Epworth (ESS) en México fue de 10.1% (Torre-Bouscoulet et al., 2008).

En otro estudio de 2010 en la Ciudad de México, a través de cuestionarios y poligrafía respiratoria se estimó una prevalencia de SAOS de 2.2% en mujeres y 4.4% en hombres (Torre-Bouscoulet et al., 2008). Sin embargo, en un estudio realizado por Franklin y Lindberg, en el 2015, se menciona que la prevalencia ha aumentado con el tiempo, y en estudios de 2008 a 2013 se reportó un porcentaje de 37% en hombres y 50% en mujeres..

Los factores de riesgo para desarrollar SAOS los podemos dividir en dos grupos:

→ Factores de riesgo modificables

La obesidad es el factor de riesgo modificable más importante. La prevalencia de SAOS y el IMC tienen una relación directamente proporcional; es decir, a mayor IMC, mayor prevalencia de SAOS, la cual puede ser de hasta 60%. La circunferencia del cuello, un marcador de obesidad central es buen factor para predecir la presencia de dicho síndrome. En mujeres, el riesgo de SAOS está dado por una circunferencia de cuello de 38 cm, mientras que en hombres es de 40 cm (Carrillo-Alduena et al., 2010). El consumo de alcohol, tabaco e hipnóticos incrementa la intensidad del ronquido y el número de eventos respiratorios durante el dormir (Sakurai S. et al., 2007).

→ Factores de riesgo no modificables

Como se mencionó anteriormente, el SAOS es más prevalente en una proporción de hombre mujer de 4.9: 1 en la población general (Quintana-Gallego et al., 2004). Se ha sugerido que las hormonas sexuales también podrían desempeñar un papel importante en la patogénesis del SAOS, ya que la prevalencia parece ser mayor en mujeres posmenopáusicas en comparación a premenopáusicas (Franklin, 2015).

Este síndrome también se ha relacionado con la edad, siendo más frecuente después de los 40 años; alcanza su pico máximo hacia los 60 años y después tiene un descenso paulatino en hombres. Las características craneofaciales propias de cada etnia o grupo racial confieren diferentes riesgos de desarrollar SAOS (Carrillo- Alduenda et al., 2010).

3.3 Clasificación

La gravedad de la apnea de sueño se determina por la frecuencia de las apneas (obstrucción total de la vía aérea) y de hipoapneas (obstrucción parcial de la vía aérea) o por el grado de desaturación de oxígeno que se cuantifica a través del índice de apnea/hipoapnea (IAH).

De acuerdo con la AAMS (2014), la gravedad de SAOS es clasificada mediante el IAH en: leve, moderado y severo en adultos.

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la apnea del sueño.

Clasificación	Índice de apnea hipoapnea/ índice de eventos respiratorios
Normal	Menor a 5 por hora de sueño
Leve	5 a 15 episodios por hora
Moderado	16 a 30 episodios por hora
Grave	Mayor a 30 episodios por hora

3.4 Alteraciones

Las personas que padecen SAOS han mostrado diversas alteraciones en diferentes ámbitos, entre ellas: deterioro cognitivo, déficit en el aprendizaje, trastornos del estado de ánimo, como son la ansiedad y depresión

(Peppard et al., 2006) debidos principalmente a la fragmentación en el ciclo de sueño, el cual es interrumpido por los eventos apnéicos.

En el cerebro se han reportado efectos contradictorios del SAOS. La mayoría de los estudios coinciden en que existe una asociación entre este trastorno del sueño y cambios importantes tanto en la cantidad de flujo sanguíneo cerebral como en su velocidad (Gillin et al., 2002). Además, las regiones dañadas con mayor frecuencia en este síndrome son principalmente (pero no exclusivamente) los lóbulos prefrontales (Beebe y Gozal, 2002), región cerebral asociada principalmente con las funciones ejecutivas.

Las alteraciones cognitivas que han sido descritas en los pacientes con SAOS son, la velocidad de procesamiento (Verstraeten y Cluydts, 2004), la atención (Canessa et al., 2011), las funciones ejecutivas (Verstraeten et al., 2004), y varios tipos de memoria (Daurat et al., 2016).

Existen investigaciones que sugieren que alteraciones de la integridad neuronal, como resultado de la hipoxemia y/o la pérdida de sueño, podrían explicar muchos de los síntomas cognitivos. Estudios de neuroimagen en pacientes con SAOS han encontrado reducción del volumen de la sustancia gris, alteraciones en la integridad de la sustancia blanca, en la actividad cerebral en estado de reposo, así como, anormalidades en respuesta a demandas cognitivas en una gran variedad de áreas cerebrales como son: las cortezas prefrontal y parieto-occipital, el putamen, el cerebelo, el hipocampo, el giro parahipocámpico, el giro del cíngulo, la ínsula, la región ventromedial de la corteza frontal y el lóbulo temporal (Dang-Vu, 2013; Macey et al., 2008; Morell et al 2003), regiones relacionadas tanto con el procesamiento cognitivo como con el procesamiento emocional.

A nivel neuroquímico, se sabe que los niveles del glutamato y del ácido gamma-aminobutírico (GABA) son sensibles a la reorganización neural en respuesta a una lesión, y puede reflejar diferentes estados funcionales (Arckens et al., 2001). Los altos niveles de glutamato, en particular, están asociados con excitotoxicidad, un mecanismo probable de lesión en algunas áreas cerebrales asociadas al SAOS. En un estudio realizado por Macey y colaboradores en 2016, se observó un nivel alto de glutamato y bajo de GABA en la corteza insular, región con influencia en estructuras relacionadas al procesamiento emocional. El bajo nivel de GABA en la ínsula se ha asociado principalmente con altos niveles de ansiedad (Rosso et al., 2014).

También, se han encontrado niveles séricos elevados de cortisol (Kritikou et al., 2016) y comorbilidad con trastornos de ansiedad y depresión (Macey et al., 2012).

3.5 Diagnóstico

El diagnóstico de SAOS se basa en la evaluación de los síntomas clínicos. Se debe preguntar a los pacientes y al compañero de cama sobre el sueño nocturno y las quejas durante el día. Las pruebas más utilizadas para evaluar la somnolencia diurna durante el día es la Escala de Somnolencia de Epworth -la prueba de mantenimiento de la vigilia y la prueba de latencias múltiples del sueño, las cuales miden de manera objetiva la somnolencia y el estado de alerta (Mannarino et al., 2012).

Así mismo, para la confirmación del diagnóstico de apnea obstructiva de sueño comúnmente se requiere del registro polisomnográfico (PSG) de una noche, dicho procedimiento suele implicar la medición de

múltiples canales de parámetros fisiológicos, que serán explicados detalladamente más adelante. (AASM, 1997).

En el diagnóstico del SAOS, se utiliza para detectar la frecuencia de eventos apnéicos y/o hipoapnéicos, principalmente. Esto se realiza de forma estandarizada, con el registro de multicanales que ayudan a determinar el tiempo total y las fases de sueño, así como el esfuerzo respiratorio, el flujo aeronasal, el ritmo cardíaco, la oximetría y los movimientos de las extremidades (Park et al., 2011).

3.6 Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con SAOS requiere un enfoque multidisciplinario y muchas opciones de tratamiento están disponibles actualmente. La presión continua de la vía aérea o presión positiva de aire (CPAP), la cual consiste en una turbina que genera una presión a través de una mascarilla nasal adaptada y fijada a la cara del sujeto (Martínez-Cerón, et al., 2010) (Figura 2), disponible desde principios de la década de 1980, proporciona el tratamiento más efectivo y utilizado. La CPAP puede administrarse a una presión continua (fija) o variada (autoajuste). En la CPAP fija, la presión se mantiene constante. En la CPAP con autoajuste, los niveles de presión se ajustan si el dispositivo detecta un aumento de la resistencia en las vías respiratorias.

Por otro lado, existen diferentes tratamientos quirúrgicos, que están indicados en casos de alteraciones anatómicas o cuando otras terapias no fueron eficaces o no representaron opciones adecuadas para el paciente; entre éstas están la cirugía del paladar y lengua, tonsilectomía o la cirugía de avance del hueso hioides o incluso cirugías mandibulares, la cuales tienen como

objetivo corregir o mejorar el defecto anatómico que genera la obstrucción. (Carrillo-Mora et al., 2018).

Adicionalmente se ha sugerido el uso de algunos estimulantes como el modafinilo o el armodafinilo para el manejo sintomático de la somnolencia diurna excesiva en este tipo de pacientes; que sus efectos sobre el trastorno son aún controversiales (Carrillo-Mora et al., 2018).



Figura 2. Terapia con CPAP: generador de flujo, manguera y mascarilla facial. Recuperado de: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Presi%C3%B3n_positiva_continua_en_la_v%C3%ADa_a%C3%A9rea&oldid=127571695.

IV. DIFERENCIAS ENTRE HOMBRES Y MUJERES

La evidencia apunta a que los primeros estudios sobre este síndrome incluían únicamente hombres, tanto así que, reportes clínicos de la década de los 70's y 80's estimaban que la proporción de ocurrencia entre hombres y mujeres con SAOS era aproximadamente de 60:1 a 10:1 (Block et al., 1979; Guilleminault et al., 1988). La introducción de la terapia por CPAP en 1981 marcó otro descubrimiento importante que avivó el interés en la práctica y la investigación de la medicina del sueño. Desde entonces, la comprensión de las características y consecuencias del SAOS progresó significativamente, y ahora se reconoce como un problema de salud importante (Bahammam, 2011) Sin embargo, las diferencias entre hombres y mujeres en el desarrollo de esta patología aun no son del todo claras, se han estudiado diferentes perspectivas desde diferencias anatómicas, hormonales y en la arquitectura de sueño. A continuación, se explican cada una de ellas.

4.1 Diferencias en la arquitectura de sueño

Se sabe que hombres y mujeres con SAOS tienen diferencias notables en la arquitectura del sueño. Un estudio realizado por Valencia-Flores y col. (1999), señaló que mujeres con este síndrome tenían latencias de sueño más largas, mayor cantidad de sueño de ondas lentas y menos despertares en comparación con los hombres a pesar de no tener diferencias significativas en la edad, el IER o la saturación de oxígeno.

O'Connor et al., (2000) realizaron un estudio en pacientes con SAOS comparando mujeres y hombres, los autores concluyeron que durante el sueño

MOR la gravedad de la apnea del sueño fue similar en mujeres y hombres, pero que durante el sueño NMOR la apnea del sueño fue menos grave en las mujeres en comparación a los hombres.

En un estudio a gran escala (1010: 844 hombres y 166 mujeres) de pacientes con SAOS, se encontró que en el AHI fue mayor en hombres que en mujeres, pero las mujeres fueron más propensas que los hombres a tener un AHI más alto sólo durante el sueño MOR que en sueño NMOR. Las mujeres presentaron una peor eficiencia de sueño en comparación con los hombres (Vagiakis, et al., 2006). Estos resultados son consistentes con otro estudio realizado en Japón por Yamakoshi y cols., en el 2016.

4.2 Diferencias en la presentación de los síntomas

Por otra parte, se ha reportado que los hombres son referidos a la clínica de sueño con mayor frecuencia por síntomas clásicos del SAOS como son: somnolencia, ronquidos y apneas. No obstante, las mujeres con SAOS con mayor frecuencia reportan otros síntomas, tales como: insomnio, depresión, dolor de cabeza por la mañana, pesadillas, fatiga y cambios de humor, los cuales raras veces son referidos para una evaluación de un trastorno respiratorio del sueño (Basoglu y Tasbakan, 2017). Por lo tanto, se piensa que el SAOS puede estar mal diagnosticado en mujeres y en un futuro esto puede desencadenar peores resultados clínicos para ellas.

En un estudio realizado por Baldwin y col. utilizando la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS), los resultados indicaron que los hombres y las mujeres responden las preguntas de somnolencia de manera diferente, concluyendo que la ESS puede ser una medida más sensible de la somnolencia subjetiva en hombres que en mujeres, lo cual es importante para el diagnóstico

del SAOS, ya que la somnolencia diurna es el síntoma más reportado en pacientes. También es posible que el umbral en el que las mujeres se sientan "somnolientas" o se quejen es diferente al de los hombres. Quizás las mujeres simplemente usan diferentes palabras para describir sus sentimientos de falta de sueño (Lin et al., 2008).

4.3 Influencia hormonal

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar cómo las hormonas específicas ya sea masculinas o femeninas afectan la propensión de un género hacia el SAOS. Una hipótesis es que las diferentes hormonas afectan la distribución de la grasa corporal, como se mencionó previamente, la grasa corporal y su distribución es importante en la patogénesis de la enfermedad (Lin et al., 2008).

Anteriormente, estudios realizados en mujeres sugerían que el SAOS era una enfermedad presente únicamente en mujeres posmenopáusicas ya que las mujeres premenopáusicas estaban protegidas debido al efecto estimulante respiratorio de la progesterona (Block et al., 1980). En un estudio realizado en pacientes con menopausia inducida quirúrgicamente, el tratamiento combinado de estrógeno / progesterona condujo a una disminución en el número de apneas e hipopneas durante el sueño (Pickett et al., 1989).

Sin embargo, falta información a favor de los mecanismos exactos por los cuales funcionan estas hormonas y si la adición del tratamiento hormonal afecta o no el proceso de la enfermedad.

4.4 Diferencias anatómicas y fisiológicas

Varios estudios han demostrado diferencias sexuales en la estructura y el comportamiento fisiológico de la vía aérea superior. Dichos datos implican

que las diferencias sexuales en la prevalencia de la apnea del sueño no se relacionan únicamente con la falta de notificación de los síntomas, sino que se relacionan con diferencias patológicas en la presentación de esta afección en hombres y mujeres (Shcwab, 1999).

Se ha encontrado que durante la vigilia las mujeres adultas, en comparación con los hombres de la misma edad, presentan mayor actividad muscular de los genioglosos, músculos involucrados en dirigir hacia arriba y adelante la lengua. Teóricamente, una mayor actividad del músculo geniogloso daría como resultado una mayor estabilidad de la vía aérea superior (Shcwab, 1999).

