



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA, PSICOBIOLOGIA Y
METODOLOGÍA DE LAS CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO

TESIS DOCTORAL

Apnea Obstructiva del Sueño y Funcionamiento Ejecutivo

Paulo Jorge Sargento dos Santos

Salamanca 2015

D^a. M^a VICTORIA PEREA BARTOLOME. Dra. en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología. Catedrática de Universidad. Area de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

D^a. VALENTINA LADERA FERNANDEZ. Dra. en Psicología. Profesora Titular de Universidad. Area de Psicobiología. Dpto. de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento. Facultad de Psicología. Universidad de Salamanca.

CERTIFICAN:

Que el trabajo, realizado bajo nuestra dirección por D. PAULO JORGE SARGENTO DOS SANTOS, licenciado en Psicología y alumno del Programa de Doctorado “Neuropsicología Clínica” titulado, “*Apnea Obstructiva del Sueño y Funcionamiento Ejecutivo*”, reúne los requisitos necesarios para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Salamanca.

Salamanca, abril de 2015

Fdo.: M^a Victoria Perea Bartolomé

Fdo.: Valentina Ladera Fernández

El dulce recuerdo de

mis abuelos, José y João,

mis abuelas, Ilda y Aida,

mi tío Carlos,

mis amigos Xico e Rui Pimpão

Agradecimientos y reconocimientos

Lo primero y más importante de todo, quiero agradecer a las Directoras de esta tesis, Profesora Dra. María Victoria Perea y Profesora Dra. Valentina Ladera, que la han dirigido mediante la promoción de la autonomía y la búsqueda del conocimiento, sino también, como se ya se ha indicado en otra parte, me han llevado por el feliz hallazgo de la Neuropsicología: ¡MUCHAS GRACIAS, MAESTRAS!

A la Universidad de Salamanca, por darme el gran privilegio de ser su alumno.

A todos los Profesores del Programa de Doctorado en Neuropsicología Clínica, por la forma personal, siempre amable y competente, que nos han enseñado.

A todos mis compañeros del Programa de Doctorado en Neuropsicología Clínica (en especial, a Rita Lourenço).

A la Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, de Lisboa, donde trabajo, hace 23 años.

A los dirigentes de la Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, de Lisboa, en las personas del Presidente del Consejo Superior Universitario del Grupo Lusófona, Profesor Dr. F. Santos Neves, del Administrador del Grupo Lusófona, Profesor Dr. Manuel de Almeida Damásio, del Administrador Adjunto, Profesor Dr. Manuel José Damásio, del Rector de la Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Profesor Dr. Mário Moutinho, y del Decano, Profesor Dr. A. Pereira Brandão.

Al Director de la Escuela de Psicología y Ciencias de la Vida, de la Universidade Lusófona de Humanidades y Tecnologias, Profesor Dr. Carlos Poiars, porque, fraternalmente, creyó en mí.

A mi compañera Profesora Alexandra Figueira, por hacer siempre lo que yo no hacía, con una sonrisa.

Al Profesor Dr. Nuno Colaço, porque es un ejemplo de trabajo y responsabilidad y porque también sabe serlo “Preto no Branco”.

A todos mis compañeros de la Universidad, pero muy en especial a los Profesores Pedro Gamito, Jorge Oliveira, Diogo Morais y Paulo Lopes, por su espíritu innovador y ejemplo de solidaridad; sino también a la Profesora Maria Louro por su presencia siempre fraterna y al Profesor Jorge Ferreira por su gran amistad e incentivos.

A D^a Carla Madeira y D^a Graça Rosário, secretarias de la Escola de Psicologia e Ciências da Vida, por su paciencia infinita.

Al Profesor Dr. Américo Baptista y a la Profesora Isaura Lourenço, por animarme a realizar este Programa de Doctorado.

A mi equipo de “Clínica e Psicologia”, Manuela Lucas, Regina Afonso, Maria Castelo y Miguel Faria, gracias por todo lo que han hecho por mí y por la clínica. Un reconocimiento muy especial a Regina Afonso, por su espíritu de lucha e innovación e incondicional colaboración y amistad. Sin su calurosa y especial presencia la “Clínica e Psicologia” ya no existiría y esta tesis no llegaría a su fin: ¡MUCHAS GRACIAS!

A mi compañera de muchas luchas, D^a Mercedes Batalla, por su inmenso sentido de solidaridad y justicia.

Al Profesor Carlos Fernandes da Silva, de la Universidad de Aveiro, por su gran disponibilidad, solidaridad e incentivos.

A los Dr. João Pedro Leandro, del Hospital Amadora/Sintra, Júlio Cardoso, del Hospital de Santa Cruz, Inês Vicente, del Hospital de Covilhã, y Pilar Rente, de la Clínica do Sono, doy las gracias a todos por su enorme disponibilidad.

A D^a Patricia Afonso y D^a Lurdes Afonso, por su gran esfuerzo en los contactos con las instituciones de salud.

A todos los pacientes y voluntarios que han participado en el estudio:
¡MUCHAS GRACIAS!

¡A mis AMIGOS Luis Freire, António Estevinha, João Taborda, Hernâni Carvalho, Victor Santos Oliveira y Sérgio Félix: Gracias por su Amistad!

¡A mis fraternales compañeros, con quienes tengo una cadena de unión!

Y siempre, siempre, a mis padres, hermanos y sobrinos, por ser mi puerto seguro; a Konstança, mi perra, porque me ha enseñado que el verdadero motor del desarrollo es el Amor; por último, pero no en el último lugar, a Beta, mi mujer ¡porque su Amor es Vida! ¡Y esta vida se llama Beatriz, mi muy amada hija!

Índice	
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
<u>PARTE 1. MARCO TEÓRICO</u>	11
CAPÍTULO 1. EL SUEÑO	12
1.1. Introducción	13
1.2. Neurofisiología del Sueño	18
1.3. Neuroanatomía y Neuroquímica del Sueño	26
CAPÍTULO 2. TRASTORNOS DEL SUEÑO. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO	34
2.1. Clasificación de los Trastornos del Sueño	35
2.2. Apnea Obstructiva del Sueño	40
2.2.1. Definición	40
2.2.2. Prevalencia	46
2.2.3. Factores de riesgo	48
2.2.4. Fisiopatología	54
2.2.5. Consecuencias y condiciones asociadas más frecuentes	56
2.2.6. Tratamiento	60
CAPÍTULO 3. FUNCIONES EJECUTIVAS	64
3.1. Definición	65
3.2. Correlatos Neuroanatómicos	70
3.3. Evaluación de las funciones ejecutivas	76
3.4. Validez estructural del constructo funciones ejecutivas	84
CAPÍTULO 4. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO, FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO, AJUSTE EMOCIONAL y CALIDAD DE VIDA	94
4.1. Déficits cognitivos asociados a la Apnea Obstructiva del Sueño	95
4.2. La Apnea Obstructiva del Sueño y el Funcionamiento Ejecutivo	101
4.3. Apnea Obstructiva del Sueño, Ajuste Emocional y Calidad de Vida	109
<u>PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO</u>	114
CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	115
5.1. Objetivos de la investigación	116
5.1.1. Objetivos generales	117
5.1.2. Objetivos específicos	118
5.2. Hipótesis	119
CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA	123
6.1. Diseño	124

6.2. Definición de variables	124
6.3. Participantes	128
6.4. Instrumentos de medida	136
6.5. Procedimiento	176
6.6. Consideraciones éticas para la realización del presente estudio	178
6.7. Análisis estadísticos realizados	179
CAPÍTULO 7. RESULTADOS	181
7.1. Análisis de normalidad de las variables en estudio	182
7.2. Funciones ejecutivas	184
7.3. Ajuste emocional	192
7.4. Calidad de vida	193
7.5. Funciones ejecutivas y ajuste emocional	198
7.6. Funciones ejecutivas y calidad de vida	204
CAPÍTULO 8. DISCUSIÓN	211
CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES	228
REFERENCIAS	234

Índice de Tablas

Tabla 1. Sueño normal	25
Tabla 2. Hipnograma normal	25
Tabla 3. Principales neurotransmisores que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia	33
Tabla 4. Procedimientos en el Test de Latencias Múltiples del Sueño	39
Tabla 5. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios en el Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apnea e hipopnea del Sueño del Grupo Español del Sueño	42
Tabla 6. Estudios de prevalencia de la Apnea Obstructiva de Sueño	47
Tabla 7. Componentes de las Funciones Ejecutivas	69
Tabla 8. Clasificación de los tests de Funcionamiento Ejecutivo y propiedad de los niveles de valoración	82
Tabla 9. Tests tradicionalmente empleados en la valoración del Funcionamiento Ejecutivo	83
Tabla 10. Tests más frecuentemente utilizados para la valoración del Funcionamiento Ejecutivo en la Apnea Obstructiva de Sueño	105
Tabla 11. Descriptivos: edad y escolaridad	132
Tabla 12. Descriptivos. Mini Mental State Examination	133
Tabla 13. Descriptivos. Escala de Somnolencia de Epworth y Cuestionario de Riesgo de Apnea de Sueño	134
Tabla 14. Descriptivos. Índice de Barthel e Índice de Lawton y Brody	135
Tabla 15. Frecuencias de la variable género en cada grupo	135
Tabla 16. Descriptivos: edad y escolaridad por genero	135
Tabla 17. Resultados medios de la <i>ESE</i> por severidad de Apnea Obstructiva de Sueño	138
Tabla 18. Tests a la Normalidad (Variables relativas a las Funciones Ejecutivas)	183
Tabla 19. Tests a la Normalidad (Variables relativas al Ajuste Emocional)	183
Tabla 20. Tests a la Normalidad (Variables relativas a la Calidad de Vida)	184
Tabla 21. Comparaciones apareadas para la puntuación total global de la Batería de Evaluación Frontal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	185
Tabla 22. Comparaciones apareadas para el Span de Dígitos al inverso (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	185
Tabla 23. Comparaciones apareadas para la Generación Fonética – letra P (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	186
Tabla 24. ANOVA de un factor. Generación semántico (animales) y fluidez de acciones (verbos)	186
Tabla 25. HSD de Tukey. Generación semántica (animales) y fluidez de acciones (verbos)	187
Tabla 26. ANOVA de un factor. Porcentaje de errores perseverativos en el Wisconsin Card Sorting Test	187
Tabla 27. HSD de Tukey. Porcentaje de errores perseverativos en el Wisconsin Card Sorting Test	188
Tabla 28. Comparaciones apareadas para la sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la Batería de Evaluación Frontal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	189
Tabla 29. Comparaciones apareadas para el Ítem 1 de la Batería de Evaluación Frontal - Conceptualización (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	190
Tabla 30. Comparaciones apareadas para el Número de respuestas correctas o	

ítems completados en la tarea Stroop Color/Palabra (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	191
Tabla 31. Comparaciones apareadas para el tiempo en segundos en el Color Trail Test 2 (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	191
Tabla 32. Comparaciones apareadas para el ajuste emocional general – SCL90-R (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	192
Tabla 33. Comparaciones apareadas para la sintomatología depresiva – BDI-II (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	193
Tabla 34. Comparaciones apareadas para la calidad de vida global (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	193
Tabla 35. Comparaciones apareadas para el funcionamiento físico (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	194
Tabla 36. Comparaciones apareadas para las limitaciones al desempeño físico (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	194
Tabla 37. Comparaciones apareadas para el dolor corporal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	195
Tabla 38. ANOVA de un factor. Percepción de salud general	195
Tabla 39. HSD de Tukey. Percepción de salud general	196
Tabla 40. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	196
Tabla 41. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	197
Tabla 42. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	198
Tabla 43. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)	198
Tabla 44. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre los rendimientos ejecutivos globales y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	199
Tabla 45. Coeficiente de correlación (Spearman) entre la memoria de trabajo y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	199
Tabla 46. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la fluidez verbal (fonética, semántica y de acciones) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	200
Tabla 47. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la flexibilidad cognitiva (porcentaje de respuestas perseverativas, porcentaje de errores perseverativos y número de categorías completadas en el WCST) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	201
Tabla 48. Coeficiente de correlación (Spearman) entre la programación (ítem programación de la FAB) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	201
Tabla 49. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la sensibilidad a la interferencia (sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la FAB y índice de interferencia del CTT) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	202
Tabla 50. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la sensibilidad a la interferencia (sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la FAB y índice de interferencia del CTT) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	202
Tabla 51. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre el razonamiento abstracto (conceptualización – ítem 1 de la FAB, número total de ensayos en el WCST y porcentaje de respuestas correctas en el WCST) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	203
Tabla 52. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la capacidad atencional (respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo en el	

Stroop Color/Palabra) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	204
Tabla 53. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la velocidad de procesamiento (tiempo en segundos en el Color Trail Test 2) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)	204
Tabla 54. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre los rendimientos ejecutivos globales (rendimiento global en la FAB) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)	205
Tabla 55. Coeficiente de correlación (Spearman) entre la memoria de trabajo (rendimiento en el span de dígitos al inverso) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)	205
Tabla 56. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la fluidez verbal (fonética, semántica y de acciones) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)	206
Tabla 57. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la flexibilidad cognitiva (porcentaje de respuestas perseverativas, porcentaje de errores perseverativos y número de categorías completadas en el WCST) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)	207
Tabla 58. Coeficiente de correlación (Spearman) entre la programación (rendimiento en el ítem programación de la FAB) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)	207
Tabla 59. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la sensibilidad a la interferencia (sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la FAB, índice de interferencia del CTT) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)	208
Tabla 60. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la inhibición (control inhibitorio – ítem 5 de la FAB, número de respuestas casi fallo CTT1 y número de respuestas casi fallo CTT2) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)	208
Tabla 61. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre el razonamiento abstracto (conceptualización – ítem 1 de la FAB, número total de ensayos en el WCST y porcentaje de respuestas correctas en el WCST) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)	209
Tabla 62. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la capacidad atencional (respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)	210
Tabla 63. Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la velocidad de procesamiento (tiempo en segundos en el Color Trail Test 2) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)	210

Índice de Figuras

Figura 1. Hipnograma normal	25
Figura 2. Modelo de interpretación de las posibles incidencias de la hipoxemia, de la fragmentación del sueño y de la excesiva somnolencia en el perjuicio cognitivo observado en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño	98
Figura 3. Modelo comprensivo de conexión entre la obstrucción de las vías aéreas superiores y los déficits cognitivos y comportamentales diurnos	100

Lista de Siglas y Abreviaturas

AASM - American Academy of Sleep Medicine

ACV - Accidente Cerebrovascular

AE - Ajuste Emocional

AOS - Apnea Obstructiva del Sueño

CPAP - (continuous positive airflow pression) presión positiva continua de aire

CRAS - Cuestionario para el Riesgo de Apnea (*Questionnaire for Sleep Apnea Risk*)

CTT - Color Trail Test

CV - Calidad de Vida

DCSAD - Diagnostic Clasification of Sleep and Arousal Disorders

DE - Desvío Estándar

EEG - Electroencefalograma

ERAM - Esfuerzos Respiratorios Asociados a Microdespertares

ESE - Escala de Somnolencia de Epworth (*Epworth Slepness Scale*)

FAB – Frontal Assessment Battery (Batería de Evaluación Frontal)

FE - Funciones Ejecutivas

IAH - Índice de Apneas e hipopneas por hora de sueño

K/S - Test de Kolmogorov-Smirnoff

M - Media

MCST - Modified Card Sorting Test

MMSE - Mini Mental State Examination

NREM - Sueño No REM o Sueño de ondas lentas

Ondas PGO - Puente, Genuculado, Occipital

PAP - (positive airflow pression) presión positiva de aire

PET - Tomografía con Emisión de Positrones (positrón emission tomography)

RDI – Respiratory Disturbance Index

REM Sleep o R - Rapid Eye Movements sleep – Movimientos Oculares Rápidos, durante el sueño o Sueño paradójico

SaO₂ - Saturación del Nivel de Oxígeno en la Hemoglobina

SAOS - Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SEM - Structural Equation Model

SOREM - Sleep onset REM

SRAA - Sistema Reticular Activador Ascendente

TDHD - Trastorno de la Hiperactividad con Déficit Atencional

TMT - Trail Making Test

WAIS-R - Weschler Adult Intelligence Scale – Revised

WSCT - Wisconsin Card Sorting Test

RESUMEN

Resumen

El objetivo de esta investigación es analizar el funcionamiento ejecutivo (FE), el ajuste emocional y la calidad de vida en pacientes con Apnea Obstructiva de Sueño (AOS) de diferente grado de severidad, comparándolos con sujetos normales.

Participaron voluntariamente 60 sujetos, de ambos sexos, entre los 30 y los 65 años de edad ($M=52,65$; $DE=9,88$), de los cuales 20 no tenían ninguna sintomatología de trastorno del sueño y 40 están diagnosticados de AOS a través de polisomnografía nocturna estándar, no tratados médicamente y sin comorbilidades asociadas.

Los 3 grupos ($n=20$, sin síntomas; $n=20$, diagnosticados de AOS leve-moderada; $n=20$, diagnosticados de AOS severa) se compararon a través de una batería para valoración del FE (con las medidas más utilizadas y en los dominios más señalados en los estudios sobre AOS) y de instrumentos de valoración psicométrica del ajuste emocional (BDI-II; SCL-90-R) y de la calidad de vida (SF-36).

Se verificaron diferencias entre los grupos con y sin AOS en diversos dominios del FE, en el ajuste emocional y en calidad de vida. Sin embargo, al comparar los grupos de distinta severidad de la AOS, sólo se encontraron diferencias en una subescala del SF-36. Se verificaron asociaciones entre diferentes dominios del FE y el ajuste emocional y la calidad de vida, en sujetos con AOS de diferente severidad.

El Índice de Apneas/Hipopneas no se mostró coherente en las supuestas diferencias de la severidad de la AOS en variables neuropsicológicas y emocionales e funcionales.

Palabras Clave: Ajuste Emocional; Apnea Obstructiva del Sueño; Calidad de Vida; Funcionamiento Ejecutivo; Severidad

ABSTRACT

ABSTRACT

The main goal of this research was to analyze executive functioning (EF), emotional adjustment and quality of life in patients with different degrees of Obstructive Sleep Apnea severity (OSA), compared with normal subjects.

Sixty subjects of both sexes participated voluntarily, aged between 30 and 65 years ($M = 52.65$; $SD = 9.88$), of which 20 had no symptoms of sleep disorder and 40 are diagnosed with OSA through standard overnight polysomnography, not treated medically, without comorbidities.

The 3 groups ($n = 20$, no symptoms; $n = 20$, diagnosed with mild to moderate OSA; $n = 20$, diagnosed with OSA severe) were compared through a battery for assessment of EF (with the most used measures referred in literature), and psychometric assessment instruments of emotional adjustment (BDI-II and SCL-90-R) and quality of life (SF-36). Differences between the groups with and without OSA in various domains of EF in emotional adjustment and quality of life were verified. However, when comparing the groups of different severity of OSA, differences were only found in a subscale of the SF-36. Associations between different domains of FE and emotional adjustment and quality of life in subjects with different severity OSA diagnostic were found.

The Apnea/Hypopnea Index was not consistent in the putative differences of the OSA's severity in neuropsychological, emotional and functional variables.

Key Words: Emotional Adjustment; Executive Functioning; Obstructive Sleep Apnea; Quality of Live; Severity

INTRODUCCIÓN

Introducción

El sueño es una de las funciones más complejas y más necesarias en nuestra vida y en la de muchos otros seres vivos. A pesar de que no existe una teoría unificada sobre el sueño y, por lo tanto, no sabemos con certeza por qué dormimos, lo cierto es que tenemos que hacerlo de forma cíclica y su privación tiene implicaciones importantes para nuestro bienestar y salud. La complejidad neuroanatómica, neurofisiológica y neuroquímica es comparable a la importancia que tiene el sueño como comportamiento humano: pasamos aproximadamente un tercio de nuestras vidas durmiendo.

Los trastornos del sueño constituyen un foco de gran interés para los investigadores, elaborándose a partir de los años setenta la “*Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño*” (AASM, 1990, 2001, 2005, 2014).

Uno de los trastornos presentes en la *Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño* es la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS), cuya primera descripción como entidad clínica específica en la literatura también surgió en la década de los setenta (Guilleminault, Tilkian y Dement, 1976).

La AOS se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción parcial (hipopneas) o total (apneas) de las vías aéreas respiratorias durante el sueño, por un período de tiempo superior a 10 segundo (AASM, 2005, 2014). La disminución del flujo de aire, o incluso su privación, provoca insaturación de oxígeno y el esfuerzo respiratorio asociado provoca múltiples despertares durante el sueño.

Además de la hipoxemia, resultante de la insaturación de oxígeno, y de la alteración de la arquitectura del sueño, resultante de los múltiples despertares, a este síndrome también se asocia la excesiva somnolencia diurna (Knoepke y Aloia, 2009).

Su fisiopatología implica tres factores: anatómico (ej. cuello ancho), muscular (actividad muscular de las vías aéreas reducida y mantenimiento de la actividad

diafragmática) y neurológico (eventual déficit de factor reflejo en la actividad cerebral) (Eguia y Cascante, 2007; Verbraecken y De Backer, 2012).

El estándar del diagnóstico es la polisomnografía nocturna y uno de los indicadores más comúnmente usados para definir la severidad del trastorno es el *Índice de Apneas e hipopneas* (número de episodios por hora de sueño) (Paiva y Penzel, 2011). Asimismo, se han desarrollado algunas escalas de valoración de la somnolencia (ej. Johns, 1991) o incluso escalas de *screening* de riesgo de AOS (ej. Questionnaire for Sleep Apnea Risk [Cuestionario de Riesgo de Apnea de Sueño]; University of Maryland, Medical Center; 2010; Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014).

La prevalencia de la AOS es de 2-3 hombres por cada mujer, especialmente entre 30 y 60-70 años, incrementándose la tasa con la edad y, en las mujeres, con particular incidencia tras la menopausia. Además de la edad y del género, se han señalado como factores de riesgo: el perímetro del cuello, la obesidad (esencialmente obesidad central), las malformaciones craneofaciales, el tabaquismo, el consumo de alcohol continuo y supuestos antecedentes familiares (AASM, 2001, 2005, 2014).

Los síntomas más prevalentes son los siguientes: roncopatía, paradas respiratorias durante el sueño (superiores a 10 segundos), atragantamiento, esfuerzo respiratorio, despertar con la boca seca y cefaleas, excesiva somnolencia diurna, insomnio y cansancio (AASM, 2001, 2005, 2014).

Se trata de una patología que tiene múltiples comorbilidades. Las más comunes son: la hipertensión (Elias, Goodell y Dore, 2012), las enfermedades cardíacas (Eggermont, de Boer, Muller, Jaschke, Kamp y Scherder, 2012), las enfermedades cerebro-vasculares (Lesniak, Bak, Czepiel, Seniow y Czlonkowska, 2008; Riepe, Riss, Bittner y Huber, 2004; Zinn, Bosworth, Hoenig y Swartzwelder, 2007), la obesidad

(Smith, Hay, Campbell y Trollor, 2011), la diabetes y el síndrome metabólico (Yates, Sweat, Yau, Turchiano y Convit, 2012).

Se ha señalado que la AOS puede tener importantes repercusiones sobre funcionamiento cognitivo, conductual y funcional del sujeto (Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira, 2012; Sforza y Roche, 2012), en especial sobre el funcionamiento ejecutivo (ej. Saunamäki y Jehkonen, 2007a, Saunamäki Himanen, Polo, y Jehkonen, 2009), en el ajuste emocional (Baran y Richert, 2003; Dumitru et al, 2011; Ishman, Cavey, Mettel y Gourin, 2010; McCall, Harding y O'Donovan, 2006; Saunamäki y Jehkonen, 2007b; Schröder y O'Hara, 2005; Surani, Rao, Surani, Guntupalli y Subramanian, 2013) y en la calidad de vida (Akashiba et al, 2002; Mullerpattan y Udwardia, 2012; Verwimp, Ameye y Bruyneel, 2013).

Los componentes más afectados del funcionamiento ejecutivo son: memoria de trabajo, fluidez verbal fonológica, flexibilidad cognitiva y planificación (Saunamäki y Jehkonen, 2007a). Otras funciones cognitivas como la atención/vigilancia, la memoria visual y verbal a largo plazo, habilidades visoespaciales y constructivas también se encuentran afectadas (Andreou, Vlachos y Mankanikas, 2012; Bucks, Olaithe y Eastwood, 2012; Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira, 2012; Sforza y Roche, 2012). No obstante, el impacto de la severidad de la AOS en el funcionamiento ejecutivo no está estudiado y los datos referentes al ajuste emocional y calidad de vida tampoco se han aclarado. Además de estas cuestiones tenemos que destacar que en la mayoría de los estudios no se tiene en cuenta la influencia de las comorbilidades más comunes en la AOS (ej. diabetes e hipertensión) sobre el funcionamiento ejecutivo, ajuste emocional y calidad de vida de los sujetos que presentan este trastorno.

En este trabajo, pretendemos, estudiar el impacto que tiene la AOS de diferente grado de severidad en el funcionamiento ejecutivo, el ajuste emocional y en la calidad

de vida de los pacientes que presentan este trastorno, controlando las comorbilidades asociadas más frecuentes.

Para cumplir el objetivo de este trabajo, lo hemos estructurado de la siguiente manera:

Parte I: Marco Teórico. Consta de los siguientes capítulos:

1 – **El Sueño.** Se describe el concepto, neuroanatomía, neurofisiología y neuroquímica.

2 – **Trastornos del Sueño. Apnea Obstructiva del Sueño,** se define el sistema de clasificación y diagnóstico de la AOS, su prevalencia, los factores de riesgo, la fisiopatología, las consecuencias y comorbilidades más frecuentes y su tratamiento.

3 – **Funciones ejecutivas.** Se presenta el concepto, correlatos neuroanatómicos y evaluación de las funciones ejecutivas.

4 – **Apnea Obstructiva de Sueño, Funcionamiento Ejecutivo, Ajuste Emocional y Calidad de Vida,** se analizan los déficits cognitivos asociados a la AOS, centrándonos posteriormente en el impacto que tiene sobre el funcionamiento ejecutivo, en el ajuste emocional y en la calidad de vida.

Parte II: Estudio empírico. Consta de los siguientes capítulos:

5- **Objetivos** generales y específicos e **hipótesis** planteadas.

6 – **Metodología,** donde se exponen los pasos llevados a cabo para la realización de esta investigación, diseño, descripción de variables, participantes, instrumentos de medida utilizados y procedimiento.

7 – **Resultados.** Se presenta la justificación para el tratamiento estadístico efectuado y se describen los resultados obtenidos.

8 – **Discusión.** En este capítulo procedemos a discutir los resultados obtenidos, comparándolos con los obtenidos por otros investigadores.

9 – **Conclusiones.** Se presentan las principales conclusiones del estudio

Referencias. En último lugar se presentan las referencias bibliográficas.

PARTE I. MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1 – EL SUEÑO

***CAPÍTULO 2 – TRASTORNOS DEL SUEÑO. APNEA
OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO***

CAPÍTULO 3 – FUNCIONES EJECUTIVAS

***CAPÍTULO 4 – APNEA OBSTRUCTIVA DE SUEÑO,
FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO, AJUSTE EMOCIONAL Y
CALIDAD DE VIDA***

CAPÍTULO 1. EL SUEÑO

1.1. Introducción

1.2. Neurofisiología del sueño

1.3. Neuroanatomía y neuroquímica del sueño

1. EL SUEÑO

1.1. Introducción

El sueño es uno de los comportamientos que más fascina a la humanidad. Ha sido objeto de interés para múltiples áreas del conocimiento y objeto de inspiración para diversas expresiones artísticas, que van desde la poesía - como el intenso y dramático soliloquio “*Ser o no ser*” del célebre dramaturgo británico William Shakespeare (“*To be or not to be*”, Hamlet, 3)- hasta las bellas artes, donde destaca el fabuloso cuadro “*El Sueño*” del pintor español surrealista Salvador Dalí.

En los seres humanos, este estado (o conjunto de comportamientos) ocupa, como media, un tercio de la vida. A pesar de su gran frecuencia y de que sabemos que no podemos estar sin dormir, ya que se trata de un estado que, aunque se puede aplazar, no se puede evitar, su explicación aún permanece indeterminada y es objeto de múltiples controversias.

Casrkadon y Dement (2000) definen el sueño en términos comportamentales y fisiológicos: “*el sueño es un estado comportamental reversible de desconexión perceptiva y ausencia de respuesta al medio ambiente [al que se asocia] una compleja amalgama de procesos comportamentales y fisiológicos*” (p. 13). Esta definición, a pesar de ser general, nos revela dos aspectos fundamentales: a) se trata de un estado reversible (al contrario de otros estados aparentemente semejantes, como el estado de coma irreversible), b) que está asociado a múltiples procesos comportamentales, fisiológicos, químicos y a sus respectivas concomitantes anatómicos, como se describirá más adelante.