Otras variables consideradas para explicar la diferencia de prevalencia de SAOS es la obesidad, sin embargo, datos clínicos han demostrado que las mujeres tienden a mayor obesidad que los hombres con el mismo nivel de SAOS, por lo que se debe considerar la distribución de la grasa corporal y no sólo el nivel de obesidad (Leech, et al., 1988). Por otra parte, es evidente que los cambios anatómicos y fisiológicos normales que ocurren con el envejecimiento (incluida la menopausia) que podrían influir en el desarrollo de la enfermedad.

En resumen, la razón detrás de que la apnea del sueño es más frecuente en hombres con una proporción de hombre mujer de 4.9: 1 en la población general (Quintana-Gallego et al., 2004). es aún desconocida, como se mencionó anteriormente, se han planteado diferentes perspectivas que pueden ser un reflejo de las diferencias en la función de las vías aéreas superiores durante el sueño, las hormonas, la edad, entre otros. Sin embargo, en la actualidad no está claro si las diferencias iniciales en la arquitectura del sueño

contribuyen a las diferencias de género o si la enfermedad afecta la arquitectura del sueño de hombres y mujeres diferentemente (Lin et al., 2008).

V. ELECTROENCEFALOGRAMA

5.1 Bases neurofisiológicas y aspectos técnicos

El electroencefalograma (EEG) es, históricamente, la herramienta más utilizada para registrar actividad neuronal (cerebral); esto es posible gracias a sus características técnicas (no invasiva, simple, económica y fácil de realizar en comparación a otras técnicas). Hans Berger escribiría sobre su invento que era “una especie de ventana al cerebro” y, actualmente, es imposible no hacer eco a dicha idea ante la enorme evolución que ha logrado la electroencefalografía en las últimas dos décadas (Novo-Olivas, et al., 2010).

Las bases de la función neuronal que generan la actividad eléctrica captada en la piel del cráneo han sido ampliamente estudiadas en los últimos cincuenta años, y aunque aún existen incógnitas y misterios al respecto, podemos asegurar que poseemos un conocimiento aceptablemente claro sobre estos procesos (Novo-Olivas, et al., 2010). Bremer hace más de setenta años suponía que los cambios eléctricos extracraneales son producidos de una gran cantidad de potenciales sinápticos (especialmente post-sinápticos) de neuronas piramidales corticales, organizadas perpendicularmente al eje del cráneo, y no a potenciales de acción neuronales (axonales) (Destexhe y Sejnowski, 2003). Así pues, el EEG es principalmente, la suma de los cambios eléctricos en las sinapsis (mayoritariamente en las dendritas apicales) de, relativamente, grandes redes (grupos) neuronales corticales, que sincrónicamente se activan (intercambio de iones), produciendo millones de dipolos que se suman generando una corriente que viaja hasta ser captada por el electrodo (Novo-Olivas et al., 2010).

Para el registro del EEG, los electrodos se colocan sobre el cuero cabelludo en posiciones establecidas por la federación internacional de sociedades de electroencefalografía y neurofisiología clínica, de acuerdo al Sistema Internacional 10-20, desde los puntos nasión, inión y auriculares, izquierdo A1 y derecho A2 (Homan et al., 1987). El nombre 10-20 indica el hecho de que los electrodos son ubicados a lo largo de la línea media en 10, 20, 20, 20, 20, y 10 % del total de la distancia nasión - inión (el nasión es la unión de los huesos de la nariz y el frontal, y el inión es la parte más prominente del occipital) (Cooper et al., 1980).

Hay que tener en cuenta que, en un electrodo convencional, de aproximadamente 0.5 centímetros de diámetro, captará la actividad de alrededor de 6-10cm² de corteza cerebral, por lo que cada electrodo extracraneal estará registrando la actividad eléctrica de unos 500 millones de neuronas (Núñez, 2009). Por lo que el EEG es una herramienta valiosa que nos permite observar la actividad global del cerebro de manera directa.

5.2 Actividad relacionada con los ritmos cerebrales

En el registro se obtienen una variedad de ondas diferentes para cada derivación. Cada derivación del EEG representa la diferencia de potencial a lo largo del tiempo, registrada entre dos electrodos. Para fines de aplicación clínica, se consideran básicamente cinco ritmos: delta, theta, alfa, beta y gamma, en la tabla 2 se describe brevemente las características de cada uno de ellos (Barrett 2013; Koeppen y Stanton 2017; Rhoades y Bell 2018).

Tabla 2. Bandas de EEG

Banda de frecuencia	Frecuencia	Estado de sueño dominante	Áreas cerebrales	Funciones asociadas
Delta	0.1-4 Hz	NoMOR	Corteza cerebral, tálamo, hipotálamo, cerebro anterior.	Sueño de ondas lentas, consolidación de la memoria, homeostasis sináptica.
Theta	4-9 Hz	Vigilia y sueño MOR	Hipocampo, septum medial, cerebro anterior, hipotálamo.	Cognición, consolidación de la memoria, actividad motora.
Alfa	9-15 Hz	Vigilia con los ojos cerrados.	Activación cortical, regiones occipitales y frontales, con un campo de distribución que alcanza también zonas parietales y temporales posteriores.	Actividad visual y cognición.
Beta	15-30 Hz	Vigilia, alerta y con los ojos abiertos	Preferentemente se observa en regiones anteriores (frontales).	Actividad mental, razonamiento crítico.
Gamma	>30 Hz	Vigilia y sueño MOR	Neocorteza, corteza y cerebro anterior.	Actividad mental superior, incluyendo percepción y conciencia, procesamiento sensorial y memoria.

En Barrett 2013, se menciona que al hacer un análisis básico del electroencefalograma se busca identificar visualmente los cambios a lo largo del tiempo de la frecuencia, amplitud, fase, y morfología de las ondas registradas. En particular se pone atención a:

- Patrones (amplitud, frecuencia, morfología, duración, sincronía) de acuerdo con la edad.
- Patrones de acuerdo con el estado de conciencia, vigilia, sueño, coma, etc.
- Distribución topográfica.
- Grafoelementos anormales y condiciones desencadenantes.
- Artefactos (potenciales miogénicos, movimientos de la lengua, movimientos de los ojos, electrodos, ruido eléctrico de 60 Hz, etc).

5.3 Sincronización Neuronal

Se ha argumentado que las oscilaciones neuronales proporcionan un mecanismo subyacente a la coordinación dinámica en el cerebro (Singer, 1999). Estas oscilaciones reflejan fluctuaciones sincronizadas de excitabilidad rítmica de conjuntos neuronales locales (Buzsáki y Wang, 2012), y pueden facilitar el flujo de información neuronal entre nodos en la red cuando las oscilaciones se sincronizan entre esos nodos (Womelsdorf et al., 2007).

La sincronización ocurre entre neuronas vecinas (sincronización a escala local) para producir un potencial de campo local. Las oscilaciones de alta frecuencia más allá de la actividad beta parecen originarse a partir de conjuntos neuronales más pequeños, mientras que la sincronía en las

oscilaciones de baja frecuencia abarca poblaciones neuronales más grandes (Freeman, 2004; Murakami y Okada, 2006).

En los últimos años el concepto de sincronía ha ganado importancia como modelo de integración neuronal tanto a pequeña escala (entre dos neuronas) como entre diferentes áreas cerebrales. La sincronía se puede definir de diversas maneras, pero una de las más usadas en el estudio del EEG es la sincronía de fase de grupos de neuronas que oscilan en bandas de frecuencia específicas durante un período de tiempo limitado (Lachaux, et al., 1999). Se piensa que mediante este mecanismo se consigue la integración de información. Para estudiar la sincronización en el EEG se han desarrollado diversos algoritmos matemáticos. En general, se precisan dos pasos: estimar la fase instantánea en cada señal y cuantificar el grado de acoplamiento en un período mediante criterios estadísticos. Los métodos basados en wavelets y la transformada de Hilbert estiman la fase instantánea y son equivalentes (Urrestarazu e Iriarte, 2005).

5.4 EEGQ y apnea obstructiva de sueño

Para entender más este síndrome y para evaluar los cambios funcionales en los pacientes con SAOS, se ha utilizado como herramienta al EEG. Sin embargo, el análisis visual de EEG convencional no es elegible para evaluar detalles sutiles de la actividad eléctrica del cerebro, que podrían ser relevantes en el diagnóstico, evolución y tratamiento del SAOS. En los últimos años, algunos grupos de investigación han realizado análisis cuantitativo de EEG (EEGQ) en estados de vigilia y sueño de los pacientes con SAOS.

Las técnicas EEGQ se puede utilizar para caracterizar los cambios en la actividad eléctrica cerebral, que acompañan a la fragmentación del sueño,

somnolencia diurna, hipoxemia nocturna repetitiva o déficits neurocognitivos (Puskás et al., 2017). Estas herramientas han hecho posible nuevas aplicaciones al poder representar en forma topográfica la actividad (mapeo cerebral), al establecer diferentes índices que pueden calcularse al relacionar tanto la potencia como la frecuencia entre sí y entre diferentes regiones corticales, e identificando sincronía entre las diferentes regiones o ensambles neuronales; todo lo cual se integra como EEGQ (Brust-Carmona, et al, 2013).

Estudios de EEG asociados al SAOS reportan que durante el sueño MOR, hay un incremento de la proporción de las frecuencias lentas (delta-theta) vs. rápidas (alfa-beta) en regiones centrales, parietales y frontales (Svanborg y Guilleminault, 1996).

En un estudio de EEGQ, se observó una ralentización de sueño MOR en las regiones frontal, central y parietal en pacientes con apnea en comparación al grupo control, mientras que la ralentización del EEG durante la vigilia se observó en todas las regiones corticales examinadas (no solo en la región frontal). Se encontró una correlación positiva entre el enlentecimiento del EEG durante la vigilia y la desaturación de oxígeno durante la noche (Morisson et al., 1998).

Durante el sueño de ondas lentas se ha reportado una reducción de la actividad neuronal en la región parietal en todas las bandas de frecuencia (1-30 Hz) (Jones et al., 2014). Mientras que, en vigilia en reposo, el enlentecimiento abarca todas las regiones cerebrales, sugiriendo un menor nivel de alerta o una disfunción cerebral generalizada (Morisson et al., 2001) y las frecuencias de alfa y beta se correlacionaron positivamente con el índice de hipoxemia nocturna (Grenèche et al., 2008).

La sincronización de fase o ajuste de fase se ha relacionado con procesos cognitivos (Sauseng y Klimesch, 2008), mismos que están alterados en el SAOS, se ha demostrado que tanto el patrón de sueño como la actividad EEG son diferente en estos pacientes en comparación con personas sanas.

Durante las etapas más ligeras del sueño NMOR hay un nivel disminuido de sincronía entre los hemisferios y, a medida que el sujeto entra en etapas más profundas de sueño NMOR hay un incremento de la simetría hemisférica. Una de las principales consecuencias del SAOS es una disminución en el tiempo dedicado a las etapas más profundas del sueño NMOR, debido a la apnea / hipopnea. Estos eventos generalmente conducen a mayores disminuciones en la simetría hemisférica (Swarnkar, et al., 2007).

Por otra parte, se ha estudiado la posible relación entre la sincronización inter y/o intra-hemisférica y el deterioro cognitivo de las personas afectadas por este síndrome. En la tabla 2 se presenta un resumen de estudios de SAOS y EEGQ.

La sincronía interhemisférica, registrada sólo a nivel central (C3-C4), se observó disminuida en pacientes con SAOS en comparación con pacientes con trastorno periódico de las extremidades y controles. Se encontró también que mientras el IAR aumenta, el índice de sincronía interhemisférica tiende a disminuir (Abeyratne et al., 2010). Dichos resultados son consistentes con otro estudio realizado por Rial y colaboradores en 2012, donde utilizando otras medidas de EEGQ se encontró que hay una baja sincronía en los periodos apnéicos.

En otro estudio realizado por Toth y col. en el 2009, utilizando el análisis de complejidad Omega (Wackermann, 1996) el cual evalúa la

sincronía espacial del EEG, se reportó una diferencia significativamente baja de la complejidad omega global, es decir mayor sincronía en pacientes apneicos comparados con el grupo control. Así mismo, se encontró una sincronía regional alta en el hemisferio derecho.

En este mismo estudio, los autores observaron un aumento significativo de la actividad de frecuencia alfa2 (10.5–12 Hz) bilateral en la precuña y en el giro del cíngulo paracentral y posterior utilizando tomografía electromagnética de baja resolución (LORETA) al comparar pacientes con SAOS y sujetos normales. Los autores mencionan que estas alteraciones posiblemente reflejan el efecto de la hipoxia intermitente crónica en regiones asociadas con la regulación emocional, la memoria a largo plazo y la red de modo predeterminado (Thoth, et al., 2009).

En contraste con estos hallazgos, un estudio de LORETA y EEGQ. Lee et al., (2008) demostraron una disminución de la actividad alfa en el giro del cíngulo posterior derecho en casos de hombres con SAOS severo en comparación con hombres con SAOS moderado. Los autores coinciden en que la reducción de alfa es un signo de disfunción cerebral causado por la hipoxia crónica repetida y la disfunción de la región cerebral identificada puede desempeñar un papel en los déficits cognitivos.