A pesar de manifestarse mediante diferentes formas, intensidad y duración, el estado de sueño parece ser común a los vertebrados o, incluso, a todos los animales (Allada y Siegel, 2008; Bear, Connors y Paradiso, 2002; Corner, 2013; Corner y Van

der Togt, 2012; Kolb y Whishaw; 2005; Purves et al., 2004; Sehgal y Mignot, 2011; Siegel, 2009). A este propósito se puede mencionar, por ejemplo, el trabajo de Hardi, Hall y Rosbash (1990), que mostró la existencia de ciclos circadianos en las drosófilas, el de Okamura y colaboradores (1999), que dio a conocer el *feedback* molecular que regula los relojes circadianos de la mosca de la fruta y el de Alphen, Kirszen, Kottler y Swinderen (2013), que sugiere la existencia de un estado de sueño profundo dinámico en las drosófilas o los trabajos de Frank, Waldrop, Dumoulin, Aton y Boal (2012), del sueño en el calamar, o en cigalas (para revisión, Ramón, Mendoza-Ángeles y Hernandez-Falcon, 2012). Asimismo, ya en la década de los setenta se conocía la existencia de animales que distribuyen el sueño alternamente por los dos hemisferios cerebrales como forma de adaptación al medio ambiente, como es el caso de algunas especies de delfines (Allison, Van Twyver y Goff, 1972). Sobre este tema, una de las revisiones más relevantes es la realizada por Allison y Cicchetti (1976), cuya publicación despertó el interés por la investigación de las diferentes estructuras y alternativas de sueño entre los mamíferos. Así, sabemos que el período medio de sueño entre los mamíferos es muy variable (desde aproximadamente 2 horas para gran parte de los ungulados – por ejemplo el burro u el caballo, hasta 18-20 horas para algunos felinos y algunos mamíferos roedores – por ejemplo el armadillo o el murciélago) (Capellini, Barton, McNamara, Preston y Nunn, 2008; Siegel, 2005). Como sugiere Siegel (2005), entre los mamíferos, la cantidad y la naturaleza del sueño están asociadas a la edad, a la dimensión corporal y algunas variables ecológicas, como el hecho de que animal viva en un ambiente terrestre o acuático, su dieta y la seguridad del lugar donde duerme.

Además de las diferencias en relación a la media de horas de sueño, también se constatan diferencias en los comportamientos y en la fisiología del sueño. (Philips,

Robinson, Kedziora y Abeysuriya, 2010). Los ungulados, por ejemplo, durante las horas de sueño (como media, de 3 a 4 horas) presentan distintas manifestaciones comportamentales, como en el caso de los caballos, que duermen la mayor parte del tiempo de pie o sentados, acostándose únicamente en la fases REM (*Rapid Eye Movement*) (Kolb y Wishaw, 2005)

El número de horas de sueño en los seres humanos se distribuye de acuerdo con una curva normal. Como media, el ser humano duerme 7,5 horas (8,5 horas el fin de semana), (Carskadon y Dement, 2011) de forma que dos tercios de la población dormirán entre 6,25 y 8,75 horas por noche (Purves et al., 2004). Pero la duración diaria de sueño varía en función de la distribución de sus períodos (Carskadon y Rechtschaffen, 2005) y a lo largo de la vida (Hobson, 1990). Un feto con más de 8 meses, por ejemplo, duerme aproximadamente el mismo número de horas que un bebé durante el primer mes de vida (como media 16 horas al día, divididas entre el período de la noche y el período del día, entre secuencias de sueño y múltiples despertares). Al final del primer año de vida, el ser humano dormirá como media 12 horas al día (repartidas un 85% durante la noche, con eventuales despertares, y un 15% durante el día distribuido entre dos siestas). A los 10 años de edad dormirá, como media, 10 horas, concentradas exclusivamente en el período nocturno. Alrededor de los 20 años dormirá, como media, 7,5 horas, concentradas durante la noche. Las horas de sueño tenderán a disminuir con la edad, de forma que entre la población geriátrica se constatan medias de sueño entre 4 y 5 horas. No obstante, a pesar de que el número de horas de sueño va disminuyendo a lo largo de la vida (Ohayon, Carskadon, Guilleminault y Vitiello, 2004) los estudios de autoinforme en población geriátrica pueden no reflejar el total de horas de sueño, ya que en este tipo de poblaciones las siestas son bastante comunes y, generalmente, están infravaloradas (Carskadon y Dement, 2011; Paiva y Penzel, 2011).

En el ser humano, tal como en otros animales, el sueño forma parte de un estándar cíclico de naturaleza circadiana (del latín, *circae*, cerca, alrededor de, *die*, día), con una duración aproximada de 24 horas. No obstante, los ya clásicos estudios de Aschoff (1965) demostraron que, ante la privación de cierto número de elementos (o pistas ambientales), el ciclo circadiano se ajustaba a 26 horas, una semana después de la inserción de voluntarios en ambientes privados de pistas ambientales (como por ejemplo, luz y sonido, entre otras). No obstante, tras la reinserción de los voluntarios en ambiente normal, el ritmo circadiano de 24 horas se recuperaba en un período muy similar al tiempo que les hubiera llevado adaptarse en un ambiente de privación. Tales datos llevaron a considerar la existencia de un “*reloj biológico*” interno que funciona incluso cuando están ausentes las informaciones externas para la valoración del tiempo. De esta forma, se introdujo el concepto “*temporizador*” o “*sincronizador*” (del alemán, *Zeitgeber*) para señalar pistas externas o ambientales que sincronizan un oscilador endógeno con el ciclo ambiental. Tal concepto se ha revelado fundamental en los procesos neuroquímicos del ciclo sueño/vigilia, a los que aludiremos más adelante.

Además del ciclo circadiano vigilia/sueño, el sueño, en sí mismo, no es un estado constante y está constituido por diferentes fases que representan otro tipo de ciclo – el ultradiano (Bear, Connors y Paradiso, 2002; Lavie, 1982; Putilov, 2011; Rempe, Best, Terman, 2010). El ciclo ultradiano será objeto de descripción en el apartado Neurofisiología del Sueño.

El sueño es una función que aún no comprendemos en su totalidad. No sabemos exactamente por qué dormimos, ni tampoco sabemos por qué tenemos esa necesidad. Simplemente, sabemos que no podemos estar sin dormir. Sólo podemos aplazar esta necesidad durante cierto tiempo y, al contrario de lo que sucede con otras necesidades como el hambre y la sed, no podemos resistirnos al sueño. También sabemos que, a

pesar de que existen diferencias individuales, el sueño es una función esencial para la salud de los seres humanos. Su privación puede provocar secuelas neurocognitivas y su privación continua puede provocar importantes desajustes emocionales (cambios de humor de ánimo) o, incluso, producir alucinaciones (Basner, Rao, Goel y Dinges, 2013; Kilgore, 2010; Lim y Dinges, 2010; Luyster, Strollo Jr., Zee y Walsh, 2012; Purves et al., 2004).

A pesar de que la privación del sueño produce una sintomatología grave, esta sintomatología puede remitir completamente, sin dejar secuelas duraderas después de reponer el sueño. El caso de Randy Gardner (Bear, Connors y Paradiso, 2002) constituye un ejemplo de lo que acabamos de señalar. En el transcurso de una Feria de Ciencias en San Diego, Gardner, un joven estudiante norteamericano de 17 años, decidió intentar batir el record mundial de vigilia continua. En efecto, el joven estudiante, con la colaboración de compañeros, se mantuvo despierto durante once días (264 horas consecutivas). Durante este período presentó sintomatología de desajuste emocional, neurovegetativa e, incluso, delirante. No obstante, tras dos noches de sueño (de 15 y 10,5 horas, respectivamente), con un intervalo de 23 horas, Gardner fue dejando de presentar sintomatología de privación, empezando a dormir regularmente, sin que se observasen efectos perjudiciales duraderos.

No obstante, cabe señalar que, por el contrario, también existen evidencias de que la privación puede tener efectos más graves o incluso letales, como bien demostraron Rechtschaffen, Gilliland, Bergmann y Winter (1983). En este estudio los autores comprobaron que la privación de sueño en ratones (entre 6 y 33 días) llevaba al deterioro de las funciones fisiológicas, con intensa debilidad e, incluso, muerte, especialmente en los animales de edad más avanzada.

De esta forma, se mantiene una controvertida discusión sobre los datos. Asimismo, a pesar de que no existe un consenso teórico sobre la importancia y la necesidad del sueño, no quedan dudas de que su privación es particularmente nociva y su necesidad más que evidente, pues aunque nos acostemos relajadamente 8 horas por noche, si permanecemos en vigilia (aunque estemos relajados y con menos gasto de energía) no conseguiremos sustituir la reparación que permite el sueño.

1.2. Neurofisiología del Sueño

Hasta hace aproximadamente 60 años, el sueño se consideraba un estado fisiológicamente estable y unitario para la rehabilitación y la restauración del desgaste energético de la vigilia. Simplemente, se consideraba como una función pasiva, donde el cerebro también estaría “descansando”. A pesar de que la electroencefalografía fue descubierta por Hans Berger en 1926 (con los primeros registros humanos) y fue descrita científicamente en 1929 (“*Über das Elektrenkephalogramm des Menschen*”) (in Haas, 2003), de que los trabajos de Loomis, Harvey y Hobart (1937) hubiesen registrado ondas lentas en el electroencefalograma del sueño y de que Moruzzi y Magoun (1949) hubiesen comprobado la influencia del Sistema Reticular Activador Ascendente en la modulación del ritmo circadiano, lo cierto es que, hasta 1953 no apareció el primer trabajo de razonable complejidad con electroencefalografía durante el sueño. Este trabajo permitió un cambio radical con relación a lo que se pensaba sobre la actividad cerebral durante este estado. Ese año fue cuando Aserinsky y Kleitman (1953) mostraron por primera vez que el sueño humano comprende diferentes fases que se producen en una secuencia o en un estándar específico. Alertados por un conjunto de investigadores que habían observado insistentemente y descrito la existencia de movimientos rápidos de los ojos en seres humanos y algunos animales, los autores

presentaron la evidencia de lo que se vino a denominar *REM Sleep (Rapid Eye Movements* – Movimientos Oculares Rápidos, durante el sueño). Describieron diversas investigaciones realizadas en 20 sujetos adultos, sanos y voluntarios, en las que constataron una asociación entre la presencia de movimientos oculares rápidos, monitorizados mediante oculograma, y la mayor capacidad para relatar sueños cuando se les despertaba en esta “fase”, que tendría lugar entre los 30 minutos y las 3 horas posteriores a la quietud ocular. El reporte de dieciséis experiencias con once sujetos a los que se les permitía dormir sin interrupciones (como media, 7 horas) constató que la primera aparición del sueño REM tenía lugar, como media, 3 horas y 14 minutos después de que se acostasen para dormir. Este estándar de REM tendría una media de 20 minutos a los que seguiría un nuevo estándar de quietud ocular, seguido de un nuevo estándar REM, 2 horas y 16 minutos más tarde, como media, repitiéndose entre dos y tres veces más hasta que los sujetos se despertaban, en períodos de quietud ocular más pequeños y estándares REM más duraderos. No obstante, además de diferencias relacionadas con el estándar electroencefalográfico, también se observaron diferencias en otros estándares. En la descripción de otra serie de experiencias con 14 sujetos en la que se valoraba la tasa respiratoria, los autores constataron que ésta era superior durante el estándar REM (16,9/min. frente a 13,4/min. durante el sueño con quietud ocular).

Con el conjunto de estudios que realizaron y que describen en este artículo, Aserinsky y Kleitman (1953) abrieron una nueva puerta a la comprensión de la Neurofisiología del sueño, abandonándose la idea del sueño como estado unitario.

Más tarde, Dement y Kleitman (1957) describen por primera vez el típico ciclo de sueño de 90 minutos.

El ciclo del sueño (ritmo ultradiano) tiene una arquitectura que hoy conocemos relativamente bien, gracias a los distintos estándares electroencefalográficos durante la vigilia, que también son distintos entre las fases que componen los ciclos de sueño.

En el estado de vigilia, los estándares electroencefalográficos muestran, esencialmente, actividad rápida o ritmos β (baja amplitud y elevada frecuencia – de 15 a 30 Hz/seg.) o, en descanso o base de partida (baseline), ritmos γ (30-120 Hz/seg.) (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012).

En estado de somnolencia los estándares se modifican. La amplitud aumenta y la frecuencia disminuye (entre 7/8 y 11/13 HZ/seg.) y el ritmo se hace regular, surgiendo, así, un estándar denominado ritmo α o ritmo de Berger. En el estado de sueño, y a medida que éste se va profundizando, el ritmo más predominante es el δ . Este ritmo también es conocido por actividad lenta o actividad de reposo. Está asociado a ondas de baja frecuencia (de 1 a 3 Hz/Seg.) y a la pérdida de consciencia que caracteriza el estado de sueño.

Por tanto, el sueño no es un estado unitario, ni en los estándares comportamentales ni en los estándares electroencefalográficos, ni tampoco en otras manifestaciones fisiológicas (ej. tasa respiratoria o consumo de oxígeno en el cerebro).

Una primera división que se puede establecer dentro del estado de sueño es la siguiente: sueño REM y sueño no REM (NREM). El sueño REM está asociado, esencialmente, al ritmo β y el sueño NREM al ritmo δ , por lo que este último también suele denominarse sueño de ondas lentas (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Kolb y Whishaw, 2005; McNamara, Johnson, McLaren, Harris, Beauharnais y Auerbach, 2010; Carskardon y Demment, 2011).

El sueño REM o sueño paradójico (en la medida en que la actividad del cerebro es más parecida a la actividad de vigilia e, incluso, la tasa de consumo de oxígeno es

superior) denota un cerebro activo, con oscilaciones rápidas y de bajo voltaje (Bear et al., 2002), acompañado por hipotonía o incluso atonía (con excepción de los músculos respiratorios, cardíacos, oculares y del oído interno) sugiriendo, así, un cerebro muy activo en un cuerpo paralizado (Casrkadon y Dement, 2000; Casrkadon y Dement, 2011).

El sueño NREM parece estar más proyectado hacia el reposo y el descanso. La temperatura del cuerpo y el consumo de energía son más reducidos, por activación parasimpática, y el propio cerebro parece estar menos activado, en la medida en que las ondas lentas y de gran amplitud parecen sugerir niveles de sincronía neuronal relativamente elevados, favoreciendo la disminución de las sensaciones, ya que la mayoría de las señales no accede al córtex cerebral. La tensión muscular también es bastante reducida y los movimientos muy poco frecuentes, a pesar de que puede existir ajuste postural. Tal como lo hicieron para el sueño REM, Casrkadon y Dement (2000) utilizaron otra metáfora para el sueño NREM: un cerebro ocioso en un cuerpo móvil.

Con relación al ensueño, el sueño REM parece ser más relevante, ya que cuando despertamos durante esta fase somos capaces de recordar más fácilmente los ensueños y relatarlos de forma vívida y emocional, mientras que en el sueño NREM el recuerdo es poco frecuente y los relatos son vagos y poco detallados (Aserinsky y Kleitman, 1953; Foulkes, 1962; McNamara et al, 2010; Wittmann, Palmy y Schredl, 2004; Schredl, 2007).

En la fases NREM se establecieron cuatro estadios: estadio 1, estadio 2, estadio 3 y estadio 4. Los criterios para las fases del sueño fueron establecidos por Rechtschaffen y Kales (1968). Propusieron un análisis “*época por época*” (p. ej. valoración del sueño en períodos de 30 segundos). Estos criterios, a pesar de recibir críticas posteriormente, siguen siendo los más utilizados (Pimentel y Rente, 2004). Las

fases del sueño se definen basándose en tres medidas: electroencefalograma, electromiograma submentoniano y electrooculograma. El estadio 1, la somnolencia, corresponde a la disminución y reducción del ritmo α (inicialmente, más frecuentes en la parte posterior de cerebro) y a su progresiva sustitución por el ritmo θ (teta) (más frecuentes en la parte anterior del cerebro), y se asiste a movimientos de rotación ocular lentos y a un sueño ligero del que se puede despertar fácilmente. Se trata de un estadio de transición hacia el sueño propiamente dicho. En el estadio 2, el registro electroencefalográfico demuestra un ritmo con disminución de la frecuencia e incremento de amplitud, pero con la aparición e intermitencia de picos (*spikes*) de breves períodos de alta frecuencia (husos del sueño - *sleep spindels* - 10-14Hz/seg. por períodos de 1-2 segundos) y de grafoelementos de alto voltaje (complejos K), a veces superiores a 400 microvoltios, con una duración de 0,5-2 segundos, predominando una fase negativa seguida de una pequeña fase positiva que, frecuentemente, antecede a un nuevo pico de alta frecuencia (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Caporro, et al., 2012; Pimentel y Rente, 2004).