Tabla 3. Resumen de artículos sobre métodos de EEG cuantitativos y SAOS

Autor(es) Año País	Población	Métodos	Principales Hallazgos
Swankar, et al., 2007 Australia	18 sujetos: 11 sujetos con SAOS: 40.7 ± 15 años. y 7 controles: 50 ±11.9	IHA (asincronía interhemisférica) EEG: C4-C3. Activaciones EEG (<i>arousals</i>)	Los resultados del estudio entre fases de sueño mostraron que la sincronía neural se veía reducida al pasar de la fase NMOR a la fase MOR, especialmente en la banda β. Al analizar los cambios en la sincronía tras los EEG <i>arousals</i> encontraron que dichos eventos también provocan reducciones en la sincronización de la actividad neural.
Lee, et al., 2008 Corea	20 hombres con SAOS: 10 SAOS moderado: 39.5 ±12.1 10 SAOS severo: 41.7 ±13.6	LORETA QEEG: C3-C4	El análisis LORETA mostró una disminución de la actividad alfa en el giro del cíngulo posterior derecho, en casos con SAOS grave en comparación con SAOS leve. Para el QEEG, la potencia absoluta de la actividad alfa (8-12 Hz) disminuyó en casos con SAOS grave en comparación a casos leves de SAOS.
Toth et al., 2009 Alemania, Hungría	25 sujetos con SAOS (2 mujeres): 50.2 ± 11.9. 14 controles (3 mujeres): 49.2 ± 10.9.	QEEG: Complejidad Omega LORETA	Menor complejidad de Omega se encontró globalmente y en el hemisferio derecho. Usando LORETA, se observó una mayor actividad de frecuencia media bilateral en la corteza del cíngulo, y en la precuña.
Aberaytne et al., 2010 Australia	Base de datos clínicos de 36 sujetos referidos a un laboratorio de sueño.	IHSI (Índice de sincronía interhemisférica)	A medida que aumenta la IDR, el IHSI disminuye linealmente. Estos resultados indican que el IHSI tendrá un valor alto en sujetos normales, y tenderá a disminuir hacia 0 (es decir, línea de base) a medida que aumenta la gravedad del SAOS.
Rial et al., 2012 España	12 hombres con SAOS (40-55 años).	QEEG: C3-C4 PLI MSC (coherencia cuadrada)	Variaciones significativas en la simetría en frecuencias delta. Baja sincronía en los periodos apnéicos, en sueño NMOR,

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

6.1 Planteamiento del problema

Los estudios que miden la actividad EEG simultáneamente a la ejecución de las tareas se enfocan en medir los potenciales relacionados a eventos (Kotterba et al., 1998; Petiau et al., 1994), mientras que en el ámbito del EEG cuantitativo falta evidencia que complemente el panorama que hasta ahora se tiene del funcionamiento cerebral y de los diferentes roles hemisféricos en los procesos del sueño de pacientes con SAOS.

Si bien existe una gran cantidad de evidencia que muestra un deterioro en la arquitectura de sueño, en pacientes con SAOS y algunos estudios sobre el patrón electroencefalográfico utilizando análisis de potencia, faltan estudios dirigidos a explorar la sincronía de la actividad eléctrica cerebral en pacientes con SAOS para conocer mapas funcionales de regiones amplias del cerebro y su relación con los diferentes estados del ciclo sueño-vigilia.

Por otra parte, debido a la prevalencia de este síndrome (mayormente en hombres) que se ha reportado en la literatura, no se ha estudiado la sincronía de la actividad cerebral en mujeres que lo padecen, hacer una comparación entre dichas poblaciones arrojará datos acerca de la dinámica cerebral en las diferentes etapas de sueño y su probable relación con la ejecución observada en vigilia para ambos grupos. Esta información podría ayudar a conocer mejor la naturaleza de la enfermedad y ser de gran utilidad para el desarrollo de futuras pruebas diagnósticas, así como tratamientos terapéuticos.

6.2 Objetivos Generales

Describir las posibles alteraciones de la actividad eléctrica cerebral, durante las diferentes etapas de sueño y la vigilia en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).

6.3 Objetivos Específicos

1) Comparar la sincronía de fase intra-hemisférica (en regiones anteroposteriores) dada por las siguientes derivaciones: F4, C4, O2. entre pacientes con SAOS severo y moderado, durante cada etapa de sueño y la vigilia.

2) Comparar la sincronía de fase entre hombres y mujeres en relación con la severidad del síndrome.

6.4 Hipótesis

Los pacientes con SAOS severo tendrán un patrón de actividad cerebral diferente en comparación con el grupo de SAOS moderado.

La sincronía de fase será distinta entre hombres y mujeres y estará relacionada a la severidad del síndrome.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Participantes

Se registraron 28 pacientes con SAOS (14 mujeres, 58 ± 14.34 años; 14 hombres, 56.9 ± 11.6 años), sin tratamiento previo. En la **tabla 4** se encuentran los datos demográficos, así como la información clínica de los registros de sueño de los participantes. Mediante una entrevista clínica detallada de antecedentes médicos se descartaron trastornos médicos adicionales al SAOS, incluyendo los neurológicos o psiquiátricos. Otro criterio de exclusión es que tuvieran algún otro trastorno de sueño adicional al SAOS lo cual pudo

confirmarse con la polisomnografía. La investigación se realizó en la Clínica de Trastornos del Sueño de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en la investigación. Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Psicología de la UNAM.

La investigación se realizó a partir de 2 grupos; SAOS moderado y SAOS severo, en cada grupo se registraron 7 hombres y 7 mujeres. La severidad del SAOS se calculó de acuerdo con los criterios de la AASM, determinada por el IAH, fue clasificada como moderada con 16 a 30 eventos respiratorios por hora (apnea/hipoapnea) por hora, o severa (cuando presentaban más de 30 eventos por hora).

7.2 Polisomnografía

La polisomnografía nocturna (PSG) se obtuvo utilizando el Sistema PSG Easy III System (Cadwell Laboratories, EE. UU.). La PSG incluyó la captura simultánea de señales de electroencefalograma (EEG), electrooculograma, electrocardiograma, electromiograma (de mentón y de tibiales anteriores); además de flujo de aire nasobucal, movimientos respiratorios torácicos y abdominales, oximetría, ronquido y posición corporal, además se registró video del estudio.

La colocación de electrodos se llevó a cabo según el sistema 10-20 internacional, (Klem et al., 1999). Se registraron los electrodos F4, C4 y O2 de acuerdo con el manual de la AAMS a una frecuencia de muestreo de 500 Hz, referidos a la aurícula contralateral

7.3 Análisis de EEG

Todos los análisis fueron realizados fuera de línea utilizando una herramienta desarrollada para Matlab (Mathworks), llamada EEGLAB (2019.1) junto con funciones desarrolladas por el grupo de Dinámica Neural del Centro de Ciencias de la Complejidad de la UNAM encabezado por la Dra. Zeidy Muñoz-Torres.

La frecuencia de muestreo de la señal fue disminuida a 250 Hz para todos los registros con el fin de disminuir redundancia de información en la discretización de la señal, y en cumplimiento con el Teorema de Nyquist. La señal fue re-referenciada a la aurícula ipsilateral y filtrada en un rango de 1 a 50 Hz con filtros de respuesta de pulso finito (*finite impulse response* (FIR)). De acuerdo con los criterios de la AAMS, se clasificaron las siguientes etapas de sueño: fase 1, fase 2, fase 3, sueño MOR y vigilia. La fase 1 fue removida debido a que en 5 participantes no se contaba con el número suficiente de épocas continuas para su análisis.

Posteriormente, se realizó un análisis de componentes independientes (ICA) para remover la actividad cardíaca presente en el EEG. Se realizó una revisión visual para corroborar que la señal estuviera libre de otros artefactos relacionados a movimientos.

Finalmente, la señal fue filtrada con filtros FIR por bandas de frecuencia: δ (1–4 Hz), θ (>4–8 Hz), α (>8–13 Hz), β (>13–30 Hz), γ (>30–50 Hz) y σ (12–16 Hz).

7.4 Medida de sincronización de fase:

La sincronía neuronal es un buen candidato para explicar la integración de información cerebral a gran escala. Esta se caracteriza por la mediación de

grupos neuronales que oscilan en bandas específicas y entran en un ajuste de fase preciso durante un período de tiempo limitado (Le Van Quyen, et al., 2001).

Existen varios términos que se utilizan en la literatura para describir la conectividad basada en fases, incluyendo el valor/estadística/factor de bloqueo de fases, sincronización de fases y coherencia de fase. Podría decirse que se trata de términos subóptimos, en parte porque son interpretaciones de resultados en lugar de las descripciones de los métodos y en parte porque los mismos términos se utilizan para indicar diferentes métodos (Cohen, 2014).

De acuerdo a los objetivos de la presente investigación, se utilizó el término *Sincronía de fase o SF*.

SF toma el promedio de las diferencias de ángulo de fase entre electrodos sobre el tiempo (Lachaux et al., 2000; Mormann et al., 2000). Representado en la siguiente ecuación:

$$SF_f = \left| n^{-1} \sum_{t=1}^n e^{i(\phi_x t - \phi_y t)} \right|$$

En el que n es el número de puntos de tiempo, ϕ_x y ϕ_y son los ángulos de fase de los electrodos x y y en la frecuencia f , t tiempo específico en la serie de puntos.

A demás se ha reportado que el SF es máximamente sensible a la detección de conectividad, independientemente de las diferencias de ángulo de fase (Cohen, 2014).

La sincronía de fase, se calculó para todos los pares de electrodos F4C4, F4O2 y C4O2 para cada banda de frecuencia y cada estado cerebral (fases de sueño, vigilia).

7.5 Análisis estadísticos

Las diferencias en las variables demográficas, de sueño y respiratorias se examinaron mediante pruebas t de Student no pareadas de dos colas ($p < 0.05$). Para determinar las diferencias entre grupos en la sincronía de fase de la actividad EEG se utilizaron pruebas de permutación con 1000 permutaciones aleatorias. La hipótesis nula fue rechazada para valores de probabilidad por debajo de 0.05 con corrección para comparaciones múltiples.

Tabla 4. Información clínica, polisomnográfica y respiratoria de los pacientes con SAOS.

	Severo	Moderado	Valores p severo vs. moderado	Hombres	Mujeres	Valores p hombres vs. mujeres
Edad	61.2 (3.2)	53.7 (3.3)	0.06	56.9 (3.1)	58 (3.8)	0.41
TTS (min)	362.3 (21.1)	555.4 (147.4)	0.1	539.0 (148.6)	378.8 (22.9)	0.14
Tiempo NMOR (min)	306.7 (17.9)	337.7 (13.5)	0.09	321.6 (12.8)	322.1 (19.3)	0.49
Tiempo MOR (min)	55.6 (6.6)	59.8 (7.4)	0.33	58.9 (6.8)	56.6 (7.2)	0.41
Tiempo SOL (min)	67.8 (8.1)	81.3 (9.3)	0.14	65.5 (7.0)	83.6 (9.9)	0.07
N1 %	16.6 (2.6)	11.8 (1.5)	0.06	15 (1.8)	13.5 (2.6)	0.32
N2 %	49.2 (1.6)	52.5 (2.0)	0.11	52 (2.3)	49.7 (1.3)	0.20
N3 %	18.7 (2.0)	20.7 (2.3)	0.26	17.7 (1.8)	21.8 (2.3)	0.09
MOR %	15.3 (6.6)	14.7 (1.4)	0.38	15.3 (1.4)	14.7 (1.4)	0.38

Comienzo del sueño (min)	15.1 (1.4)	12.7 (2.4)	0.28	12.3 (2.7)	15.5 (2.8)	0.21
Eficiencia de sueño (%)	65.9 (8.2)	81.2 (2.9)	0.04*	68.5 (8.0)	78.7 (4.2)	0.13
Latencia de N1(min)	15.1 (3.2)	12.7 (2.4)	0.28	12.3 (2.7)	15.5 (2.8)	0.21
Latencia de N2(min)	35.7 (6.8)	18.8 (3.6)	0.01*	25.6 (6.4)	28.9 (5.3)	0.34
Latencia de N3(min)	91.1 (18.8)	47.0 (10.0)	0.02*	57.5 (13.1)	80.5 (18.4)	0.15
Comienzo de MOR (min)	136 (18.8)	161.8 (24.7)	0.21	144.8 (29.2)	153.6 (11.4)	0.39
SpO₂ < 89 % (%)	57.3 (7.7)	45.4 (14.1)	0.23	49.8 (11.2)	52.9 (11.7)	0.42
AHI	69.3 (6.6)	19.8 (2.1)	< 0.001**	46.2 (8.7)	42.9 (9.9)	0.39
AHI NMOR	69.1 (6.3)	19.0 (2.1)	< 0.001**	45 (8.7)	43.1 (8.0)	0.43
AHI MOR	72.5 (9.9)	25.8 (5.3)	0.001**	53.8 (10.4)	44.5 (9.9)	0.26

Media y errores estándar (\pm s.e.), TTS = Tiempo Total de Sueño, AHI = índice de Apnea/ Hipopnea, SpO₂ = saturación de oxígeno, **p \leq 0.001 en comparación con SAOS sev.

VIII. RESULTADOS

8.1 Variables respiratorias y PSG

De acuerdo con las comparaciones de los datos de la tabla 4, se observó una latencia de la fase 2 y 3 de sueño significativamente más cortas en el grupo moderado en comparación al severo. Así mismo, la eficiencia de sueño fue más alta para el grupo de SAOS moderado. Como es esperado, se encontró un menor IAH en pacientes con SAOS moderado, en comparación con el grupo de mayor severidad esto durante el sueño MOR y NMOR. (69.1 versus 19.0 IAH en NMOR y 72.5 versus 25.8 en MOR, respectivamente). Cabe destacar que no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres para ninguna de las variables respiratorias o de sueño.

8.2 SAOS Severo en comparación con SAOS moderado

Comparando en términos de sincronía de fase a los grupos de SAOS severo y SAOS moderado (*Tabla 5*), se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) en la mayoría de las bandas de frecuencia, así como en las fases de sueño y en estado de vigilia. A continuación, se presenta un resumen de los principales hallazgos.

Tabla 5. Diferencias significativas entre SAOS moderado y SAOS severo en las diferentes bandas de frecuencia y estados cerebrales (vigilia y etapas de sueño) para todo el grupo.

Vigilia SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	**0.001	**0.001
Alfa	**0.007	*0.046	—
Beta	—	—	—
Gamma	*0.010	—	—
Sueño MOR SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	*0.013	—	—
Theta	*0.015	*0.031	*0.014
Sigma	—	—	*0.003
Beta	—	*0.012	**0.001
Gamma	**0.0002	—	**0.003
Fase 2 de sueño SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	**0.001	**0.001
Sigma	—	—	**0.006
Beta	—	—	*0.014
Gamma	—	*0.025	*0.032
Fase 3 de sueño SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	**0.004	—	—
Theta	*0.036	**0.001	**0.001
Sigma	—	*0.021	**0.001
Beta	—	**0.008	**0.001
Gamma	—	—	—

“—”: no significativo; “*”: p<0.05; “***”: p<0.01

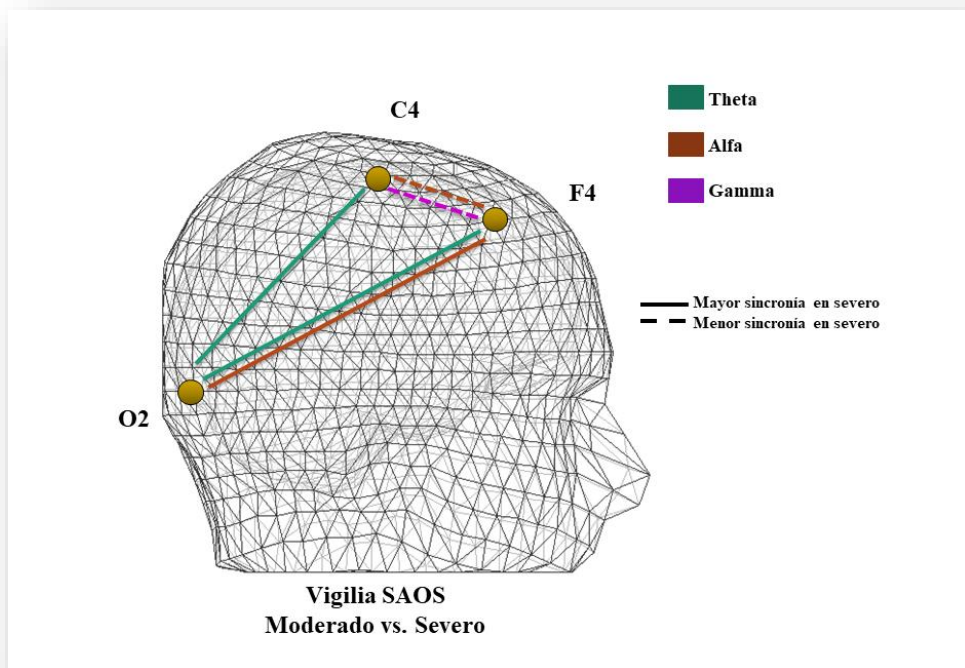


Figura 3. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS en estado de vigilia.

Como resultados de la comparación del grupo de SAOS moderado y severo, en vigilia, se encontró una disminución de sincronía en el grupo de SAOS severo en las bandas de frecuencia alfa y gamma en los pares de electrodos F4C4, mientras que la sincronía aumentó en F4O2 tanto de theta como de alfa, y en C4O2 solo las frecuencias en la banda theta (Figura 3).

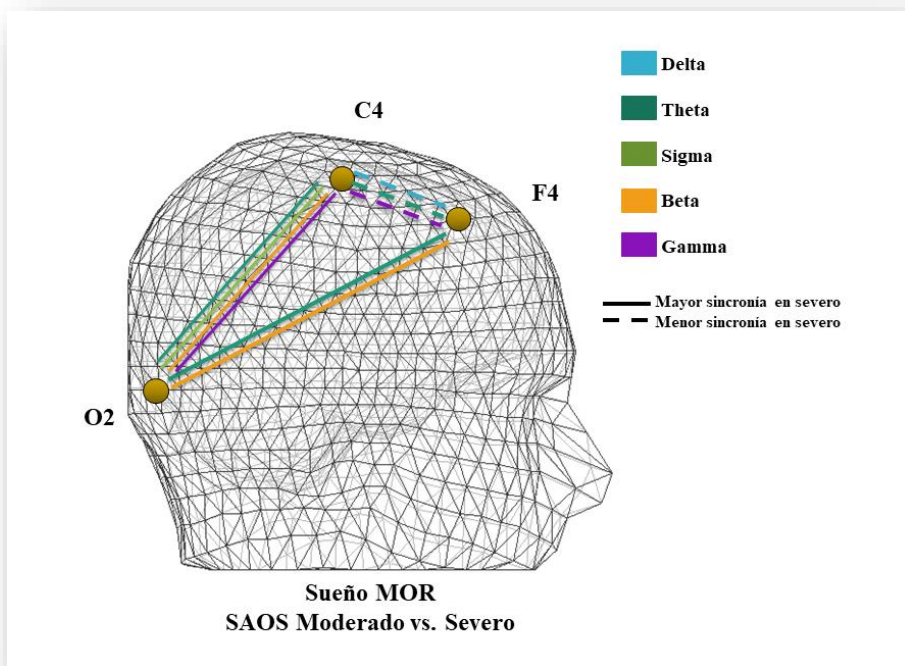


Figura 4. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS en sueño MOR.

Durante el sueño MOR, las bandas de frecuencia que mostraron disminución en la sincronía en el grupo de SAOS severo fueron: delta, theta y gamma en F4C4. Mientras que; en F4O2 theta y beta y para C4O2 theta, sigma, beta y gamma presentaron una mayor sincronía en comparación con el grupo moderado (Figura 4).

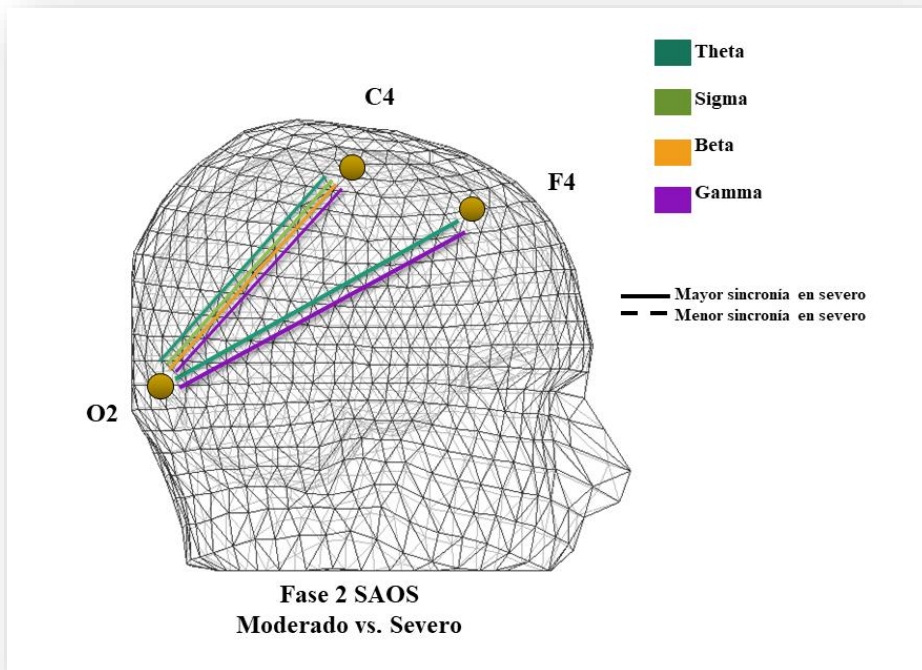


Figura 5. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS durante la fase 2 de sueño.

En la Fase 2 de sueño, no se encontraron diferencias en los pares de electrodos fronto-centrales, sin embargo, theta y gamma en F4O2 y en C4O2 theta, sigma, beta y gamma fueron más sincrónicas en el grupo de SAOS severo (Figura 5).

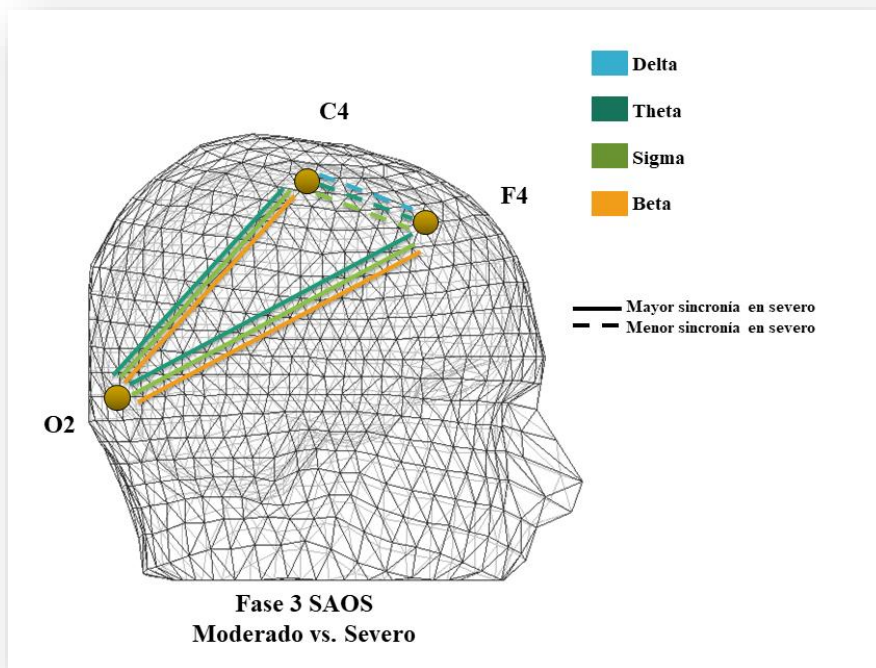


Figura 6. Comparación entre grupos con diferente gravedad de SAOS durante la fase 3 de sueño.

En la Fase 3 de sueño, nuevamente, se observó en los electrodos fronto-centrales, una reducción en la sincronía en las bandas de frecuencia: delta, theta y sigma; y en las regiones posteriores (F4O2 y C4O2), aumentó la sincronía tanto de theta como de sigma y beta (Figura 6).

8.3 Apnea obstructiva severa: hombres versus mujeres

Comparando en términos de sincronía de fase a mujeres y hombres con SAOS severo (Tabla 6) también se observaron diferencias en todas las etapas de sueño, así como en estado de vigilia.

Tabla 6. Diferencias significativas de mujeres y hombres por separado entre SAOS severo y moderado en las diferentes bandas de frecuencia y estados cerebrales.

Vigilia Mujeres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	*0.013	*0.035
Theta	*0.004	*0.038	—
Alfa	—	*0.017	*0.030
Beta	—	**0.008	**0.001
Gamma	**0.001	**0.001	*0.026
Vigilia Hombres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	**0.001	**0.001
Alfa	*0.029	**0.001	**0.001
Beta	—	**0.004	**0.002
Gamma	**0.001	**0.001	*0.013
Sueño MOR Mujeres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	*0.03	**0.006
Sigma	—	**0.004	**0.001
Beta	—	**0.001	**0.001
Gamma	—	—	—
Sueño MOR Hombres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	**0.001	*0.030	—
Theta	—	—	—
Sigma	—	—	—
Beta	*0.03	—	—
Gamma	**0.001	—	*0.01
Fase 2 Mujeres SAOS Moderado vs. Severo			

Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	**0.005	*0.015
Sigma	*0.035	**0.001	**0.001
Beta	—	**0.001	**0.001
Gamma	—	**0.001	—
Fase 2 Hombres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	**0.001	**0.001
Sigma	—	—	—
Beta	—	—	—
Gamma	—	—	—
Fase 3 Mujeres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	*0.002	—	—
Theta	—	**0.004	*0.016
Sigma	—	**0.003	**0.001
Beta	—	**0.001	**0.001
Gamma	—	**0.002	**0.003
Fase 3 Hombres SAOS Moderado vs. Severo			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	*0.020	**0.001	**0.001
Sigma	—	—	—
Beta	—	—	—
Gamma	*0.025	**0.001	**0.001

“—”: no significativo; “*”: $p < 0.05$; “**”: $p < 0.01$.

Como se muestra en la *figura 7*, en estado de vigilia, las mujeres presentaron diferencias en theta y gamma de F4C4, en F4O2 delta, theta, alfa, beta y gamma con menor sincronía en SAOS severo, en C4O2 delta, alfa beta y gamma presentaron mayor sincronía. En contraste los hombres en el mismo estado mostraron mayor sincronía en alfa y gamma de los electrodos fronto-centrales, y tanto para F4O2 como para C4O2 theta, alfa, beta y gamma.

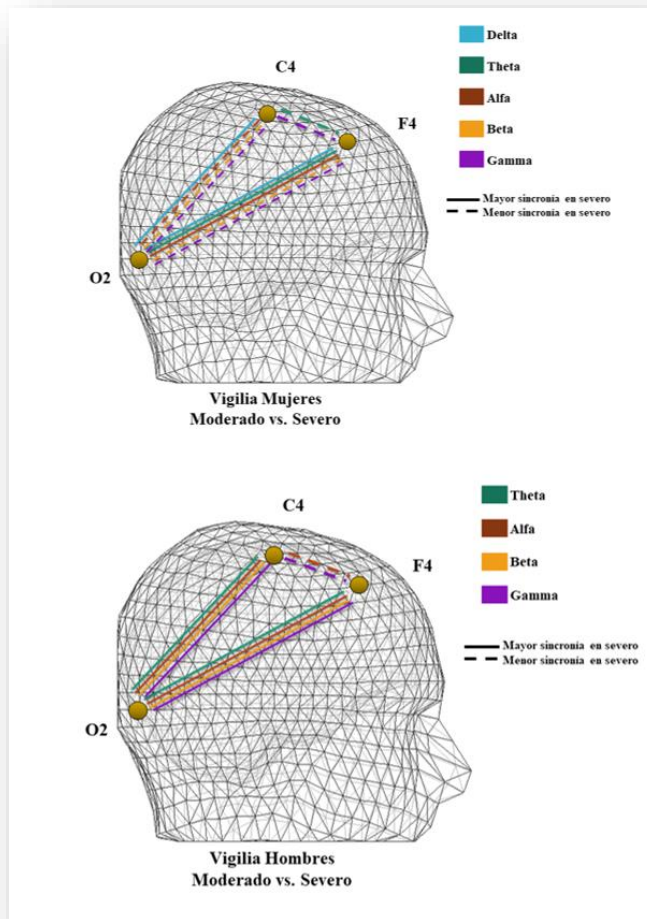


Figura 7. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa en estado de vigilia.

En sueño MOR, mujeres mostraron diferencias solo en los pares de electrodos fronto-occipitales y centro-occipitales y para las bandas de frecuencia: theta, sigma y beta en las que se observa mayor sincronía en el grupo de SAOS severo. Por el contrario, en hombres en las derivaciones F4C4 se encontró menor sincronía en delta y beta, en F4O2, delta más sincrónica para el grupo con mayor severidad. (Figura 8).