El primer huso del sueño marca el inicio del estadio 2 y del sueño propiamente dicho, midiéndose la latencia del sueño por el tiempo transcurrido entre acostarse y la aparición del primer huso del sueño. Los husos del sueño y los complejos K, muy frecuentes en el estadio 2, pueden aparecer ocasionalmente en el estadio 3 e, incluso, en el estadio 4 (Aldrich, 1999; Fogel y Smith, 2011; Laufs y Krakow, 2013). No obstante, en el estadio 3, que parece constituir una transición entre el sueño moderado y el sueño profundo, las ondas ganan mayor amplitud y pierden aún más frecuencia (típicamente ondas δ) (Amzica y Steriade, 1997). De esta forma, el estadio 3 se determina cuando más del 20% de un período de 30 segundos de valoración (criterio de Rechtschaffen y Kales, 1968) está constituido por ondas δ con amplitud superior a 75 microvoltios

(Pimentel y Rente, 2004). En el estadio 4, cuando las ondas δ ocupan más del 50% del registro de 30 segundos, con frecuencia aún más baja y amplitud aún más elevada (0,5 a 2 Hz/seg.), el sueño es el más profundo y también resulta más difícil despertar. En el sueño NREM, los dos primeros estadios marcan un sueño superficial y los dos últimos un sueño lento profundo (sueño de ondas lentas: *slow-wave-sleep*).

En el sueño REM, desaparecen por completo los husos del sueño y el complejo K. Las ondas aumentan la frecuencia y disminuyen su amplitud, siendo el ritmo predominante el β . Desde el punto de vista del trazado, los únicos grafoelementos característicos son las ondas en dientes de sierra (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012).

En suma, durante la vigilia en el trazado electroencefalográfico predominan los ritmos β en situaciones de mayor actividad, o los ritmos α en situaciones de relajación o de ojos cerrados. En el estadio 1 el ritmo α va dando lugar al ritmo θ y, a medida que se camina hacia el estadio 2, las ondas van disminuyendo su frecuencia y aumentando su amplitud, apareciendo entonces los husos del sueño, que marcan el inicio del estadio 2 y del sueño propiamente dicho, y los complejos K. En los estadios 3 y 4 el ritmo predominante es el δ . El sueño REM surge, entonces, con un ritmo β , muy semejante al ritmo de vigilia, y que completa un ciclo de sueño (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Carskardon y Dement, 2011; Putilov, 2011).

Recordemos que durante más de cuatro décadas se ha usado el manual de la clasificación del sueño de Rechtschaffen y Kales (1968), cuyas reglas permitían dividir los registros del sueño en siete estadios discretos: despierto, estadio 1, estadio 2, estadio 3, estadio 4, estadio REM y estadio de movimiento (Moser et al., 2009). No obstante, el manual de la Asociación Americana de Medicina del Sueño (The AASM Manual for Scoring Sleep and Associated Events; AASM; Iber, Ancoli-Israel, Chesson, y Quan,

2007) hizo algunas modificaciones en lo que respecta a la nomenclatura. Una de las más relevantes fue cambiar la denominación de los estadios 1, 2, 3 y 4 por N1, N2 y N3, de forma que N3 refleja el sueño de ritmo lento (implicando los estadios 3 y 4 del sistema de Rechtschaffen y Kales, 1968) y el estadio REM comenzó a denominarse simplemente R. En una noche de sueño normal (7-8 horas), tras una latencia inferior a 30 minutos, se entra en el estadio 2, en el que se permanece durante aproximadamente 5-15 minutos. Después se entra en un sueño más profundo (estadios 3 y 4 o, simplemente N3, que puede durar cerca de 40-50 minutos), para volver al estadio 2 durante 5-15 minutos más, antes de entrar en un breve período de sueño REM, que surge tras 90 minutos aproximadamente desde el inicio del sueño. Así se completa el primer ciclo de sueño. En una noche de sueño normal se desarrollan entre tres y cinco ciclos de sueño (Kou y Kim, 2013; Rosenthal, 2000). En 2012, la AASM editó una nueva edición del manual (update of the 2007 AASM Manual for Scoring Sleep and Associated Events; AASM; Berry et al, 2012).

Los ciclos de sueño van variando a lo largo de la noche en lo que respecta a la duración de los sueños NREM y REM. En el primer ciclo de sueño, predominan los estadios 3 y 4 (o N3) –sueño profundo– y el primer período de REM es más corto. Los períodos de REM van aumentando a lo largo de la noche a medida que el sueño de ritmo lento va disminuyendo. En los dos últimos ciclos de sueño es frecuente que exista casi exclusivamente sueño superficial (estadios 1 y 2) y sueño REM, con despertares también más frecuentes (en total deben ser inferiores a 20) que en los primeros ciclos (Kou y Kim, 2013; Chokroverty, 2010; Rente y Pimentel, 2004). El hipnograma presentado en la figura 1 describe varios ciclos completos de sueño y las respectivas cantidades de cada estadio.

De esta forma, en una noche normal de sueño hay algunos parámetros a considerar, tal como se describe en la tabla 1.

Figura 1. Hipnograma normal (tomado de <http://www.portalesmedicos.com>)



Tabla 1. Sueño normal
(adaptado de Rente y Pimental, 2004)

- 20% de sueño REM
- 80% de sueño NREM
- 50% sueño superficial (estadios 1 y 2)
- 30% de sueño profundo (estadios 3 y 4)
- Vigilia inferior al 10%
- Eficiencia del sueño superior al 90%*

*Relación entre el tiempo total de sueño y el tiempo de registro

Los criterios para un hipnograma normal se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Hipnograma normal
(tomada de: Rente y Pimentel, 2004)

- 3 a 5 ciclos de sueño
- Reducción progresiva del sueño lento profundo
- Aumento progresivo del sueño REM
- Latencia de sueño inferior a 30 minutos
- Eficiencia del sueño superior al 90%
- Número de despertares inferior a 20

1.3. Neuroanatomía y Neuroquímica del Sueño

La regulación del sueño implica tres procesos fundamentales: homeostasis, ritmo circadiano y ritmo ultradiano (Borbély y Achermann, 2000). La homeostasis mantiene la duración y la intensidad del sueño; el ritmo circadiano determina el momento y la propensión al sueño; y el ritmo ultradiano subraya los mecanismos de los ciclos de los sueños REM y NREM.

Al final de la década de los cuarenta, Moruzzi y Magoun (1949) lanzaron la primera pista relacionada con el ritmo vigilia/sueño: el sistema reticular activador ascendente (SRAA). En diez apartados, este fecundo trabajo demostró que estimulando eléctricamente un grupo de neuronas colinérgicas del área media del tronco cerebral (en la unión de la protuberancia con el mesencéfalo; formación reticular) se provocaba un estado de vigilia y de excitabilidad. En experiencias efectuadas con gatos anestesiados, los autores registraron los electroencefalogramas estimulando la citada área del tronco cerebral. Comprobaron que, frente a la estimulación eléctrica, el ritmo lento y amplio del EEG, típico del estado de anestesia, se sustituía por ondas rápidas y de bajo voltaje, típicas del estado de vigilia. Propusieron, así, que el SRAA sería el responsable de los comportamientos dormir/despertar. Para explicar cómo nos despierta el ambiente externo, los autores propusieron que la estimulación sensorial se relaciona con el SRAA por conexión sináptica colateral de sus neuronas con axones que proyectan la desincronización observada en el electroencefalograma en el córtex. No obstante, algunas experiencias han demostrado que, tras efectuar un corte anterior al SRAA, destruyendo algunas de las vías sensoriales, éste sigue produciendo un electroencefalograma desincronizado (Sandford, Morrison, Graziella, Harris, Yoy y Ross, 1994). De acuerdo con Kolb y Whishaw (2004), tales datos reforzaron el argumento de que el SRAA, y no las vías sensoriales que recorren la región, es el

responsable de la producción del electroencefalograma desincronizado ya que, aunque el corte se efectuase a través del tronco cerebral, o incluso a nivel del SRAA, el electroencefalograma desincronizado ya no aparecía tras la estimulación eléctrica, lo que demostraría que las neuronas del SRAA, a través de proyecciones axonales sobre el córtex, producen tal desincronización.

Otro estudio clásico sobre el papel del SRAA fue el publicado por Quinlan y Quinlan (1977), donde se describe el caso de una mujer joven que entró en coma después de consumir una pequeña dosis de tranquilizantes y de haber tomado algunas bebidas alcohólicas. Para Kinney, Korein, Panigrahy, Dikkes y Goode (1994), el coma fue el resultado de daños a nivel del SRAA.

Jones (1993), a partir de la evidencia de casos clínicos con daños en el tronco cerebral que solamente producían consecuencias a nivel del sueño REM, sugirió que este estado del sueño se produce por la acción de una región neuronal distinta del SRAA. Recurriendo a una neurotoxina (ácido caínico), comprobó que la destrucción de un grupo de células neuronales colinérgicas del área peribraquial en cobayas animales llevaba a una disminución drástica tanto del sueño REM como de los comportamientos asociados a él. Tal hecho sugería que esta área estaría asociada al sueño REM. Asimismo se comprobó que en la extensión de esta área, más propiamente en el puente medial de la formación reticular, en caso de daño el sueño REM también quedaba prácticamente eliminado. Por el contrario, inyectando agonistas de los colinérgicos en esta zona se inducía el sueño REM. Así, los fenómenos relacionados con el sueño REM (estándar electroencefalográfico semejante al estado de vigilia, movimientos oculares rápidos, ondas PGO –Puente, Genuculado, Occipital– y atonía) se describían a través del siguiente modelo: a) el puente medial de la formación reticular envía proyecciones a las neuronas colinérgicas del prosencéfalo, activándolas y dando como resultado la

activación del córtex como se evidencia en el electroencefalograma; b) también excita la trayectoria de la PGO, produciendo ondas PGO y movimientos oculares; y c) a través de una trayectoria que envía *inputs* al núcleo subceruleus, localizado cerca del puente medial, cuyos núcleos excitan los núcleos magnocelulares de la médula que envían proyecciones para inhibir las neuronas motoras espinales, produciendo la atonía.

Los estudios señalados sugieren que distintas regiones neuronales son responsables del sueño. El SRAA parece estar asociado al sueño NREM, al mismo tiempo que el área peribraquial y el puente medial de la formación reticular parecen estar asociados al sueño REM.

A pesar de la extensa investigación sobre el SRAA, aún no se ha conseguido localizar el ritmo vigilia/sueño en una estructura o núcleo particular del sistema nervioso. Así, parece que los comportamientos dormir/despertar están relacionados con la actividad de una red difusa de fibras y de células, en vez de estar regulado por un sólo núcleo.

En lo que se refiere a la vigilia, se han asociado varias áreas neuroanatómicas (ver para revisión, Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Murillo-Rodríguez, Arias-Carrión, Zavala-García, Sarro-Ramírez, Huitrón-Reséndiz y Arankowsky-Sandoval, 2012). Un área que frecuentemente se ha sugerido es la del prosencéfalo basal (Lee, Hassani, Alonso, y Jones, 2005; Kalinchuk, McCarley, Stenberg, Porkka-Heiskanen y Basheer, 2008). En particular, se mostraron los efectos de la lesión lateral hipotalámica en el sueño, inducida en ratones (ej. Gerashchenko, et al, 2001; Gerashchenko, Blanco-Centurión, Greco, y Shiromani, 2003; Jurkowlaniec, Pracki, Trojniar, y Tokarski, 1996). Por otro lado también se comprobó el papel de las proyecciones de las neuronas hipocretinérgicas (situadas en el hipotálamo lateral, entre el fórnix y el tracto mamilotalámico) en áreas del cerebro y de la medula espinal,

potencialmente implicadas en la regulación del ciclo vigilia/sueño, excitando los principales sistemas de activación: neuronas colinérgicas del núcleo tegmental dorsolateral, del prosencéfalo basal, histaminérgicos, noradrenergicos y serotoninérgicos. No obstante, el tronco cerebral es una región que sigue siendo estudiada en su asociación con el ritmo vigilia-sueño. La influencia de esta región puede describirse a través de dos trayectorias fundamentales: la primera es ascendente, vía dorsolateral, hacia el prosencéfalo basal, a través del hipotálamo lateral, y la segunda es descendente, por proyección rostral, al tronco cerebral, a través del hipotálamo lateral, terminando en las neuronas magnocelulares en la substantia innominata, septo mediano y banda diagonal (Murillo-Rodríguez, Arias-Carrión, Zavala-García, Sarro-Ramírez, Huitrón-Reséndiz y Arankowsky-Sandoval, 2012). En suma, como afirma Reinoso-Suarez (2005) las regiones responsables de la vigilia son esencialmente los grupos neuronales de la formación reticular punto-meso-diencefálica y del prosencéfalo basal.

En lo que se refiere al sueño, también se han asociado varias regiones: el núcleo supraquiasmático, el prosencéfalo basal, los núcleos preópticos mediano, lateral y ventrolateral y el tronco cerebral (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Murillo-Rodríguez, Arias-Carrión, Zavala-García, Sarro-Ramírez, Huitrón-Reséndiz y Arankowsky-Sandoval, 2012; Reinoso-Suarez, 2005). Específicamente, con relación al sueño NREM, Reinoso-Suarez (2005) sugiere que las estructuras esenciales son: los núcleos talámicos reticular y dorso-medial, el córtex cerebral, el complejo “hipotálamo anterior/prosencéfalo basal” y el tegmento del puente caudal. Con relación al sueño REM, sugiere la existencia de una red de estructuras, estrechamente conectadas entre sí, que se extienden en el tegmento del tronco encefálico dirigidas a la parte ventral del núcleo reticular del puente. Uno de los datos más curiosos con relación al mecanismo del sueño se refiere al papel del córtex prefrontal (Muzur, Pace-Schott y

Hobson, 2002). En el sueño REM, el córtex prefrontal dorsolateral parece estar desactivado. Los autores proponen que esta desactivación resulta de una inhibición directa por la acetilcolina de las neuronas del córtex prefrontal dorsolateral, cuya liberación se refuerza durante el sueño REM. Así, existe un estándar complejo de conexiones entre estas estructuras que, regidas por el marcapaso circadiano, núcleo supraquiasmático óptico, en un mecanismo de activación/inhibición, permiten la alternancia de las fases del ciclo de sueño. (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, y McCarley, 2012; Murillo-Rodríguez, Arias-Carrión, Zavala-García, Sarro-Ramírez, Huitrón-Reséndiz y Arankowsky-Sandoval, 2012 Reinoso-Suárez, 2005).

Desde el punto de vista neuroquímico, el sueño presenta algunas especificidades.

En lo que se refiere al ritmo circadiano (vigilia/sueño) se considera el núcleo supraquiasmático óptico como un marcapasos o dador de tiempo (*pacemaker*) que controla los ritmos comportamentales en función de un cierto número de “esclavos” osciladores (*oscillator slaves*) activados a través de la luz, en función de fotorreceptores. (Bell-Pedersen, Cassone, Earnest, Golden, Hardin, Thomas, y Zoran, 2005). Habitualmente se consideran tres marcapasos (*pacemakers*) de entrada: el tracto retinohipotalámico, el tracto geniculo-hipotalámico y los núcleos mesencefálicos del rafe (Rosenwasser, 2009). La señal que sincroniza estos osciladores puede ser hormonal o neurotransmisora, a partir de los axones supraquiasmáticos, y los osciladores controlan las funciones que se integran en el ritmo circadiano. Pero también en los ritmos circanales (estacionales) existen algunas cuestiones que son relevantes para el sueño.

El descubrimiento de un marcapasos circanual en ratones (Reiter, 1980) llevó a descubrir la relevancia de la melatonina y de la glándula que la produce (glándula

pineal) en relación con la oscuridad (Reiter, 1980, 1991) y su función en los ritmos circadianos de los seres humanos (Cassone, 1990).

Su papel como “puerta de entrada” del sueño actualmente es muy conocido (Burke et al, 2012; Burgess, Sharkey y Eastman, 2002; Dubocovich, 2007; Sack, Lewy y Hughes, 1998; Turek y Gillete, 2004; Zhdanova, Lynch y Wurtman, 1997; Zhdanova, Wang, Leclaire y Danilova, 2001; Zhdanova y Wurtman, 1997).

Pero, en lo que se refiere al sueño propiamente dicho ¿cuáles son los mediadores neuroquímicos que lo regulan? ¿Cuáles son los “vehículos” neurotransmisores que contribuyen al estado de vigilia y a los diferentes estados de sueño?

El inicio del sueño NREM parece estar vinculado con la activación de neuronas serotoninérgicas del rafe, en el tronco cerebral, cuya acción inhibe la transmisión de impulsos sensoriales al córtex e inhibe la actividad motora, de forma directa o por vía talámica (Ursin, 2002). La transmisión sináptica vía talámica se suprime durante la somnolencia y se bloquea completamente en el sueño de ondas lentas y la adenosina y el GABA facilitan el sueño NREM (McCarley, 2007; Mignot, Taheri y Nishino, 2002). En el sueño REM, la inhibición talámica se invierte, tal como sucede en la vigilia. Las neuronas del área peri-locus ceruleus activan las células inhibitorias del núcleo reticular magnocelular del puente que, a través del tegmento-reticular, inhiben las neuronas motores medulares, causando la atonía característica del REM (Fernandes, 2006).

Los principales neurotransmisores implicados en la generación del sueño REM son la acetilcolina y el glutamato. El sueño REM tiene células “REM on”, que son células colinérgicas situadas en el puente lateral y en las áreas reticulares mediales medulares que conforman las conexiones del tálamo, el hipocampo y el hipotálamo. Estas células producen elevadas descargas durante el sueño REM y muestran baja actividad o, incluso, ausencia de ella durante el sueño NREM. El sueño REM también

tiene células “REM off”, que son noradrenérgicas y serotoninérgicas, fundamentalmente situadas en el locus ceruleus y en el rafe, cuya descarga es mínima o inexistente (Rosenthal, 1998). En general, la parte más importante del cerebro para la regulación del sueño parece ser el hipotálamo (Siegal, 2005). Algunos grupos de neuronas hipotalámicas y adyacentes (prosencefalo) producen el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico). Las proyecciones de estas neuronas GABAminérgicas parecen inhibir la descarga de las células implicadas en la vigilancia. Algunos grupos de neuronas también parecen sufrir inhibición por la citada proyección GABAminérgica: neuronas que contienen histamina, noradrenalina, serotonina y glutamato.

Tras el descubrimiento de la hipocretina (u orexina; De Lecea et al., 1998) y su papel en la narcolepsia (Siegel, 1999; Siegel, Moore, Tannickal, y Nienhuis; 2001), también este péptido hipotalámico surge como parte integrante de la neurobiología del sueño, contando con un importante papel tanto en la regulación del ciclo sueño/vigilia como en la regulación homeostática (Sakurai, 2005). Así, las neuronas que contienen noradrenalina, histamina e hipocretina se estimulan durante la vigilancia y excitación comportamental y su acción decrece durante el sueño de ondas lentas (NREM), deteniéndose por completo durante el sueño REM. En contraste con éstas, las neuronas que contienen acetilcolina emiten descargas durante la vigilancia. Estas descargas disminuyen durante el sueño de ondas lentas (NREM), disparándose fuertemente, en elevadas tasas, en el sueño REM. Las neuronas GABAminérgicas (que no contienen acetilcolina) del área preóptica y del prosencefalo basal demuestran una actividad recíproca de las neuronas de los sistemas excitatorios: un grupo emite descarga con actividad cortical lenta durante el sueño de ondas lentas (NREM) y otro descarga con la quiescencia comportamental y pérdida de tono muscular durante el sueño de ondas lentas (NREM) y el sueño paradójico (REM). (Jones, 2005).

La tabla 3, adaptada de Franco-Pérez, Ballesteros-Zebadúa, Custodio y Paz (2012) y de Purves et al (2004), muestra un resumen de los principales neurotransmisores que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia, así como su ubicación anatómica.

Tabla 3. Principales neurotransmisores que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia (adaptada de Franco-Pérez, Ballesteros-Zebadúa, Custodio y Paz, 2012; Purves et al, 2004)

Neurotransmisor	Tasa de disparo
Noradrenalina Ubicación: LC	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM Ø REM ↑↑↑ REM-off
Serotonina Ubicación: NR	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM ↓↓↓ REM Ø REM-on
Histamina Ubicación: NTM	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM Ø REM
Orexina Ubicación: HL	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM Ø REM
Acetilcolina Ubicación: PPT/LTD/CAB	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM ↑↑↑ REM ↑↑↑ REM-on
Ácido gama amino butírico Ubicación: APVL/NPOM	↑↑↑ Vigilia ↓↓↓ NREM ↑↑↑ REM

↑↑↑ aumento, ↓↓↓ disminución y Ø mínima o casi nula tasa de disparo en dichas neuronas en cada etapa de sueño. LC: locus coeruleus. NR: núcleos del rafe. NTM: núcleo tuberomamilar. HL: hipotálamo lateral. PPT: núcleo pedunculopontino tegmental. LTD: núcleo laterodorsal tegmental. CAB: cerebro anterior basal. APVL: área preóptica ventrolateral. NPOM: núcleo preóptico medio.

Una vez descritos los principales mecanismos neuroanatómicos, neurofisiológicos y neuroquímicos relevantes para la regulación del sueño, el próximo capítulo está dedicado al análisis de las perturbaciones del sueño, clasificación y diagnóstico, centrándonos específicamente en la Apnea Obstructiva de Sueño.

CAPÍTULO 2. TRASTORNOS DEL SUEÑO. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

2.1. Clasificación de los Trastornos del Sueño

2.2. Apnea Obstructiva del Sueño

2.2.1. Definición

2.2.2. Prevalencia

2.2.3. Factores de riesgo

2.2.4. Fisiopatología

2.2.5. Consecuencias y condiciones asociadas más frecuentes

2.2.6. Tratamiento

2. TRASTORNOS DEL SUEÑO. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

2.1. Clasificación de los Trastornos del Sueño

Al final de la década de 1970, la revista *Sleep* publicó la Clasificación Diagnóstica de los Trastornos del Sueño y de la Vigilia (*Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders*, 1979), con el apoyo de la Asociación de los Centros de Trastornos de sueño y de la Asociación para el Estudio Psicofisiológico del Sueño. En 1990, con la revisión y la actualización de esta primera clasificación, surgió, bajo la responsabilidad de la Academia Americana de Medicina del Sueño (*American Academy of Sleep Medicine*; AASM), en asociación con la Sociedad Europea de Investigación del Sueño, la Sociedad Japonesa de Investigación del Sueño y la Sociedad Latinoamericana del Sueño, la Clasificación Internacional de los Trastornos de sueño (*International Classification of Sleep Disorders – ICSD*; AASM, 1990). Transcurridos siete años, surgió una primera actualización (AASM, 1997) y, de acuerdo con los avances en el conocimiento del sueño y sus patologías, se realizaron tres revisiones posteriores en el siglo XXI, respectivamente, ICSD 1, ICSD 2 e ICSD 3 (AASM, 2001, 2005, 2014).

Desde el punto de vista de la clasificaciones médico-psiquiátricas, la ICD-9-CM (WHO, 1995) y la ICD-10 (G47.33 - *Obstructive sleep apnea [adult] [pediatric]*, *Apnea obstructiva de sueño [adulto] [pediátrico]*; WHO, 2010) presentaba elevada compatibilidad con la AASM, lo que no sucedía con la DSM-III-R (APA, 1987), ni tampoco con la DSM-IV (APA, 1994) o DSM-IV-TR (APA, 2000) o, incluso, con la DSM V (M 03 - *Obstructive sleep apnea hypopnea síndrome*; *Síndrome de apnea e hipopnea obstructiva de sueño*; APA, 2013) que presentaba y presenta una corta lista de trastornos de sueño no compatibles con la AASM (1997, 2001, 2005, 2014).

La estructura de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño es un sistema axial que contiene tres ejes: eje A, eje B y eje C (AASM, 2001).

El eje A describe los Trastornos Primarios del Sueño y se organiza en cuatro secciones: a) disomnias, b) parasomnias, c) trastornos de sueño asociadas a condiciones médicas o psiquiátricas, y d) trastornos de sueño propuestos y en estudio. La primera sección contiene los trastornos que causan quejas tanto de insomnio como de somnolencia excesiva. La segunda incluye los trastornos que se producen durante el sueño, pero que no constituyen alteraciones primarias ni del sueño ni de la vigilia. La tercera incluye las condiciones médicas o psiquiátricas que comúnmente se asocian a o déficit de vigilia, exclusivamente aquellas de presentación clínica grave, dado que muchas condiciones médicas y psiquiátricas pueden estar asociadas a trastornos de sueño (ej. estados febriles o depresión), pero cuyo impacto no es suficiente para considerarlas aquí. Finalmente, la cuarta reúne los trastornos descritos recientemente (que estaban poco claros), incentivando la investigación sobre nuevas propuestas.

El eje B presenta una lista de tests y de procedimientos comúnmente realizados en el ámbito de la medicina del sueño. Los principales son la polisomnografía nocturna y el Test de Latencias Múltiples del Sueño.

La polisomnografía nocturna es un examen que consiste en el registro simultáneo de diversas medidas fisiológicas y comportamentales que se producen durante el sueño nocturno. Los parámetros prácticos referentes a las indicaciones para la polisomnografía y procedimientos relacionados fueron publicados por la Academia Americana de Medicina del Sueño (Kushida et al., 2005). En la práctica, existen cuatro tipos de registros en la polisomnografía: Tipo 1 – Polisomnografía estándar en laboratorio con supervisión (Electroencefalograma, Electrooculograma, Electromiograma Submentoniano, Electrocardiograma, Flujo Aéreo, Esfuerzo

Respiratorio y Saturación de Oxígeno, Posición, Electromiograma Tibial); Tipo 2 – mínimo de siete canales (Electroencefalograma, Electrooculograma, Electromiograma Submentoniano, Electrocardiograma, Flujo Aéreo, Esfuerzo Respiratorio y Saturación de Oxígeno); Tipo 3 – Mínimo de cuatro canales (Ventilación o Flujo Aéreo, Electrocardiograma o Frecuencia Cardíaca y Saturación de Oxígeno); y Tipo 4 – Uno o dos canales, esencialmente Oximetría. (Paiva y Penzel, 2011). Los tipos 1 y 2 son los únicos que permiten la estadificación del sueño. Además de la polisomnografía estándar (estándar para valorar la AOS), que está indicada para la generalidad de los trastornos, la polisomnografía también se puede registrar en video, esencialmente para estudio de las parasomnias con comportamientos complejos o para diagnóstico diferencial de la epilepsia. No obstante, puede servir sólo como *screening* (sumario), en caso de fuerte sospecha de AOS moderada o severa, para contraste de CPAP (*continuous positive airflow pression*, presión positiva continua de aire) o para casos de control terapéutico (Paiva y Penzel, 2011).

El *Test de Latencias Múltiples del Sueño (Multiple Sleep Latency Test)*, también conocido como *nap test* (test de la siesta), fue desarrollado por Carskadon y Dement (1977), que establecieron las directrices y normas para su utilización (Carskadon, Dement, Mitler, Roth, Westbrook y Kennan, 1986). Para sus autores, el objetivo de este test es el de valorar y diagnosticar trastornos de somnolencia y evaluar la somnolencia diurna con relación a procedimientos terapéuticos o experimentales (ej. administración de fármacos que alteren la duración del sueño nocturno, narcolepsia o somnolencia de causa no aclarada). Se diseñó para obtener información relativa a la somnolencia y a la presencia de episodios anormales de sueño REM (SOREM – *Sleep onset REM*). Con relación a su administración, a los pacientes se les proporciona una serie de oportunidades para que se duerman (4 ó 5) durante el día, en ambiente tranquilo

(habitación oscura, silenciosa y con temperatura controlada), en intervalos de 2 horas, por regla general entre 1,5 a 2 horas después de que los sujetos se hayan despertado de una noche de sueño. Se recurre a un procedimiento estandarizado (durante los tests, el paciente está tumbado, con la luz encendida los primeros 5 minutos, solicitándosele que intente dormirse, sin resistirse, cuando la luz se apaga; en ese momento comienza el test, si los pacientes no se duermen después de transcurridos 20 minutos, esta oportunidad termina) con diversas medidas (de naturaleza fisiológica). Se recomiendan algunos procedimientos previos (diarios de sueño, polisomnografía, control farmacológico, ausencia de cafeína y de alcohol). Las directrices del test están incluidas en la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (AASM, 2005). La tabla 4 resume los procedimientos del Test de Latencias Múltiples del Sueño.

Además de estos estándares, se describen otras técnicas y procedimientos de valoración, desde escalas de autovaloración (ej. *Epworth Sleepiness Scale*; cf. adelante – capítulo Método; Johns, 1991) hasta diversos exámenes de laboratorio.

El eje C incluye los trastornos médicos o psiquiátricos que no constituyen por sí mismas un trastorno primario del sueño, pero que son relevantes para el cuidado clínico del paciente.