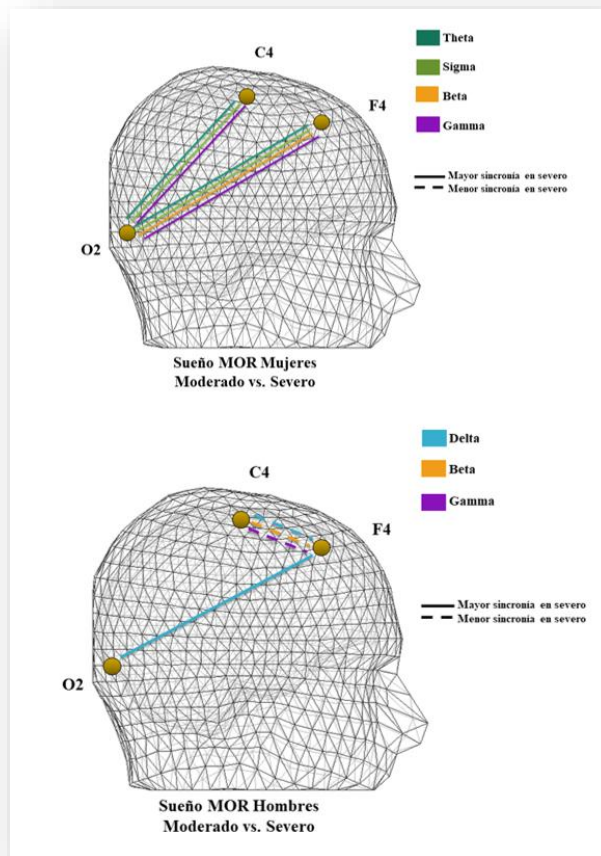


Figura 8. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante sueño MOR.

Durante la fase 2 de sueño, mujeres mostraron una reducción de sincronía en sigma en los electrodos fronto-centrales, por otra parte, las bandas de frecuencia theta, sigma y beta presentaron mayor sincronía en el grupo de SAOS severo y en los pares de electrodos F4O2 y C4O2 respectivamente. En los hombres sólo se reportó diferencias en theta tanto en F4O2 como en C4O2 con mayor sincronía para el grupo severo (*Figura 9*).

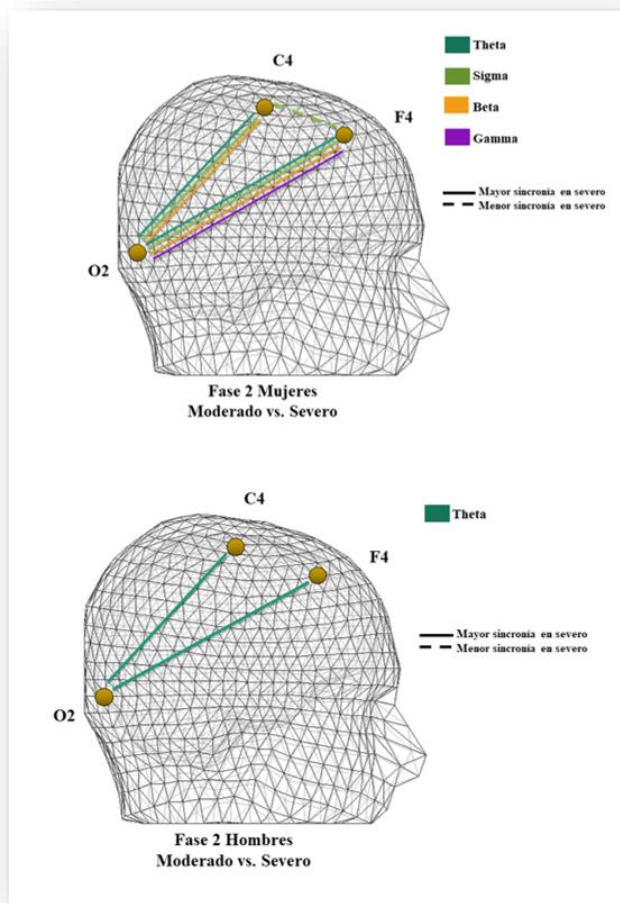


Figura 9. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante fase 2 de sueño

En la fase 3 de sueño, se observó en mujeres una mayor sincronía en F4C4 de frecuencias delta, mientras que, en F4O2 y C4O2 theta, sigma, beta y gamma fueron significativas. Hombres solo reportaron mayor sincronía en theta y gamma de las tres derivaciones (F4C4, F4O2 y C4O2) (Figura 10).

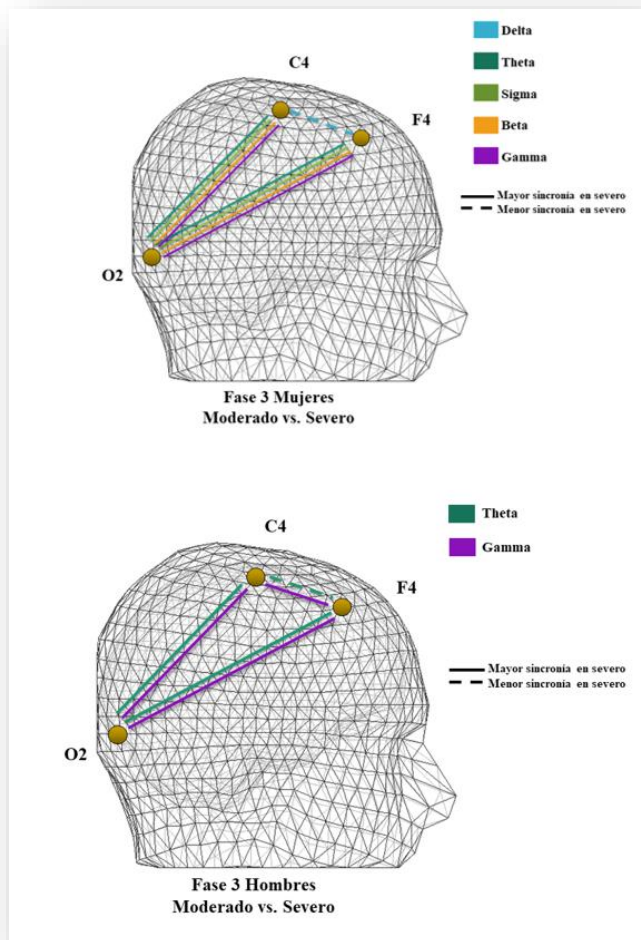


Figura 10. Mujeres en comparación a hombres con apnea severa durante fase 3 de sueño.

8.4 Apnea obstructiva moderada: hombres versus mujeres.

Comparando en términos de sincronía de fase a mujeres y hombres con SAOS moderado y severo (Tabla 7) también se observaron diferencias en todas las etapas de sueño, así como en estado de vigilia. Por otra parte, comparando a hombres y mujeres con la misma gravedad de SAOS (Tabla 7), es decir, mujeres con SAOS moderado vs. hombres con SAOS moderado, se encontró lo siguiente:

Tabla 7. Diferencias significativas entre las etapas de sueño y vigilia entre SAOS moderado y SAOS severo independientemente en las diferentes bandas de frecuencia.

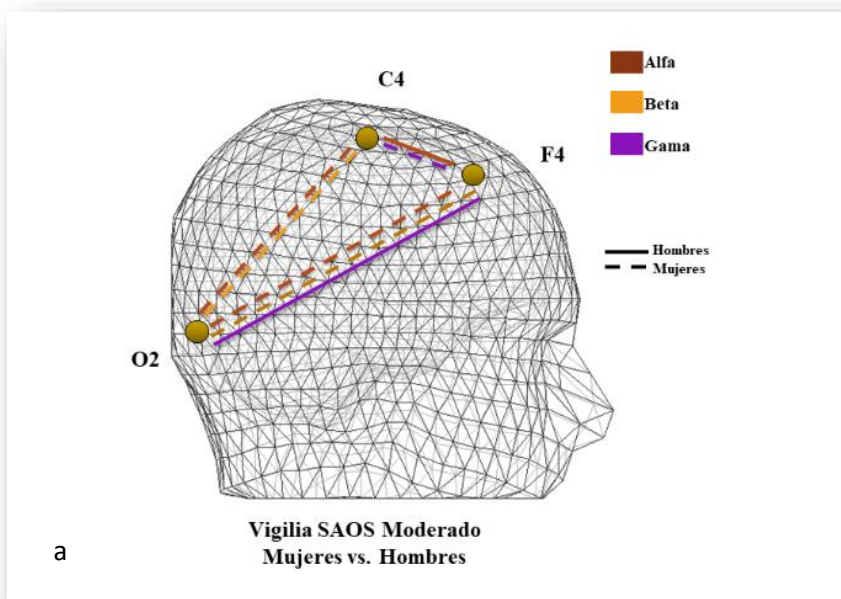
Vigilia SAOS Moderado Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	—	—
Alfa	**0.001	**0.001	*0.011
Beta	—	**0.003	**0.001
Gamma	**0.001	*0.021	-
Vigilia SAOS Severo Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	*0.017	—	**0.001
Alfa	—	**0.001	**0.001
Beta	—	—	**0.001
Gamma	**0.001	**0.001	**0.001
Sueño MOR SAOS Moderado Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	**0.001	—	—
Theta	—	—	*0.033
Sigma	—	—	—
Beta	—	—	—
Gamma	—	—	—

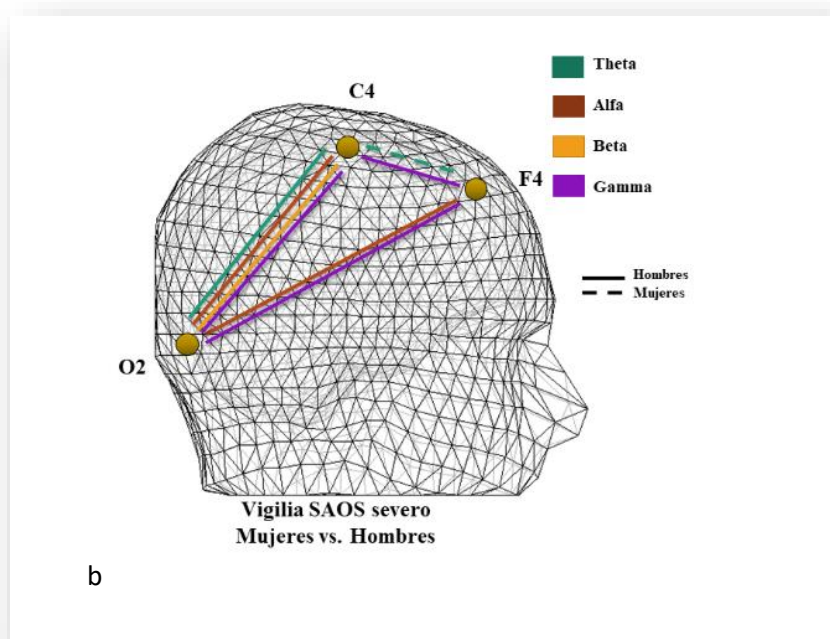
Sueño MOR SAOS Severo Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	*0.046	—	—
Theta	—	—	—
Sigma	—	**0.003	**0.004
Beta	*0.012	*0.04	—
Gamma	**0.001	**0.003	**0.002
Fase 2 SAOS Moderado Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	—	—
Sigma	—	—	—
Beta	—	—	—
Gamma	—	—	—
Fase 2 SAOS Severo Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	*0.044	**0.003	**0.001
Sigma	**0.001	**0.003	**0.001
Beta	**0.001	*0.015	**0.001
Gamma	—	—	—
Fase 3 SAOS Moderado Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	**0.002	—	—
Theta	—	—	—
Sigma	**0.001	**0.004	*0.018
Beta	**0.001	**0.005	—
Gamma	—	**0.001	**0.001
Fase 3 SAOS Severo Hombres vs. Mujeres			
Banda de frecuencia	F4C4	F4O2	C4O2
Delta	—	—	—
Theta	—	*0.001	**0.001
Sigma	**0.001	—	—
Beta	**0.001	—	—

Gamma	—	*0.010	—
-------	---	--------	---

“—”: no significativo; “*”: $p < 0.05$; “***”: $p < 0.01$.

En vigilia se encontró una mayor sincronía de gamma en F4C4 de mujeres y alfa en el grupo de hombres. En F4O2 tanto alfa como beta tuvieron mayor sincronía en mujeres y gamma en hombres, para las derivaciones centro-occipitales, alfa y beta fueron más sincrónicas en mujeres (*Figura 11a*). En vigilia del grupo de SAOS severo (*Figura 11b*), se observó una mayor sincronía en hombres en las siguientes bandas de frecuencia: theta, alfa, beta y gamma. En mujeres, theta en F4C4 fue significativa.





Figuras 11a, 11b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres en estado de vigilia

En contraste, durante sueño MOR, solo se encontraron diferencias en mujeres, en F4C4 delta tuvo mayor sincronía y en C4O2 theta fue más sincrónica. En hombres no se observaron diferencias en cuanto a sincronía (*Figura 12a*). En sueño MOR del grupo de mayor severidad, se encontró mayor sincronía en beta y gamma en hombres en las derivaciones frontocentrales, mientras que, en mujeres la sincronía fue mayor solo en delta. En F4O2 sigma fue más sincrónica en los hombres y beta y gamma tuvieron mayor sincronía en mujeres. Finalmente, en C4O2 gamma tuvo mayor sincronía en mujeres y sigma en hombres (*Figura 12b*).