Los textos referentes a cada trastorno poseen un conjunto de apartados para una mejor comprensión de la respectiva entidad clínica: 1) sinónimos y palabras clave; 2) configuración sintomatológica esencial; 3) configuraciones sintomatológicas asociadas; 4) curso de la alteración; 5) factores predisponentes; 6) prevalencia; 7) edad de inicio; 8) ratio por género; 9) patrón familiar; 10) patología; 11) complicaciones; 12) configuraciones polisomnográficas; 13) otras configuraciones laboratoriales; 14) diagnóstico diferencial; 15) criterios de diagnóstico; 16) criterios mínimos; 17) criterios de severidad; 18) criterios de duración; y 19) bibliografía.

Tabla 4. Procedimientos en el Test de Latencias Múltiples del Sueño. Adaptado de Carskardon y colaboradores (1986) y de Paiva y Penzel (2011)

Montaje de Registro (Medidas)	Procedimientos generales	Procedimientos específicos	Latencias
- EEG referencia central (c3 o c4)	- Diarios de sueño de las últimas 2 semanas	- Inicio de 1,5 a 2h tras el despertar matinal	- Somnolencia excesiva – latencia del sueño ≤ 5 minutos
- EEG referencia occipital (o1 u o2)	-Suspensión de fármacos	- 4-5 períodos de sueño de 2 en 2 horas durante el día	- Zona gris – latencia entre 5 y 10 minutos
- EOG horizontal derecho (u oblicuo)	- Polisomnografía de víspera	En los registros:	- Normal – latencia superior a 10 minutos
- EOG horizontal izquierdo (u oblicuo)	- Suspensión de alcohol y cafeína		- SOREM – latencia de sueño profundo ≤ 15 minutos en 2 episodios
- EOG vertical		- Tumbado	
- EMG submentoniano		- Luz apagada	
- ECG		Instrucciones:	
- Flujo respiratorio		- “puede dormir, sin resistirse al sueño”	
- Ruidos respiratorios		En los intervalos:	
		- Sentado	
		- Despierto	

Leyenda: EEG – Electroencefalograma; EOG – Electrooculograma; EMG – Electromiograma; ECG – Electrocardiograma

En la segunda edición (AASM, 2005), la clasificación se organizó en ocho categorías principales de perturbaciones del sueño: los insomnios, las perturbaciones respiratorias relacionadas con el sueño, las hipersomnias de origen central, las perturbaciones del ritmo circadiano, las parasomnias, las perturbaciones del movimiento relacionadas con el sueño, los síntomas aislados, variantes aparentemente normales y cuestiones no resueltas y otras perturbaciones del sueño.

En la tercera edición (AASM, 2014), la clasificación se organizó en seis categorías principales de perturbaciones del sueño: los insomnios, las perturbaciones respiratorias relacionadas con el sueño, las perturbaciones centrales de

hipersomnolencia, las perturbaciones del ritmo circadiano sueño-vigila, las parasomnias y las perturbaciones del movimiento relacionadas con el sueño.

El trastorno del sueño que describiremos en el apartado siguiente, y que constituye una de las variables más relevantes en nuestra investigación, se denominaba Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño y está codificada con la referencia (780.23-0) en la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (AASM, 2001), o, simplemente, se denomina Apnea Obstructiva del Sueño (adulto) (AOS) (AASM, 2005, 2014).

2.2. Apnea Obstructiva del Sueño

2.2.1. Definición

La Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) encuentra sus primeras descripciones históricas en el s. XIX en casos de pacientes con el llamado Síndrome de *Pickwick*, denominación que, probablemente, estaba inspirada en la célebre novela del escritor británico Charles Dickens “*The Post-humous Papers of the Pickwick Club*” (Kriger, 1985). Lavie (2003) sugiere que estas primeras descripciones de casos de pacientes obesos que presentaban somnolencia excesiva diurna, estando así asociados a los pacientes con Síndrome de *Pickwick*, constituyen el primer marco histórico de la AOS.

Hasta la década de 1950 se pensaba que la excesiva somnolencia diurna estaría causada por intoxicación por dióxido de carbono, provocada por fallos respiratorios en los citados pacientes (Bickelmann, Burwell, Robin, y Whaley, in Saunamäki, 2010). La asociación entre obesidad, obstrucción de las vías respiratorias provocada por el sueño, fragmentación del sueño y somnolencia diurna, destacando los efectos del sueño en la ventilación, sólo fue posible gracias a los trabajos de Gastaut, Tassinari y Duron (1966). Pero hasta la década de 1970, no fue cuando Guilleminault, Tilkian y Dement (1976) se

refirieron específicamente a los Síndromes de Apnea del Sueño. Desde entonces, y hasta el presente, se ha desarrollado una intensa investigación.

Existen diversos sinónimos para esta alteración: *apnea del sueño*, *apnea obstructiva*, *apnea de las vías aéreas*, *apnea mixta*, *síndrome de apnea del sueño e hipersomnia*, *síndrome de hipoventilación por obesidad*, *hipertrofia adenoidea*, *enfermedad cardíaca pulmonar*, *síndrome de Pickwick*. No obstante, la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño no recomienda el uso de las denominaciones *síndrome de Pickwick* y *síndrome de hipoventilación por obesidad* al haberse aplicado a diferentes trastornos de sueño relacionadas con la respiración (excluye la Apnea del Sueño de la infancia) (AASM, 2005).

De acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño la AOS “está caracterizada por episodios repetitivos de obstrucción de las vías aéreas superiores que se producen durante el sueño, normalmente asociada a una reducción de la saturación de oxígeno en la sangre” (AASM, 2001; p. 52). No obstante, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño no se reducen exclusivamente a la AOS. El Grupo Español del Sueño (Durán-Cantolla y Grupo Español de Sueño, 2005) adoptó las definiciones recogidas en la tabla 5.

De esta forma, y también de acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (AASM, 2001, 2005), podemos distinguir claramente tres tipos de Apnea del Sueño: Obstructiva, Central y Mixta. Recientemente, con la tercera edición de la citada clasificación (AASM, 2014), se incorporó una nueva categoría: la apnea obstructiva compleja. Esta categoría, bastante controvertida (ej. Gay, 2008; Morgenthaler, Kagramanov, Hanak y Decker, 2006; Peller, 2012), se refiere a la aparición o a la persistencia de episodios de apnea y de hipopnea centrales, después de

que se hayan eliminado los episodios de naturaleza obstructiva recurriendo a terapéutica de presión continua de aire (ver más adelante CPAP o BPAP).

Tabla 5. Definiciones aceptadas de los principales eventos respiratorios en el Documento de Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apnea e hipopnea del Sueño del Grupo Español del Sueño (tomada de Erguía y Cascante, 2007)

<p>- Apnea Obstructiva</p>	<p>- Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales</p>
<p>- Apnea Central</p>	<p>- Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales</p>
<p>- Apnea Mixta</p>	<p>- Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo</p>
<p>- Hipopnea</p>	<p>- Reducción discernible (>30% y <90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración que se acompaña de una desaturación ($\geq 3\%$) y/o un microdespertar en el EEG.</p>
<p>- Esfuerzos Respiratorios Asociados a Microdespertares (ERAM)</p>	<p>- Periodo > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toraco-abdominales</p>
<p>- Índice de Alteración Respiratoria (IAR)</p>	<p>- Consiste en la suma de número de apneas e hipopneas por hora de sueño (IAH – Índice de Apnea e hipopnea) y del número de ERAN por hora)</p>

En el ámbito de este trabajo, analizaremos la obstructiva (AOS). Puede definirse como: *“un cuadro caracterizado por somnolencia diurna excesiva, eventos cognitivo-conceptuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño”* (Durán-Cantolla y Grupo Español de Sueño, 2005, p.13).

La apnea es el resultado de la interrupción o elevada disminución del flujo respiratorio (> 90%), en este caso por obstrucción del paladar blando en virtud de la relajación muscular, de 10 segundos como mínimo de duración, acompañada del esfuerzo respiratorio. La hipopnea resulta de una reducción valorable de la señal de flujo respiratorio (entre el 30% y el 90%) superior a 10 segundos y que está acompañada de una desaturación de oxígeno superior al 3% y/o de un microdespertar detectado en el electroencefalograma. La suma de apneas e hipopneas por hora de sueño permite obtener un índice que se conoce como “*Índice de Apnea e hipopnea*” (IAH; AASM, 2001, 2005, 2014).

El criterio de diagnóstico para la AOS exige un IAH igual o superior a 5 y la existencia de manifestaciones clínicas, entre ellas, la somnolencia diurna excesiva y dificultades de concentración, el ronquido ruidoso con atragantamiento alternado con períodos de silencio respiratorio (frecuentemente entre los 20 y los 30 segundos, pudiendo prolongarse hasta 120 segundos, a menudo presenciados por el cónyuge), con múltiples microdespertares, nicturia, sudoración excesiva, despertar con cefaleas y boca seca, sensación de sueño no reparador e hipertensión (AASM, 1997, 1999, 2001).

En la segunda revisión de la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (AASM, 2005) se realizaron algunas modificaciones, tanto en la nomenclatura como en los criterios de diagnóstico básicos. La denominación Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (AASM, 2001) se sustituyó por Apnea Obstructiva del Sueño (Adulto) (AASM, 2005). Se excluyeron las consecuencias diurnas que constituían el fundamento sintomatológico del criterio diagnóstico y ya no constituyen criterios esenciales en esta última revisión. Por otro lado, la evidencia de 15 ó más episodios apneicos, hipopneicos o ERAM (cf. Tabla 4) son suficientes para definir el trastorno. El IAH, simultáneamente con algunas medidas polisomnográficas (ej. saturación de

oxígeno), es uno de los indicadores más utilizados para valorar la severidad de la AOS. Así, para este índice, las directrices (AASM, 2001, 2005) sugieren la siguiente clasificación: de 5 a 15 - nivel ligero, de 16 a 30 - nivel moderado y más de 31 - nivel severo.

En la segunda revisión, parece que se ha revalorizado el IAH y ha adquirido el estatuto de test diagnóstico (Smith, 2007). Incluso así, teniendo en cuenta que el diagnóstico resulta de una única noche de polisomnografía, Smith (2007) sugiere la necesidad de que se establezcan percentiles derivados de la población normal para generar una verdadera amplitud de referencia para el IAH, sin que sea suficiente, seguramente, describirlo con recurso a un intervalo de confianza y parámetros estimativos de su fiabilidad. Por otro lado, algunos pacientes se valoran en polisomnografías no posicionales lo que, en términos medios, efectivamente, puede no traducir su severidad en la medida en que la posición supino parece ser la que más estimula los eventos respiratorios relacionados con el sueño (AASM, 1997, 2001).

Westbrook, Levendowski, Zavora, Scarfeo, Berka y Popovic (2007) sugieren que un sólo estudio polisomnográfico para valorar la severidad de la AOS no es suficiente, pues existe alguna variabilidad noche a noche, especialmente en grado moderado, que puede implicar algunos cambios en el diagnóstico y en la severidad del trastorno. La variabilidad parece ser mayor en el IAH de amplitud leve a moderada (11-30) y menor en los IAH más extremos (muy ligeros o muy severos). Estos autores también constataron que el porcentaje de sujetos con elevada variabilidad en el IAH en posición supino era muy superior a la de los sujetos de elevada variabilidad en el IAH general (media que incluye todas las posiciones del sueño), exceptuando los casos en los que la posición supino excede el 35% más de una noche. Confirmando este problema, Sunnergren, Broström y Svanborg (2013) comprobaron que la sensibilidad

posicional en el sueño puede funcionar con un factor confusional en el diagnóstico de la severidad de la AOS. Después de evaluar por polisomnografía a 265 sujetos, reclutados en una clínica de tratamiento de la hipertensión, se constató que el 53% tenían AOS posicional (IAH>5 en posición supino), el 22% padecían AOS independiente de posición y el 25% tenían la respiración normal. De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Perturbaciones del Sueño (AASM, 2001, 2005, 2014) 81 individuos no tienen AOS, pero el 42% de ellos tenían algún grado de obstrucción en posición supino, y 5 individuos fueron clasificados como AOS moderada a grave si sólo hubiesen dormido en supino. Por otro lado, de los 53 clasificados como AOS leve, el 30% hubiesen sido clasificados de una forma más severa si hubiesen dormido exclusivamente en supino.

Así, como recomendación, se sugiere que se efectúen medidas durante dos noches como mínimo para que se disminuya la variabilidad del IAH y, así, se haga más consistente la medida del nivel de severidad.

Otro problema, relacionado con el IAH resulta de los diferentes criterios de definición y codificación de hipopneas: criterio de Chicago, criterio Recomendado y criterio Alternativo. El primer criterio resultó del primer informe de *task force* de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, 1999), donde se presentaron las recomendaciones para la definición del síndrome (AOS) y las respectivas técnicas de medida en la investigación clínica. El segundo y tercer criterio resultan de la publicación de la primera edición del “Manual de la AASM para la codificación de sueño y eventos asociados: reglas, terminología y especificaciones técnicas” (The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications; Iber, Ancoli-Israel, Chesson y Quan, 2007). No obstante, Ruehland, Rochford, O’Donoghue, Pierce, Singh y Thornton (2009) sugirieron que el

uso de diferentes definiciones estándar de hipopnea pueden llevar a diferencias determinantes en el IAH, con implicaciones para la identificación de la OSA, clasificación de la severidad, la comparación de datos de investigación con resultados clínicos, decisiones de tratamiento, la financiación del tratamiento por terceros, las estimativas de prevalencia, estimativas del impacto en la salud pública y el establecimiento de conexiones entre la AOS y potenciales comorbidades y condiciones asociadas. Más tarde, Thornton, Singh, Ruehland y Rochford (2012) demostraron que cuando se utilizaba el criterio Alternativo, existían menos y menores diferencias en el IAH, y en el sucesivo diagnóstico de OSA, que cuando se utilizaba el criterio Recomendado.

En 2012, la *task force* de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM; Berry et al, 2012) presentó una propuesta de actualización del “Manual de la AASM para la codificación de sueño y eventos asociados: reglas, terminología y especificaciones técnicas”. En esta actualización se propuso una regla de consenso para la clasificación y para la codificación de las hipopneas.

En suma, ante la imposibilidad de que se efectúen polisomnografías repetidas, el IAH general (media de las apneas e hipopneas por hora de sueño) parece ser la alternativa con menor variabilidad y la utilización de un criterio único de consenso recomendado por el manual robustecerá el IAH como medida de severidad.

2.2.2. Prevalencia

Desde el punto de vista de la prevalencia del trastorno, los datos disponibles muestran cierta consistencia.

Caples, Gami y Somers (2005) señalan que los diversos estudios realizados en Estados Unidos y en Europa presentan prevalencias estimadas de 1 a 5 adultos blancos,

con un índice de masa corporal de 25 a 28 Kg/m², tienen un IAH de 5 o más (nivel de severidad ligero), y de 1 a 15 tienen un IAH superior a 15 (nivel de severidad moderado). En los adultos occidentales, se estima un porcentaje superior al 5% con elevada probabilidad de padecer AOS.

En una revisión sobre la epidemiología de la AOS, Young, Peppard y Gottlieb (2002) señalan una tasa de 1 por cada 20 adultos, con tendencia a incrementar con el aumento de peso y está subdiagnosticada.