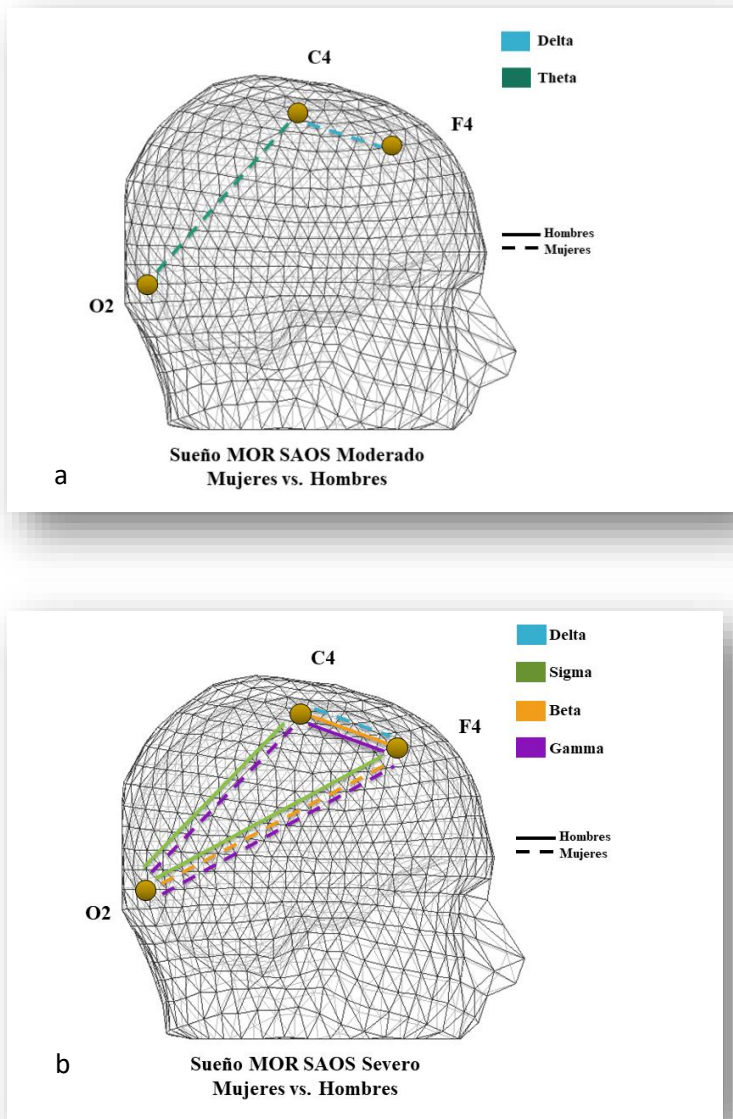


Figura 12a y 12b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres durante sueño MOR.

Para la fase 2 de sueño una mayor sincronía fue observada en mujeres para las bandas de frecuencia: theta, sigma y beta de F4C4, en F4O2 la sincronía fue mayor en hombres solo en theta y sigma, beta también fue mayor en mujeres, en C4O2 la sincronía fue mayor en hombres en todas las bandas de frecuencia antes mencionadas (Figura 13).

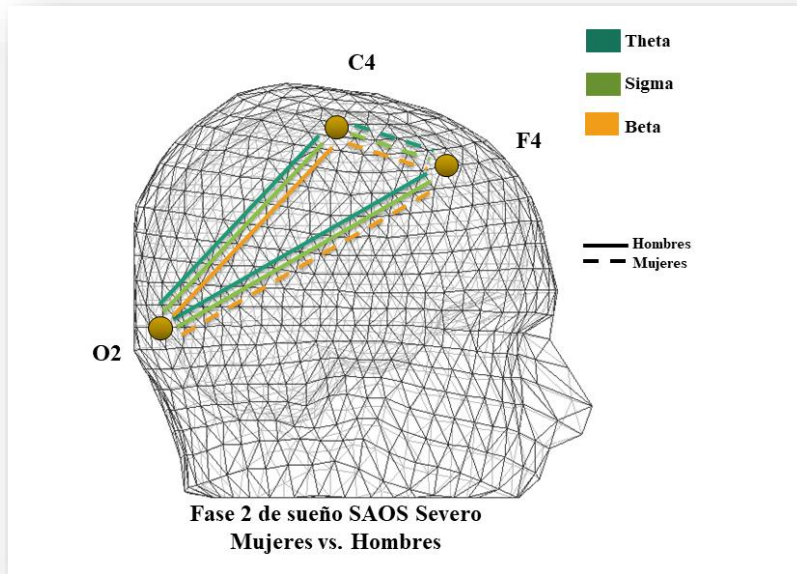
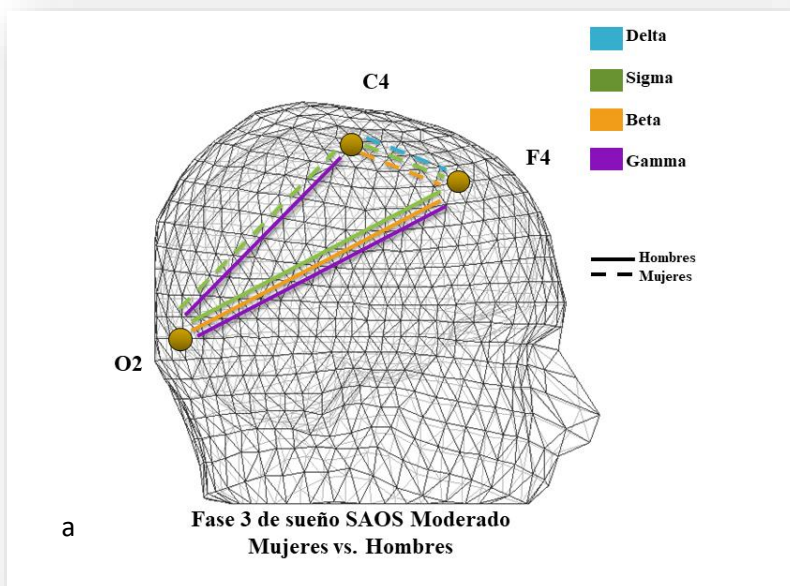


Figura 13. Comparación entre hombres y mujeres de SAOS severo durante la fase 2 de sueño.

En la fase 3 de sueño de SAOS moderado, se observó una mayor sincronía en mujeres en: delta, sigma y beta en F4C4, en hombres fue mayor en sigma, beta y gama de F4O2 y en C4O2 sigma tuvo una mayor sincronía en mujeres, mientras que gama fue mayor en hombres (*Figura 14a*). En la misma fase de sueño del grupo de SAOS severo, las mujeres presentaron mayor sincronía en sigma y beta en los electrodos fronto centrales, mientras que, en theta y gama de F4O2 la sincronía fue mayor en hombres al igual que theta en C4O2 (*Figura 14b*).



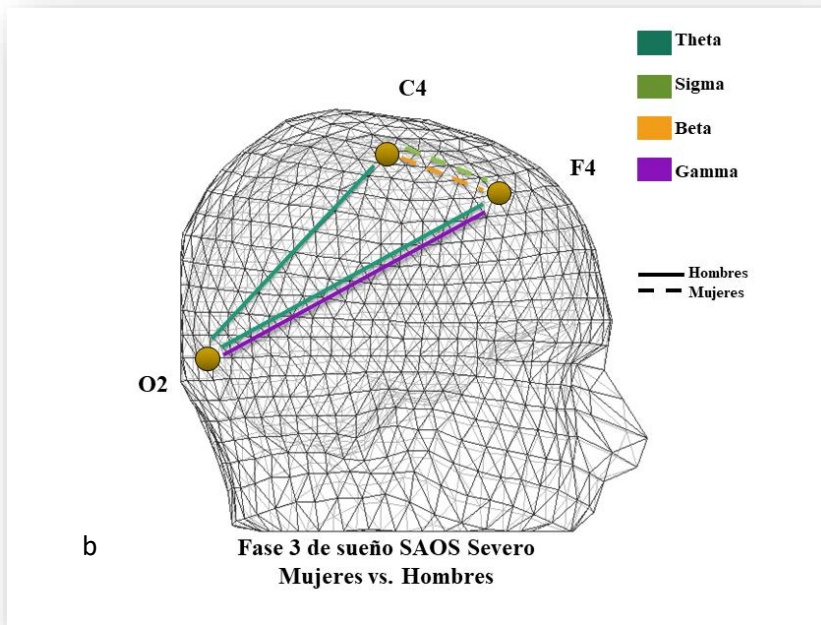


Figura 14a y 14b. Comparación entre SAOS moderado versus severo: hombres y mujeres durante la fase 3 de sueño.

IX. DISCUSIÓN

La presente investigación se llevó a cabo para conocer las alteraciones en la sincronía topográfica de los patrones cerebrales durante las distintas fases de sueño y en vigilia en pacientes con dos niveles de severidad del SAOS y comparar dichos cambios entre hombres y mujeres.

9.1 SAOS moderado en comparación con SAOS severo

Al contrastar ambos grupos de apnea con diferente severidad, se observa una tendencia a presentar mayor sincronía en regiones fronto-centrales para el grupo de apnea moderada, mientras que, regiones más posteriores y occipitales (F4O2 y C4O2) son más sincrónicas en el grupo de mayor severidad. Estos resultados denotan una mayor demanda del sistema proporcional a la gravedad del síndrome, involucrando circuitos más grandes. Existe evidencia que indica que el efecto de acoplamiento temporal o sincronía en la corteza frontal con regiones occipitales es consistente con la propuesta de que el sueño es importante para la restauración de funciones ejecutivas del lóbulo frontal (Corsi-Cabrera et al., 1993) y con la disminución del flujo de sangre en la corteza frontal después de la privación de sueño (Braun et al., 1997).

Se observó que hay un aumento de sincronía sobre todo en las regiones posteriores, este aumento fue constante para el grupo de mayor severidad, dichos hallazgos contrastan con otros estudios (Abeyratne et al., 2010; Rial et al., 2013) donde se reporta baja sincronía durante los periodos apnéicos. Sin embargo, nuestros análisis incluyen la actividad EEG de toda la noche, no sólo en los momentos de mayor hipoxia en los que se podrían desencadenar eventos transitorios que desincronicen la actividad cerebral como los microdespertares

o activaciones EEG. Pese a que se sabe que durante el sueño MOR, se presentan los niveles más bajos de saturación parcial de oxígeno, en la presente investigación no se realizó un análisis detallado de dicho fenómeno.

Por otra parte, existe evidencia de estudios en animales y humanos que apoyan una relación interdependiente entre el SAOS y la enfermedad de Alzheimer (AD) (Shiota et al., 2012; Gao et al., 2013; Ancoli et al., 1991). Múltiples líneas de evidencia sugieren que el SAOS podría potenciar la progresión neuropatológica y clínica de la AD (Andrade, et al., 2018). Probablemente por una combinación de mecanismos incluyendo la modificación en la arquitectura del sueño, hipoxia intermitente y cambios hemodinámicos, y los efectos perjudiciales de sus comorbilidades vasculares, el SAOS puede determinar un contexto acumulativo de predisposición para el desarrollo de AD (Andrade, et al., 2018).

El incremento de sincronía en regiones cerebrales posteriores en el grupo de SAOS severo es similar a lo observado en un estudio realizado por Knyazeva y colaboradores en el 2013, en el cual mediante un análisis de sincronía en pacientes con enfermedad de Alzheimer se reporta mayor sincronía en regiones posteriores en ambos hemisferios, pero con mayor evidencia en el hemisferio derecho en comparación a un grupo control. Esto podría indicar que no sólo existe una relación entre el SAOS y la enfermedad de Alzheimer, sino que una mayor perturbación del sistema deriva en una sincronía excesiva en dichas regiones. Los autores mencionan que, las redes corticales posteriores relativamente hipersincronizadas se superponen con regiones de disminución del metabolismo de oxígeno, el cual también está alterado en pacientes con SAOS y la glucosa (Knyazeva et al., 2013). Como conclusión, Knyazeva y colaboradores sugieren que el aumento de la

sincronización del EEG es una manifestación del estado hipoactivo de una región al comienzo de la enfermedad de Alzheimer. La importancia clínica de esta posibilidad es que los primeros signos del EEG en un estado preclínico de la enfermedad puede ser una hipersincronización en la región posterior de la corteza cerebral. Esta información es de suma importancia para el estudio del desarrollo clínico de pacientes con SAOS, pues podría ser un marcador temprano en pacientes con mayor probabilidad de padecer Alzheimer.

Adicionalmente, como se mencionó previamente, el SAOS está asociado con una pobre calidad de vida de los pacientes, además de todas las disrupciones cognitivas y emocionales con las que se relaciona, existe evidencia que apoya el papel del SAOS en la fisiología de demencias, más específicamente, de la enfermedad de Alzheimer (Andrade, et al., 2018). La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia en todo el mundo y representa más del 70% de todos los casos (Andrade, et al., 2018).

El SAOS, además de ser más frecuente en las poblaciones de mayor edad (como es el Alzheimer), también se ha asociado con el deterioro cognitivo y la demencia. Varios mecanismos que caracterizan al SAOS, como la alteración de la arquitectura del sueño, la hipoxia intermitente, el aumento del estrés oxidativo, los cambios de presión intratorácica y las comorbilidades cardiovasculares, podrían contribuir a un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer (Andrade, et al., 2018).

9.2 Comparación de mujeres vs. hombres

Los mecanismos que subyacen a las diferencias en la prevalencia de SAOS en hombres y mujeres no se entienden completamente. Se han propuesto diferencias de sexo en la estructura y el comportamiento fisiológico de la vía aérea superior, en la morfología craneofacial y en el patrón de

deposición de grasa para dar cuenta de un mayor riesgo masculino (Quintana-Gallego et al., 2004). Por otro lado, como se ha mencionado, las diferencias en la prevalencia por sexo y edad sugieren que las hormonas sexuales juegan un papel importante en la historia natural de la apnea obstructiva.

Comparando mujeres y hombres con apnea severa, se observó una tendencia a una mayor sincronía para ambos sexos, sin embargo, esta tendencia permaneció en el grupo de hombres y en regiones posteriores, es decir, aquellas que pertenecen a los pares de electrodos fronto y centro-occipitales.

En contraste a estos resultados, se observó una menor sincronía para el grupo de SAOS moderado en electrodos fronto-centrales, esto tanto en hombres como en mujeres (a excepción de gamma en la fase 3 de sueño en hombres). Además, mujeres con SAOS moderado presentan mayor alteración en la sincronía tanto en vigilia como en sueño, sin embargo, esto se invierte con la severidad del SAOS.

En 2019, en una investigación llevada a cabo por Liao y cols., con personas sanas, se encontraron diferencias significativas en la intensidad de la sincronía dependientes del género. Se reportó una mayor sincronía en mujeres durante el sueño NMOR y en hombres fue mayor en alfa y beta en vigilia y en sueño MOR. Estos hallazgos son interesantes ya que indican la existencia de diferencias en términos de sincronía dependientes del género.