En estudios realizados en diversas poblaciones se ha observado el siguiente perfil de prevalencia: género masculino (2-3 hombres: 1 mujer), obesidad y edad (mayor frecuencia de aparición entre los 30 y los 60 años, incrementándose en la tercera edad) (AASM, 2001, 2005; Bixler, Vgontzas, Ten Have, Tyson y Kales, 1998; Daltro, Fontes, Santos-Jesus, Gregório y Araújo, 2006; Durán-Catolla, Esnaola, Rubio y Iztueta, 2001; Hrubos-Strøm et al., 2011; Ip, Lam, Tang, Lauder, Ip y Lam, 2004; Sharma, Kumpawat, Banga y Goel, 2006; Nakayama-Ashida, et al., 2008; Young, Palta, Dempsey, Skatrud, Weber y Badr, 1993). En el género femenino parece incrementarse la tasa de incidencia tras la menopausia (Bixler, Vgontzas, Tin, Ten Have, Rein, Vela-Sueno y Kales, 2001).

En la tabla 6, tomada de Punjabi (2008), se resumen algunos datos de prevalencia y distribución por géneros de la AOS.

Las tasas de prevalencia en las poblaciones caucásicas y asiáticas son bastante semejantes, sugiriendo que la AOS es común no sólo en los países desarrollados, sino también en los países en vías de desarrollo (Lam, Sharma y Lam, 2010). Se ha señalado aumentos de las tasas de prevalencia de OSA en americanos (etnias india e hispanica) y de su severidad en maorís y habitantes de las islas del Sur del Pacífico. No obstante,

estos datos se explican mejor por la elevada tasa de obesidad que por la etnia (Villaneuva, Buchanan, Yee y Runstein, 2005).

Tabla 6. Estudios de prevalencia de la Apnea Obstructiva de Sueño
(tomada de Punjabi, 2008)

País	N	Etnia	Método de Diagnóstico	Prevalencia	
				Hombres	Mujeres
Estados Unidos de América	- 602	- Blanca	- PSN	4,0%	2,0%
	- 1741	- Blanca	- PSN	3,9%	1,2%
Australia	- 485	- Blanca	- MESAN IV	3,5%	-
India	- 250	- India	- PSN	7,5%	4,5%
China	- 258	- China	- PSN	4,1%	2,1%
Corea	- 457	- Coreana	- PSN	4,5%	2,3%

PSN – Polisomnografía; MESAN IVV – Sistema portátil de monitorización del sueño

En resumen, la AOS puede desencadenarse en cualquier momento de la vida, a pesar de que, como describe la Clasificación Internacional de los Trastornos de Sueño (AASM, 2005), la Apnea Obstructiva del Sueño (Adulto), ya en la edad adulta surge con más frecuencia entre los 30 y los 60 años, en una proporción de 2-3 hombres por cada mujer, aunque éstas aumenten la posibilidad de padecer el trastorno tras la menopausia y que, independientemente del género, se establezca un nivel (*plateau*) de prevalencia estimada del 10% a partir de los 65 años (Young, Skatrud, y Peppard, 2004).

2.2.3. Factores de riesgo

Del apartado anterior se puede concluir que los variables género y edad constituyen dos correlatos demográficos relevantes para la prevalencia de la AOS. Así, los hombres entre 30 y 60 años constituyen la población género/edad de mayor prevalencia, implicando, de esta forma, un mayor factor de riesgo.

Además de los descritos anteriormente otros factores de riesgo están también implicados, especialmente algunos tipos de configuración o morfología corporal.

La asociación entre AOS y obesidad constituye un dato consistentemente presente en varios estudios (ej. Gami, Caples y Somers, 2003; Gami et al., 2007; Grunstein, Wilcox, Yang, Gould y Herdner, 1993; Liu, Kushida y Reaven, 2012; Peppard, Young, Palta, Dempsey y Skatrud, 2000; Punjabi, Sorkin, Katzel, Goldberg, Schwartz y Smith, 2002; Schwartz, Patil, Laffan, Polotsky, Schneider y Smith, 2008), cuestión que ha sido corroborada por el efecto terapéutico de la pérdida ponderal (Strobel y Rosen 1996; Kuna, et al y Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group, 2013). No obstante, un metanálisis reciente (Anandam, Akinnusi, Kufel, Porhomayon y El-Solh, 2013) advierte que los efectos terapéuticos se observan exclusivamente en la disminución de la severidad aunque no desaparecen por completo los episodios respiratorios.

Otros aspectos morfológicos que aparecen normalmente asociados a la AOS son la distribución del tejido adiposo (Grunstein, Wilcox, Yang, Gould y Herdner, 1993; Milman, Carlisle, Eveloff, McGarvey y Levinson, 1995; Schäfer, Pauleit, Sudhop, Gouni-Berthold, Ewig y Berthold, 2003; Soylu, Levent, Sarıman, Yurtlu, Alparslan, y Saygi, 2012; Vgontzas et al., 2000), la circunferencia del cuello (Durán, Eslaola, Rubio y Iztueta, 2001; Katz, Stradling, Sljutsky, Zamel y Hoffstein, 1990; Kushida, Efron y Guilleminault, 1997; Mortimore, Marshall, Wraith, Sellar y Douglas, 1998; Young, Peppard y Gottlieb, 2002), las malformaciones cráneo-faciales (Cakirer, Hans, Graham, Aylor, Tisher y Redline, 2001; Cistulli, 1996) y las vías aéreas superiores (Fischer, Kahn y Mann, 2003; Riley, Powell, Li, Troell y Guilleminault, 2000; Schellenberg, Maislin y Schwab, 2000).

En cuanto a la distribución del tejido adiposo, se han encontrado diferencias entre los géneros (adiposidad en el cuello para la mujer y adiposidad central para el hombre; Simpson et al, 2010) y en función de la edad (Addison-Brown et al, 2014; Degache et al., 2013 Kawaguchiet al (2011) se ha observado una fuerte asociación con la severidad de la AOS, independiente de la obesidad, especialmente en pacientes no obesos. En cuanto a las anomalías cráneo-faciales y de las vías aéreas superiores, a pesar de que un estudio con resonancia magnética funcional 3 D sugiera que la prolongación de la lengua y el posicionamiento inferior-posterior del hueso hioides constituyen el factor más patogénico probable y que el tamaño y posición mandibular sólo está asociado al sexo masculino (Chi et al, 2011), la cuestión continúa bajo investigación, sobre todo en lo que se refiere a potenciales diferencias étnicas de naturaleza esquelética y de distribución de masa grasa (Aihara et al, 2011; Sutherland, Lee y Cistulli, 2012).

Aunque se ha descrito alguna tendencia familiar al desarrollo de la AOS, para la mayoría de los pacientes, el papel de la hereditariadad es desconocido (AASM, 2001, 2005). Los estudios de los patrones familiares en la AOS ya se plantearon a finales de la década de 1970 (Strohl, Saunders, Feldman y Hallet, 1978). Casi dos décadas más tarde, Redline y colaboradores (1995) refirieron gran cantidad de estudios que sostienen esta posibilidad. Se ha constatado una mayor susceptibilidad familiar al trastorno de acuerdo con el mayor número de miembros afectados (Casale, Pappacena, Rinaldi, Bressi, Baptista y Salvinelli, 2009; Kent, Ryan y McNicholas, 2010; Redline y Tishler, 2000). Se han desarrollado estudios familiares, sobre todo, ensayando con la presencia de los polimorfismos de los genes TNF, ACW, ApoE; en particular, Nikodemova, Finn, Mignot, Salzieder, y Peppard (2013) verificaron que, en sujetos positivos para el ApoE4, la AOS (pero sólo niveles moderados y severos, IAH>15) estaba asociada a peores desempeños en tests cognitivos que evalúan, esencialmente, memoria y FE; no

obstante, las pequeñas dimensiones de las muestras no permiten detectar efectos genéticos mínimos o moderados, normalmente observados en las asociaciones genéticas en enfermedades complejas (ver para revisión, Varvarigou, Dahabreh, Malhotra y Kales, 2011). Incluso así, con el progresivo conocimiento del genoma humano, ha sido posible comprobar que, independientemente del Índice de Masa Corporal (como factor de riesgo), más del 35% de la varianza en la severidad del trastorno puede atribuirse a factores genéticos, con eventuales diferencias raciales en el modo de transmisión (Buxbaum, Elston, Tisher y Redline, 2002), habiéndose, incluso, sugerido un *loci* susceptible para la AOS, cuyos patrones de *linkage* pueden divergir entre blancos y afroamericanos (Palmer et al., 2003; Palmer et al. 2004).

No obstante Pack, Gislason y Hakonarson (2004) sugieren que las supuestas relaciones de naturaleza genética, probablemente se encuentran contaminadas o mediadas por factores confusionales (como la obesidad y la acumulación de grasa, morfologías cráneo-faciales, anomalías cefalométricas, entre otros) que de momento no permiten establecer de forma directa, una relación entre genética y AOS.

Otro factor de riesgo que se está investigando es la menopausia. En un estudio comparativo entre mujeres en premenopausia y postmenopausia, Dancey, Hanly, Soong, Lee y Hoffstein (2001) comprobaron que las diferencias encontradas en las vías respiratorias entre los dos grupos de mujeres parecen ser más de tipo funcional que anatómicas. Así, uno de los problemas más investigados a este respecto ha sido el papel de las hormonas como factor de riesgo para la AOS. Bixler y colaboradores (2001) sugieren que la terapia de sustitución hormonal tiene un papel protector, interpretando así que existe mayor probabilidad de que las mujeres que no reciban esta terapia desencadenen AOS. No obstante, también existen algunos problemas o factores de confusión. Si por un lado, la forma del cuerpo y la edad también influyen en la

menopausia, la administración de terapia hormonal puede aumentar el peso y el tejido adiposo (Young, Peppard y Gottlieb, 2002). A pesar de que algunos estudios apuntan a un incremento de la AOS en la menopausia (Bixler et al, 2001; Ferini-Strambi, Zucconi, Castronovo, Garancini, Oldani y Smirne, 1999; Ip, Lam, Tang, Lauder, Ip y Lam, 2004; Young, Finn, Austin y Peterson, 2003), la transición de la menopausia también da lugar a cambios en la redistribución de la grasa corporal, en la capacidad respiratoria, en la estabilidad ventilatoria y en la anatomofisiología de las vías aéreas superiores, y todos estos cambios pueden contribuir al riesgo elevado de AOS (Pien y Veasey, 2013).

El incremento de la severidad de la AOS por ingestión de alcohol antes de dormir es otro de los factores que se está estudiando (Scrima, Broudy, Nay y Cohn, 1982). Peppard, Austin y Brown (2007) sugieren que los sujetos con enfermedades respiratorias relacionadas con el sueño mejoran con la reducción del consumo de alcohol en general y específicamente antes de acostarse. Estos autores observaron que en las mujeres que consumen ocasionalmente cantidades entre pequeñas a moderadas de alcohol antes de dormir, no se incrementa la severidad sintomática de los trastornos respiratorios durante el sueño, al contrario de los hombres que, habitualmente, son consumidores regulares, independientemente de que el consumo se produzca inmediatamente antes de dormir o no.

Otra condición frecuentemente que se ha señalado como factor de riesgo es el tabaquismo. Pero pocos trabajos han estudiado la relación entre tabaquismo y AOS de forma directa (Young, Peppard y Gottlieb, 2002). Algunos estudios epidemiológicos de la AOS han sugerido asociaciones positivas con el tabaquismo (Bloom, Kalerborn y Quan, 1988; Stradling y Crosby, 1991; Wetter, Young, Bidwell, Badr y Palta, 1994). Newman y colaboradores (2001), muestran una asociación negativa entre el consumo de tabaco y los eventos respiratorios en polisomnografía. Otros estudios (Kashyap, Huck y

Bowman, 2001; Wetter et al., 1994) relatan una mayor prevalencia de AOS en fumadores que en la población general y que, en pacientes diagnosticados de AOS, los grandes fumadores (> 30 paquetes de tabaco al mes) tienen aproximadamente el doble del riesgo de tener un IAH severo (>50) que los no fumadores (Hoflstein, 2002) e índices de insaturación de oxígeno superiores (Kim et al, 2012).

Los ex-fumadores no presentan mayor probabilidad de diagnóstico que los no fumadores, a pesar de que el consumo habitual de cigarrillos se muestre predictor de roncopatía hasta los 60 años (Lindberg, Taube, Janson, Gislason, Swardsudd y Boman, 1998). En una revisión realizada por Lin, Li Zhang (2012) se sugiere que el efecto del tabaquismo en la AOS puede incluir la inflamación de las vías aéreas superiores inducida por el humo, los efectos estimulantes de la nicotina sobre los músculos superiores de las vías aéreas, y un "efecto rebote", debido a la retirada nocturna de la nicotina o, incluso, todas las anteriores.

No existe evidencia de que el tabaquismo constituya un factor de riesgo para la AOS.

Finalmente, otro potencial factor de riesgo en estudio es el de la congestión nasal. La congestión nasal nocturna, por varias causas (alérgicas, infecciosas o anatómicas), ha sido relatada en estudios clínicos y experimentales (Young, Peppard y Gottlieb, 2002; Young, Scatrud y Peppard, 2004). A pesar de que, exceptuando el estudio de Corey, Houser y Ng (2000), ningún otro estudio establece consistentemente la causalidad entre la congestión nasal y la AOS. La congestión nasal estacional puede incrementar el IAH (Young, Finn y Kim, 1997).

2.2.4. Fisiopatología

Según algunos paleontólogos, hace aproximadamente 300.000 años, la humanidad sufrió una transformación anatómica notable que constituyó la base de la evolución del habla y del lenguaje: la transformación de la vía aérea superior (Cahali, 2007). En efecto, entre estas transformaciones se incluiría el acortamiento del rostro, la posición avanzada del foramen magnum, la reducción del ángulo entre las partes horizontal y vertical de las vías aéreas superiores y, fundamentalmente, el descenso de la laringe. Pero, si tal transformación generó un aspecto especialmente positivo – facilitar el camino del desarrollo del habla y del lenguaje – también originó vulnerabilidades. Esta nueva anatomía proporcionó una mayor relevancia a nuestra faringe, pero la transformó en un segmento vulnerable, frágil y sin estructura, muy propensa al colapso, fundamentalmente durante el sueño. Así, la fisiopatología de la AOS parece tener sus raíces en este cambio radical que experimentó nuestra especie.