En estudios previos de privación de sueño en mujeres y hombres, se ha reportado un incremento en la correlación intra-hemisférica en todas las bandas de frecuencia durante la vigilia en reposo en las mujeres privadas de sueño por 38 horas (Corsi-Cabrera et al., 2003). Este hallazgo es importante

ya que los pacientes con SAOS presentan una fragmentación de sueño constante que deriva en una privación del mismo. En la presente investigación se encontró un aumento de correlación generalizado en vigilia, pero en el grupo de hombres con SAOS severo, lo que puede indicar una mayor alteración en los hombres que en las mujeres en cuanto a los efectos de la falta de sueño lo es congruente con el estudio de Corsi-Cabrera et al., 2003. Queda la interrogante de qué tipo de procesamiento o funciones cognitivas específicas podrían verse deteriorados por esta alteración en la sincronía cerebral.

Pocos estudios clínicos han explorado el efecto de género del SAOS sobre funciones cognitivas o en procesos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. En un estudio realizado por Tsai y colaboradores en el 2020, se encontró que los pacientes masculinos, pero no femeninos, con SAOS eran más propensos a la enfermedad de Alzheimer que los controles, lo que ellos refieren que se debe en parte al predominio masculino en el grupo de SAOS en su estudio. Además, para probar si la edad era un factor de riesgo dependiente para demencia en pacientes con apnea obstructiva, se analizaron dos grupos basados en la edad (40-59 vs. ≥ 60 años). Los resultados mostraron que solo los pacientes mayores de 60 años presentaron un riesgo significativo de Alzheimer y confirmaron que el SAOS es un factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer dependiente de la edad.

Por otra parte, en un estudio comparando potencia entre hombres y mujeres con diferentes niveles de gravedad de SAOS, realizado por Muñoz-Torres y colaboradores en 2019, se observaron resultados sexualmente dismórficos, lo cual es congruente a lo antes expuesto. Se observa que independientemente del nivel de severidad de SAOS los hombres siempre

tenían menos potencia que las mujeres, con diferencias estadísticamente significativas durante el sueño MOR en las frecuencias rápidas (beta y gamma) y actividad relacionada con los husos de sueño (banda sigma) durante NMOR. Estos resultados, así como los reportados en el presente estudio indican la existencia de una evolución diferente de las oscilaciones cerebrales entre hombres y mujeres con SAOS, y mientras que en condiciones de SAOS moderado las mujeres presentan mayor alteración, los hombres con SAOS severo presentan mayores alteraciones en la organización de la dinámica tanto en potencia como en la sincronía entre regiones. Hallazgos que apoyan la importancia de estudiar los trastornos del sueño desde una perspectiva de género con el fin de desarrollar criterios diagnósticos más precisos.

Una de las principales limitaciones del estudio es no tener un grupo control con el cual comparar, sin embargo, la presente investigación aporta resultados vanguardistas sobre la diferencia de patrones eléctricos cerebrales que subyacen al SAOS y que evidentemente comparando entre grupos de diferente severidad existen cambios significativos de sincronía y que estos son dependientes del síndrome, así como del sexo. En los pocos estudios que se han realizado de SAOS reportando diferencias entre niveles de severidad del SAOS, se encuentra el realizado por Lee et al en 2008, en el cual estiman las fuentes de la actividad EEG, se explora solo a hombres con SAOS severo en comparación con moderado, sin embargo, los objetivos de dicha investigación difieren con los objetivos del presente estudio, haciendo difícil la comparación de ambos hallazgos.

Finalmente, este estudio aporta conocimiento novedoso acerca de los mecanismos electrofisiológicos básicos que subyacen al SAOS y a su vez, los resultados podrían constituir una herramienta útil en el diagnóstico clínico de

dicha enfermedad. Sin embargo, en el futuro, el proyecto puede ser extendido a investigar si los cambios observados en la sincronía de la actividad cerebral se revierten tras su tratamiento.

Además, explorar el papel de las fluctuaciones de las hormonas sexuales en los cambios reportados sería de suma importancia ya que los niveles desiguales de hormonas sexuales entre las mujeres registradas pueden atenuar las diferencias observadas en hombres y mujeres. Estas investigaciones ampliarían el conocimiento de este síndrome y la interacción con el sistema endocrino. Por lo que es posible que las diferencias relacionadas con el sexo sean más evidentes cuando se comparan hombres y mujeres bajo una influencia hormonal específica, tomando en cuenta las variaciones a lo largo del ciclo menstrual.

Un aspecto que es recomendable cambiar en el futuro es aumentar el número de electrodos y de esta forma poder crear mapas espacio-temporales más amplios del cerebro en el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Sin embargo, este estudio se planteó de acuerdo con las recomendaciones polisomnográficas del manual de la AAMS, para explorar si con los registros realizados en el ámbito clínico arrojan evidencia sustancial de diferencias entre los grupos.

En el futuro, el proyecto también puede ser extendido a investigar diferentes subgrupos de pacientes con trastornos de sueño. De tal forma, que la investigación propuesta aporte un mejor entendimiento de los mecanismos fisiológicos implicados en los procesos cerebrales en el sueño.

El presente trabajo constituye uno de los primeros en evaluar las diferencias clínicas y polisomnográficas en términos de conectividad

funcional comparando hombres y mujeres con diferentes grados de severidad del síndrome de apnea obstructiva de sueño, por lo tanto, entender marcadores del EEG en términos de conectividad funcional (en términos de sincronía) en el paciente con SAOS mejora la comprensión de la naturaleza de la enfermedad. Estos parámetros podrían ser usados como indicador de recuperación y pronóstico de la enfermedad.

X. CONCLUSIÓN

Siendo el SAOS uno de los trastornos con mayor prevalencia en adultos, se necesita contar con herramientas novedosas para entender mejor su fisiopatología que a su vez ayudará a desarrollar tratamientos más eficaces. La investigación en mujeres que sufren de SAOS sigue siendo escasa, sin embargo, en el presente trabajo se describe por primera vez el patrón de actividad eléctrica cerebral sincrónica en una población de mujeres con SAOS moderado comparado con SAOS severo utilizando métodos de QEEG.

La diferencia encontrada en los patrones de sincronía entre hombres y mujeres indica que un mismo trastorno de sueño pueden involucrar mecanismos de coordinación de la actividad cerebral diferentes en hombres y mujeres. Nuestros resultados sugieren un mayor cambio en las redes sincronización en hombres con SAOS severo en comparación con moderado y con mujeres, hallazgo que debe explorarse con mayor detalle en investigaciones futuras en las que se incluya un correlato conductual o cognitivo para explorar alteraciones en funciones específicas debido a la actividad sincrónica observada. Asimismo, la evidencia sugiere que a mayor severidad del SAOS la sincronía tiene un aumento, al menos en regiones fronto-occipitales y centro-occipitales.

Los cambios en la actividad electroencefalográfica encontrados en esta investigación pueden contribuir a comprender los efectos de la somnolencia y al déficit cognitivo descrito en pacientes con apnea del sueño.

De acuerdo con estimaciones del Comité del Instituto de Medicina del Sueño, se sugiere que alrededor del 70-80% de los pacientes que son

diagnosticados con SAOS no reciben tratamiento. Es así que tanto un diagnóstico correcto del síndrome como una rehabilitación subsecuente son una necesidad importante. Los resultados obtenidos podrían arrojar a la luz información valiosa acerca de los cambios neurales que subyacen al SAOS; permitiendo identificar biomarcadores del SAOS que podrían ser de gran utilidad para el desarrollo de futuras pruebas diagnósticas y tratamientos terapéuticos tanto para este trastorno como para trastornos neurológicos con los que se establezca una interacción.

De esta forma, al tener un conocimiento más amplio de las bases neurofisiológicas que subyacen al SAOS puede apoyar en la creación de tratamientos más efectivos y específicos para cada grupo de la población.

XI. REFERENCIAS

- Abeyratne, U. R., Swarnkar, V., Hukins, C., & Duce, B. (2010). Interhemispheric asynchrony correlates with severity of respiratory disturbance index in patients with sleep apnea. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 57(12), 2947–2955. <https://doi.org/10.1109/TBME.2010.2060197>.
- American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 22:667–689.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien Il: *American Academy of Sleep Medicine*.
- Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF (1991) Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J. Am. Geriatr. Soc* 39, 258–263.
- Andrade, A. G., Bubu, O. M., Varga, A. W., & Osorio, R. S. (2018). The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 64(s1), S255–S270. <https://doi.org/10.3233/JAD-179936>.
- Arankowsky G. (1997). Las Funciones del sueño. Citado en: Velázquez J. Ed. Sociedad Mexicana de Sueño UAM-I. México.
- Arckens, Lutgarde & Schweigart, Georg & Qu, Ying & Wouters, Griet & Pow, David & Vandesande, Frans & Eysel, Ulf & Orban, Guy. (2001). Cooperative changes in

GABA, glutamate and activity levels: The missing link in cortical plasticity. *The European journal of neuroscience*. 12. 4222-32. 10.1046/j.0953-816X.2000.01328.x.

Aydore S, Pantazis D& Leahy RM. 2013A note on the phase locking value and its properties. *NeuroImage* 74, 231–244. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.008.

Bahammam A. (2011). Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation. *Annals of Saudi medicine*, 31(1), 1–2. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.75770>.

Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ. (2004) Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 27:305–311.

Baril AA, Gagnon K, Gagnon JF, et al. (2013) Association between waking electroencephalography and cognitive event-related potentials in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*; 14:685-7.

Barrett, K. E. (2013). *Ganong fisiología médica* (24a. ed.), *McGraw Hill*, Mexico.

Basoglu OK, Tasbakan MS. (2017). Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath*. doi: 10.1007/s11325-017-1482-9.

- Beebe, D. W., & Gozal, D. (2002). Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of Sleep Research*, 11(1), 1–16.
- Benington, J. H., Woudenberg, M. C., & Heller, H. C. (1994). REM-sleep propensity accumulates during 2-h REM-sleep deprivation in the rest period in rats. *Neuroscience Letters*, 180(1), 76–80. doi:10.1016/0304-3940(94)90917-2.
- Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. (1979) Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med.* 300(10):513–7.
- Block AJ, Wynne JW, Boysen PG. (1980) Sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in postmenopausal women. *Am J Med.*, 69:75–79.
- Bollinger, T., Bollinger, A., Oster, H., & Solbach, W. (2010). Sleep, immunity, and circadian clocks: a mechanistic model. *Gerontology*, 56(6), 574–580. <https://doi.org/10.1159/000281827>.
- Bouscoulet, L. T., Vázquez-García, J. C., Muiño, A., Márquez, M., López, M. V., de Oca, M. M., Talamo, C., Valdivia, G., Pertuze, J., Menezes, A. M., Pérez-Padilla, R., & PLATINO Group (2008). Prevalence of sleep related symptoms in four Latin American cities. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(6), 579–585.

- Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Selbie S, Belenky G, Herscovitch P. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain*; 120: 1173-7.
- Brust-Carmona H, Galicia M, Flores ÁB, Borunda F, Yáñez O. (2013). Las neurociencias en el diagnóstico y en la evaluación de la rehabilitación integral de secuelas de lesiones cerebrales en el INR. *Investigación en Discapacidad*, 2(1):28-37.
- Buzsáki, G., and Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 203–225. doi: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444.
- Canessa, N., Castronovo, V., Cappa, S. F., Aloia, M. S., Marelli, S., Falini, A., Alemanno, F., & Ferini-Strambi, L. (2011). Obstructive sleep apnea: Brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183(10), 1419–1426. <https://doi.org/10.1164/rccm.201005-0693OC>
- Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la Conducta*. México: *Pearson-Addison*.
- Carrillo-Alduenda L., Manuel, F., Zúñiga, M. R., Maldonado, A. C., Carlos, J., García, V., & Torre-bouscoulet, L. (2010). Síndrome de apnea obstructiva del sueño en población adulta. *Neumol Cir Torax*, 69(2), 103–115.
- Carrillo-Mora, P., Barajas-Martínez, K. G., Sánchez-Vázquez, I., Rangel-Caballero, M. F., Carrillo-Mora, P., Barajas-Martínez, K. G., Sánchez-Vázquez, I., & Rangel-Caballero, M. F. (2018). *Revista de la Facultad de Medicina de la Unam. Revista de*

La Facultad de Medicina (México), 61(1), 6–20.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es.

Cohen M., X. (2014): *Analyzing Neural Time Series Data: Theory and Practice*. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.

Cooper, R., Osselton, J.W. and Shaw. J.C. (1980) *E.E.G. Technology*, 3rd edn., Butterworths. London.

Corsi-Cabrera, M., Muñoz-Torres, Z., del Río-Portilla, Y., & Guevara, M. A. (2006). Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. *International Journal of Psychophysiology*, 60(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.05.004>.

Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Guevara, M. A., & Arce, C. (1993). Gender differences in the EEG during cognitive activity. *International Journal of Neuroscience*, 72(3-4), 257–264. <https://doi.org/10.3109/00207459309024114>.

Corsi-Cabrera, M., Sánchez, A. I., Del-Río-Portilla, Y., Villanueva, Y., & Pérez-Garci, E. (2003). Effect of 38 h of total sleep deprivation on the waking EEG in women: Sex differences. *International Journal of Psychophysiology*, 50(3), 213–224. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00168-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00168-5).

Dang-Vu, T. T. (2013). Prefrontal Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: A Biomarker of Disease Severity? *Sleep*, 36(5), 631–632. <https://doi.org/10.5665/sleep.2610>.

- Daurat, A., Sarhane, M., & Tiberge, M. (2016). Syndrome d'apnées obstructives du sommeil et cognition: une revue. In *Neurophysiologie Clinique* (Vol. 46, Issue 3, pp. 201–215). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.04.002>.
- Destexhe, A. & Sejnowski, T.J. (2003). Interactions between membrane conductances underlying thalamocortical slow-wave oscillations. *Physiological Reviews*, 83(4), 1401-53.
- Dittrich, L. (2016). Patient H.M: A story of memory, madness and family secrets. doi:10.1016/0166-4328(95)00015-1.
- Drucker R. (1995). The function of Sleep is To Regular Cerebral Excitability in Order to Satisfy the requirements imposed by Waking. *Behavioural Brain Research*, Vol.69: 117-124.
- Escobar-Córdoba, Franklin & Liendo, Cesar. (2012). Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia*. 60. 1-3.
- Faber, J., Faber, C., & Faber, A. P. (2019). Obstructive sleep apnea in adults. *Dental Press Journal of Orthodontics*, 24(3), 99–109. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.3.099-109.sar>.
- Ferini-Strambi, L., Marelli, S., Galbiati, A., & Castronovo, C. (2013). Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea.

International Journal of Psychophysiology, 89(2), 203–212.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.03.022>.

Franklin, K. A., & Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-A review on the epidemiology of sleep apnea. In *Journal of Thoracic Disease* (Vol. 7, Issue 8, pp. 1311–1322). *Pioneer Bioscience Publishing*.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11>.

Freeman WJ (2004). Origin, structure, and role of background EEG activity. Part 1. Analytic amplitude. *Clin Neurophysiol* 115: 2077–2088.

Gállego Pérez-Larraya, J., Toledo, J. B., Urrestarazu, E., & Iriarte, J. (2007). Clasificación de los trastornos del sueño. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(SUPPL. 1), 19–36. <https://doi.org/10.1016/b978-84-8086-733-7.00020-6>.

Gao L, Tian S, Gao H, Xu Y (2013) Hypoxia increases Abeta-induced tau phosphorylation by calpain and promotes behavioral consequences in AD transgenic mice. *J. Mol. Neurosci.* MN 51, 138–147.

García-García, Fabio. (2009). Restauración cerebral: una función del sueño. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 10. 274-280.

Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Wu, J., Hong, C., Gottschalk, L. A., Clark, C. P., Bunney, W. E., Jr, Drummond, S. P. A. and Brown, G. G. (2002). Functional brain imaging during sleep and sleep deprivation in health and disease. In: A. I. Pack (Ed.) *Sleep*

Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment (Lung Biology in Health & Disease, vol. 166). *Marcel Dekker Inc.*, New York: 287–326.

Grenèche, J., Sarémi, M., Erhardt, C., Hoeft, A., Eschenlauer, A., Muzet, A., & Tassi, P. (2008). Severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and subsequent waking EEG spectral power. *European Respiratory Journal*, 32(3), 705–709. <https://doi.org/10.1183/09031936.00117507>.

Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson (1988) A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*;93(1):104–9.

Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 66(4), 376–382. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90206-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90206-9).

Jones, S. G., Riedner, B. A., Smith, R. F., Ferrarelli, F., Tononi, G., Davidson, R. J., & Benca, R. M. (2014). Regional Reductions in Sleep Electroencephalography Power in Obstructive Sleep Apnea: A High-Density EEG Study. *Sleep*, 37(2), 399–407. <https://doi.org/10.5665/sleep.3424>.

Klem, G. H., Lüders, H. O., Jasper, H. H., & Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 9(52), 3–6.

- Knyazeva, M. G., Carmeli, C., Khadivi, A., Ghika, J., Meuli, R., & Frackowiak, R. S. (2013). Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(3), 694–705. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012>.
- Koeppen, B. M. and B. A. Stanton (2017). Berne and Levy Physiology E-Book, *Elsevier Health Sciences*.
- Kotterba S, Rasche K, Widdig W, et al. (1998) Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci*; 159:45-50.
- Kritikou, I., Basta, M., Vgontzas, A. N., Pejovic, S., Fernandez-Mendoza, J., Liao, D., Bixler, E. O., Gaines, J., & Chrousos, G. P. (2016). Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: Effects of continuous positive airway pressure. *European Respiratory Journal*, 47(2), 531–540. <https://doi.org/10.1183/13993003.00319-2015>.
- Krueger, J. M., Obál, F., Kapás, L., & Fang, J. (1995). Brain organization and sleep function. Behavioural. *Brain Research*, 69(1-2), 177–185.
- Lachaux JP, Rodríguez E, Martinerie J, Varela FJ. (1999) Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp*; 8: 194-208.
- Lachaux, J., E. Rodriguez, M. Le Van Quyen, A. Lutz, J. Martinerie, and F. Varela. 2000. Studying Single-Trials of Phase-Synchronous Activity in the Brain. *International*

Journal of Bifurcation and Chaos in Applied Sciences and Engineering; 10 (10): 2429– 2439.

Lavie I, Ben-Yosef R, Rubin AE. (1984) Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*; 108:373-76.

Le Van Quyen, M., Foucher, J., Lachaux, J., Rodriguez, E., Lutz, A., Martinerie, J., & Varela, F. J. (2001). Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *Journal of neuroscience methods*, 111(2), 83–98. [https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00372-7](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00372-7).

Lee, H. K., Park, D. H., Shin, H. S., & Hong, S. C. (2008). Comparison of low-resolution electromagnetic tomography imaging between subjects with mild and severe obstructive sleep apnea syndrome: A preliminary study. *Psychiatry Investigation*, 5(1), 45–51. <https://doi.org/10.4306/pi.2008.5.1.45>.

Leech JA, Onal A, Dulberg C, Lopata MA (1988). A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 94:983–988.

Liao, Y., Zhou, G., & Luo, Y. X. (2019). Sex Difference in EEG Functional Connectivity during Sleep Stages and Resting Wake State Based on Weighted Phase Lag Index. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, 648–651. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2019.8857296>.

- Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. (2008). Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev.*; 12:481–496. doi: 10.1016/j.smr.2007.11.003.
- Lira, D., & Custodio, N. (2018). Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Revista de Neuro-Psiquiatria*, 81(1), 20. <https://doi.org/10.20453/rnp.v81i1.3270>.
- Macey, P. M., Kumar, R., Woo, M. A., Valladares, E. M., Yan-Go, F. L., & Harper, R. M. (2008). Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 31(7), 967–977.
- Macey, P. M., Kumar, R., Yan-Go, F. L., Woo, M. A., & Harper, R. M. (2012). Sex Differences in White Matter Alterations Accompanying Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*, 35(12), 1603–1613. <https://doi.org/10.5665/sleep.2228>.
- Macey, P. M., Sarma, M. K., Nagarajan, R., Aysola, R., Siegel, J. M., Harper, R. M., & Thomas, M. A. (2016). Obstructive sleep apnea is associated with low GABA and high glutamate in the insular cortex. *Journal of Sleep Research*, 25(4), 390–394. <https://doi.org/10.1111/jsr.12392>.
- Mannarino, M. R., Di Filippo, F., & Pirro, M. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 23(7), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.05.013>.
- Martinez-Ceron, E., Fernandez Navarro, I., Fernandez Lahera, J. (2010). Síndrome de apneas hipopneas del sueño. *Medicine* 10, 4345–4353.

- Morisson, F., Décary, A., Petit, D., Lavigne, G., Malo, J., & Montplaisir, J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 119(1), 45–52. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.45>.
- Morisson, F., Lavigne, G., Petit, D., Nielsen, T., Malo, J., & Montplaisir, J. (1998). Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*, 11(5), 1135–1140. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11051135>.
- Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE. (2000) Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epileptic patients. *Physica D*; 144:358–69.
- Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin AR, Ghiassi R, Corfield DR. (2003). Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 4: 451–454.
- Muñoz-Torres, Z., Jiménez-Correa, U., & Montes-Rodríguez, C. J. (2020). Sex differences in brain oscillatory activity during sleep and wakefulness in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research*, July 2019, 1–9. <https://doi.org/10.1111/jsr.12977>.
- Murakami S, Okada Y (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *J Physiol* 575: 925–936.

- Novo-Olivas, Carlos & Gutiérrez, Leticia & Bribiesca, José. (2010). Mapeo Electroencefalográfico y Neurofeedback.
- Nunez, P.L. (2009). Physiological Foundations of Quantitative EEG Analysis. En S. Tong & N.V. Thakor. Quantitative EEG Analysis Methods and Clinical Applications. Cap. 1. USA: Artech House.
- O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. (2000) Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 161:1465–1472.
- Park, J. G., Ramar, K., & Olson, E. J. (2011). Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea concise review for clinicians. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(6), 549–555. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0810>.
- Parmeggiani P.L. (1988) Thermoregulation During Sleep From the Viewpoint of Homeostasis. In: Lydic R., Biebuyck J.F. (eds) *Clinical Physiology of Sleep*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7599-6_11.
- Peppard P. E., Szklo-Coxe M, Hla K. M., Young, T. (2006) Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 166(16):1709–1715. doi:10.1001/archinte.166.16.1709.
- Petiau C, Rumbach L, Krieger J. (1994) Cognitive components of event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome: a study of 47 patients prior and after CPAP treatment. *Acta Psychiatr Belg*; 94:98.

Pickett CK, Regensteiner JG, Woodard WD, Hagerman DD, Weil JV, et al. (1989) Progesterin and estrogen reduce sleep-disordered breathing in postmenopausal women. *J Appl Physiol.*, 66:1656–1661.

Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. (1997). *Sleep*, 20(6), 406–422.

Puskás, S., Kozák, N., Sulina, D., Csiba, L., & Magyar, M. T. (2017). Quantitative EEG in obstructive sleep apnea syndrome: A review of the literature. *Reviews in the Neurosciences*, 28(3), 265–270. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0064>.

Quintana-Gallego, E., Carmona-Bernal, C., Capote, F., Sánchez-Armengol, Á., Botbol-Benhamou, G., Polo-Padillo, J., & Castillo-Gómez, J. (2004). Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respiratory Medicine*, 98(10), 984–989. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.03.002>.

Ramos-Argüelles, F., Morales, G., Egozcue, S., Pabón, R. M., & Alonso, M. T. (2009). Técnicas básicas de electroencefalografía: principios y aplicaciones clínicas. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 32 Suppl 3, 69–82. <https://doi.org/10.4321/s1137-66272009000600006>.

Reimund, E. (1994). The free radical flux theory of sleep. *Medical Hypotheses*, 43(4), 231–233. doi:10.1016/0306-9877(94)90071-x.

Rhoades, R. A. and D. R. Bell (2018). *Fisiología Médica: Fundamentos de Medicina Clínica*, Lippincott Williams & Wilkins.

Rial, R., González, J., Gené, L., Akaârir, M., Esteban, S., Gamundí, A., Barceló, P., & Nicolau, C. (2013). Asymmetric sleep in apneic human patients. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 304(3). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00302.2011>.

Rosso IM, Weiner MR, Crowley DJ, Silveri MM, Rauch SL, Jensen JE. (2014). Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *Depress Anxiety*;31(2):115-123. doi:10.1002/da.22155.

Sauseng, Paul & Klimesch, Wolfgang. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 32. 1001-13. 10.1016/j.neubiorev.2008.03.014.

Schwab RJ. (1999) Sex differences and sleep apnoea. *Thorax*. 54:284–285.

Shiota S, Takekawa H, Matsumoto SE, Takeda K, Nurwidya F, Yoshioka Y, Takahashi F, Hattori N, Tabira T, Mochizuki H, Takahashi K (2013) Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid-beta generation in mice. *J. Alzheimers Dis. JAD* 37, 325–333.

Siegel, J. M. (2001). The REM Sleep-Memory Consolidation Hypothesis. *Science*, 294(5544), 1058–1063. doi:10.1126/science.1063049.

- Siegel, J. M. (2003). Why we sleep. *Scientific American*, 289(5), 92–97.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican1103-92>.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24, 49–65, 111–125. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80821-1.
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet (London, England)*, 354(9188), 1435–1439.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8).
- Svanborg, Eva & Guilleminault, Christian. (1996). EEG Frequency Changes During Sleep Apneas. *Sleep*. 19. 248-54. 10.1093/sleep/19.3.248.
- Swarnkar, V., Abeyratne, U. R., & Hukins, C. (2007). Inter-hemispheric asynchrony of the brain during events of apnoea and EEG arousals. *Physiological Measurement*, 28(8), 869–880. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/8/010>.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*, 62(2), 143–150.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004>.
- Toth, M., Faludi, B., Wackermann, J., Czopf, J., & Kondakor, I. (2009). Characteristic changes in brain electrical activity due to chronic hypoxia in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): A combined EEG study using LORETA and omega complexity. *Brain Topography*, 22(3), 185–190. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0110-9>.

- Tsai, M. S., Li, H. Y., Huang, C. G., Wang, R. Y. L., Chuang, L. P., Chen, N. H., Liu, C. H., Yang, Y. H., Liu, C. Y., Hsu, C. M., Cheng, W. N., & Lee, L. A. (2020). Risk of alzheimer's disease in obstructive sleep apnea patients with or without treatment: Real-world evidence. *Laryngoscope*, 5, 1–7. <https://doi.org/10.1002/lary.28558>.
- Urrestarazu E, Iriarte J. (2005) Análisis matemáticos en el estudio de señales electroencefalográficas. *Rev Neurol*;41 (07):423-434.
- Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minaritzoglou A, Alexandropoulou, Roussos C, Kryger M (2006). Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*;7:424–430.
- Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Rhoads NP, Clerk A. (1999). Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 1:51–53.
- Verstraeten, E., & Cluydts, R. (2004). Executive control of attention in sleep apnea patients: Theoretical concepts and methodological considerations. *Sleep Medicine Reviews*, 8(4), 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.01.001>.
- Wackermann J (1996) Beyond mapping: estimating complexity of multichannel EEG recordings. *Acta Neurobiol Exp* 56:197–208.
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., et al. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* 316, 1609–1612. doi: 10.1126/science.1139597.

- Xiromeritis, A. G., Hatziefthimiou, A. A., Hadjigeorgiou, G. M. Gourgoulianis, K. I., Anagnostopoulou, D. N., & Angelopoulos, N. V. (2011). Quantitative spectral analysis of vigilance EEG in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: EEG mapping in OSAS patients. *Sleep and Breathing*, 15(1), 121–128. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0335-6>.
- Yamakoshi S, Kasai T, Tomita Y, Takaya H, Kasagi S, Kawabata M. et al., (2016) Comparison of clinical features and polysomnographic findings between men and women with sleep apnea. *J Thorac Dis* 8: 145–15.
- Young, T., Hutton, R., Finn, L., Badr, S., & Palta, M. (1996). The gender bias in sleep apnea diagnosis: Are women missed because they have different symptoms? *Archives of Internal Medicine*, 156(21), 2445–2451. <https://doi.org/10.1001/archinte.156.21.2445>.
- Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(9), 1217–1239. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>.