De acuerdo con Caples, Gami y Somers (2005) la fisiopatología de la AOS se puede enmarcar en cuatro grandes principios. En primer lugar, la AOS está asociada a una reducción del tamaño de las vías aéreas superiores que, siendo una estructura muscular vulnerable, a menudo se estrecha (hipopnea) o, incluso, se bloquea (apnea), obstruyendo por completo la entrada de aire. Este colapso estructural es el resultado de las presiones negativas de entrada de aire durante la inspiración. En efecto, en primer lugar, las vías aéreas superiores se obstruyen por caída del paladar blando. En segundo lugar, los efectos repetitivos de las apneas, desaturación de oxígeno, reducción de la presión intratorácica y activación del sistema nervioso central, en su totalidad, pueden propiciar enfermedades cardiovasculares que constituyen frecuentes comorbilidades. En tercer lugar, la disrupción del control circulatorio neural, constatada en la AOS, se demuestra por la aumentada sensibilidad quimiorrefleja periférica (que modera la

respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia) por la hiperactividad simpática, tanto durante el sueño como en la vigilia. Por último, las anomalías metabólicas en la AOS parecen estar mediadas, parcialmente, por la resistencia a la insulina (Manzella et al. 2002), independientemente del peso del cuerpo, y por la desregulación de la leptina (Larkin et al., 2005).

Eguia y Cascante (2007) refieren que la fisiopatología de la AOS, a pesar de compleja y también algo desconocida, se puede resumir en: anatómico, muscular y neurológico. Teniendo en cuenta que el colapso que lleva a la apnea se produce en las vías aéreas superiores, más concretamente en la orofaringe, se entiende que la estabilidad en el tamaño de esta estructura depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores que habitualmente se activan con cada inspiración, de forma rítmica. De esta forma, se puede entender entonces que los factores inherentes al colapso orofaríngeo se relacionan con el estrechamiento previo de las vías aéreas superiores (ej. hipertrofia de las amígdalas, macroglosia, micrognatia, retracción mandibular, cuello corto y/o ancho) - factor anatómico; con una pérdida excesiva del tono muscular (actividad muscular de las vías aéreas superiores disminuida en contraste con el mantenimiento de la actividad diafragmática) - factor muscular; y con el déficit en los reflejos protectores (eventual déficit de factor reflejo en la actividad cerebral, dado que en vigilia los pacientes con AOS no tienen colapso respiratorio) - factor neurológico.

Verbraecken y De Backer (2009) centran la fisiopatología de la AOS en tres grandes aspectos: morfología craneofacial y de las vías aéreas respiratorias, función/disfunción de los músculos de las vías aéreas superiores y mecanismos centrales de control respiratorio. Para estos autores, los pacientes con AOS se caracterizan por un compromiso de las vías aéreas superiores que lleva a un

estrechamiento pasivo de estas vías al final de la espiración. Además, los pacientes sufren una pérdida de los mecanismos compensatorios inducida por el sueño (elevada actividad muscular de las vías aéreas superiores, presión negativa refleja de las vías aéreas superiores) y el control ventilatorio y la inestabilidad del sueño contribuyen a la inestabilidad de las vías aéreas superiores.

En una reciente revisión, Dempsey, Xie, Patz y Wang (2014) apuntan la anatomía de las vías aéreas superiores como la cuestión fisiopatológica más debatida. No obstante, sugieren que se debe enfatizar en la investigación del control neuroquímico del *output* motor respiratorio central a través de los efectos sobre su estabilidad, la activación del músculo dilatador superior de las vías aéreas y su excitabilidad (*arousability*).

2.2.5. Consecuencias y condiciones asociadas más frecuentes

La AOS es un trastorno que presenta diversas comorbilidades o, al menos, diversas condiciones asociadas, y en relación a la cual se señalan varias consecuencias. Las condiciones clínicas que se asocian con más frecuencia son la diabetes y síndrome metabólico, hipertensión y alteraciones cardiovasculares, pero también accidentes cerebrovasculares (Lopes-Jimenez, Kuniyoshi, Gami y Somers, 2008; Krieger y Redeker, 2002; Shamsuzzaman, Gersh y Somers, 2003; Young, Peppard y Gottlieb, 2002). A pesar de que estas alteraciones pueden constituir solamente factores de riesgo común a todas estas condiciones (porque no se han establecido de forma definitiva las relaciones específicas entre cada una de ellas y la AOS), también pueden reflejar el papel de la AOS en la etiología de estas alteraciones (Young, Skatrud y Peppard, 2004).

Con relación a la diabetes y al síndrome metabólico, Punjabi, Sorkin, Katznel, Goldberg, Schwartz y Smith (2002) demostraron que los pacientes con AOS, cuando se

ajustaban los datos por el peso, mostraban mayor prevalencia de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus que la población general.

Cahali (2007) sostiene que el estrés oxidativo resultante de la hipoxemia/reoxigenación se ha asociado al aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina, aumento de la velocidad de sedimentación globular, así como al incremento de la proteína C reactiva, de la interleucina-6 y del factor de necrosis tumoral tipo alfa (marcadores inflamatorios). Por otro lado, Spriegel, Leproult y Van Cauter (1999) ya habían sugerido que el mecanismo etiológico de resistencia a la insulina puede estar asociado con la privación del sueño o con la activación simpática en los pacientes con AOS. Hay que destacar que cerca de mitad de los pacientes con diagnóstico de AOS presenta síndrome metabólico, lo que parece constituir un adecuado marcador de insulino-resistencia (Bonsignore, Borel, Machan, y Grunstein, 2013) y que, según una reciente revisión (Pamidi y Tasali, 2012), la AOS representa un factor de riesgo modificable para el desarrollo de prediabetes y diabetes tipo 2, en la medida en que cerca del 83% de los pacientes con diabetes del tipo 2 sufren de AOS no diagnosticada cuya severidad está asociada con peor control de la glucosa.

La hipertensión, frecuentemente, también se ha vinculado a la AOS. En un estudio prospectivo de la asociación entre alteraciones respiratorias del sueño y la hipertensión, el *Wisconsin Sleep Cohort Study*, (Peppard, Young, Palta, y Skatrud, 2000), se demostró una asociación dosis-respuesta entre la AOS, en la línea de base, y la incidencia de una nueva hipertensión cuatro años más tarde, independientemente de la obesidad y de cualquier otra condición destacable, o de la edad (Haas et al., 2005), pero dependiente del género, siendo más prevalente en el sexo masculino (Hedner, Bengtsson-Boström, Peker, Grote, Rastam y Lindblad, 2006). De modo contrario, otro estudio prospectivo, el *Sleep Heart Health Study*, (O'Connor et al., 2009) mostró, tras el

ajuste de los datos con el índice de masa corporal, que la AOS no constituye un factor de riesgo independiente significativo para hipertensión arterial, aunque admita un posible efecto modesto en los niveles de mayor severidad (IAH>30).

Un estudio prospectivo más reciente, que investigó la asociación entre AOS e hipertensión sistémica, el *Vitoria Sleep Cohort*, (Cano-Pumarega et al, 2011), mostró, tras el ajuste de los datos con el sexo, índice de masa corporal, circunferencia del cuello, condición física y consumos de café, alcohol y tabaco, que la AOS no constituye un factor de riesgo independiente significativo para hipertensión sistémica. No se verificaron efectos por el sexo, habiéndose verificado únicamente un efecto por la edad.

Algunos de estos datos son corroborados por el estudio de Pedrosa, Krieger, Lorenzi-Filho y Drager (2011), encontrando una prevalencia del 64% de hipertensos en sujetos con AOS, estando el perfil predictor de la AOS constituido por la edad (>50 años), la circunferencia del cuello y la roncopatía. Más recientemente, Konecny, Kara y Somers (2014), recuerdan que la AOS está presente en cerca del 50% de los pacientes diagnosticados con hipertensión y representa la contribución secundaria más prevalente para la elevación de la presión arterial en estos pacientes.

Algunos estudios (ej. Marin et al., 2012) sugieran que el tratamiento con terapéutica CPAP está asociado a un menor riesgo de hipertensión, Konecny et al. (2014), muestran consistentemente un modesto efecto antihipertensivo de esta terapéutica (2-mm Hg). Así, a pesar de que existe evidencia de asociación entre AOS e hipertensión, no existen datos consistentes de una relación causal y la eficacia terapéutica del CPAP es relativamente modesta.

Lopes-Jiménez, Kuniyoshi, Gami y Somers (2008) sugieren otras asociaciones, tales como: disfunción eréctil, fibrilación auricular, accidentes cerebrovasculares,

isquemia cardíaca e infarto de miocardio, fallo cardíaco, disección de la aorta y muerte súbita por causas cardíacas.

En un estudio prospectivo (*The Sleep Heart Health Study*; Gottlieb et al. 2010) sobre la asociación entre AOS y enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, en 1927 hombres y 2495 mujeres (edad >40 años, sin patología cardíaca en la *línea de base*), se verificó que la AOS estaba asociada a un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca (sólo en los hombres de más edad) pero no con la enfermedad coronaria.

Con respecto a los accidentes cerebrovasculares (ictus; isquémicos o hemorrágicos y también a los transitorios), se han constatado igualmente algunas asociaciones. Dyken, Somers, Yamada, Red y Zimmerman (1996) compararon pacientes que habían sufrido ictus (isquémicos o hemorrágicos) con un grupo de control (sin historia de ictus). Después de la polisomnografía constataron que, en el grupo de pacientes con ictus, el 77% de los hombres y el 64% de las mujeres tenían historia de AOS, mientras que, en el grupo de control, sólo la tenían un 23% de los hombres y un 14% de las mujeres. Los IAH medios, tanto de los hombres como de las mujeres, eran de nivel moderado a severo y la mortalidad a cuatro años fue del 20,8%, resultando que todos los pacientes que fallecieron tenían diagnóstico de AOS.

Más tarde, Yaggi, Concato, Kernan, Lichtman, Brass y Mohsenin (2005), comparando un grupo de pacientes con AOS (IAH moderado a severo) con un grupo de control, verificaron que, sin ajuste de datos, la AOS estaba asociada al ictus y muerte por cualquier causa (*hazard ratio*=2,24) y que después del ajuste de datos (edad, sexo, raza, tabaquismo, consumo de alcohol, índice de masa corporal y presencia o ausencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, fibrilación auricular e hipertensión) la AOS mantenía una asociación estadísticamente significativa con ictus y muerte (*hazard*

ratio=1,97), lo que los llevó a concluir que esta patología incrementa el riesgo de ictus o muerte, independientemente de la causa.

Más recientemente, Chan, Coutts y Hanly (2010) verificaron elevada prevalencia de AOS en pacientes con accidentes isquémicos transitorios y con ictus de severidad leve. Nishibayashi, Miyamoto, Miyamoto, Suzuki e Hirata (2008) comprobaron que los pacientes con AOS con un IAH moderado a severo tenían una mayor prevalencia de lesiones cerebrovasculares silenciosas que los de nivel más ligero, dado éste que se comprobó en un estudio prospectivo, el *Sleep Heart Health Study*, (Redline et al., 2010), pero sólo para los hombres.

Además de estas condiciones asociadas, pueden estar presentes otras que, frecuentemente, están relacionadas con problemas funcionales del día a día: somnolencia diurna, accidentes de tráfico, problemas psicosociales y desajuste emocional, disminución en el funcionamiento cognitivo (en particular en el funcionamiento ejecutivo) e impacto en la calidad de vida (Young, Peppard y Gottlieb, 2002; Young, Skatrud y Peppard, 2004).

2.2.6. Tratamiento

Los principales tratamientos para la AOS son: pérdida de peso, higiene del sueño, tratamiento postural, colocación de aparatos mecánicos, procedimientos quirúrgicos y CPAP (*continuous positive airflow pression*, presión positiva continua de aire) (McMahon, Foresman y Ghisholm, 2003; Eguia y Cascante, 2007).

Los tratamientos más generales y de primera línea para los pacientes con AOS son perder peso, evitar ingerir alcohol e irritantes de la mucosa de las vías aéreas superiores (ej. tabaco), en particular antes de acostarse, y evitar dormir en posición supino (Lopes-Jiménez, Kuniyoshi, Gami y Somers, 2008).

En cuanto a la pérdida de peso, desde la década de 1980 existen evidencias de sus beneficios para los pacientes con AOS, reduciendo sustancialmente los eventos respiratorios y, a menudo, eliminando por completo los síntomas (Browman, et al., 1984; Dixon, Schachter y O'Brien, 2005; Pasquali et al., 1990; Strobel y Rosen, 1996), sin que existan diferencias entre la cirugía bariátrica y los métodos convencionales para pérdida de peso en términos de eficacia (Dixon et al., 2012).

Desde la década de 1980 se sugiere que la ingestión de alcohol antes del sueño, por sus propiedades relajantes musculares, está contraindicada, esencialmente en los pacientes con AOS, pues incrementa potencialmente el número de eventos respiratorios, permitiendo más colapsos de los músculos orofaríngeos (Roehrs y Roth, 2001; Scrima, Broudy, Nay y Cohn, 1982; Vitiello, 1997).

En posición supino se constata mayor frecuencia de eventos respiratorios porque anatómicamente provoca la compresión de las vías aéreas superiores (Neil, Angus, Sajkov y McEvoy, 1997), pudiendo el paciente intentar dormir en otras posiciones (Cartwright, Lloyd, Lillie y Kravitz, 1985) que le causen menos eventos respiratorios.

Estos abordajes pueden constituir un tratamiento de primera línea o, simplemente, una preparación para el tratamiento cuya eficacia goza del máximo reconocimiento para la AOS: el CPAP. Los aparatos de presión positiva de aire (PAP – *positive airflow pression*) tienen como objetivo mantener la patencia adecuada de las vías aéreas superiores, evitando el desencadenamiento de apneas, hipopneas o el simple ronquido.

Los aparatos PAP están constituidos por una pequeña máquina portátil y una máscara, principalmente nasal, que se aplica al dormir. Existen diversos tipos de equipos PAP (Paiva y Penzel, 2011):

- Presión positiva continua (CPAP – *Continuous positive airway pressure*): presión fija y constante durante todo el sueño;
- Presión positiva automática (APAP – *Automatic positive airway pressure*): la presión se altera automáticamente con base en medidas como el flujo de aire, fluctuaciones de presión o la resistencia de las vías aéreas superiores;
- Presión positiva binivel (BPAP – *Bilevel positive airway pressure*): ajusta las presiones positivas (inspiratorias y espiratorias) en las vías aéreas superiores;
- Presión flexible (C-Flex – *Pressure-relief or flexible CPAP*): alterna la presión en las vías aéreas superiores en cada ciclo respiratorio, durante la inspiración y la expiración;
- Servoventilación adaptativa (*Adaptative servoventilation*): la diferencia entre el mínimo y el máximo de la inspiración por presión positiva aumenta en los períodos de hipoventilación y disminuye en los períodos de hiperventilación; y
- Presión positiva de ventilación no invasiva (NIPPV – *Noninvasive positive pressure ventilation*) – presión positiva de ventilación obtenida a través de un ventilador de ciclo/volumen.

El CPAP, que se usa con más frecuencia, constituye el estándar de la terapéutica de la AOS. A pesar de que cuenta con una tasa de intolerancia de un 30% aproximadamente en los primeros meses de terapia (Lopes-Jiménez, Kuniyoshi, Gami y Somers, 2008), variable, no obstante, a lo largo de la edad (Sawyer, Gooneratne, Marcus, Ofer, Richards y Weaver, 2011) su eficacia frente a los demás tratamientos (quirúrgicos o implantes orales, tratamiento posicional u otros tratamientos de primera línea) es incuestionable actualmente (Ha, Hirai y Tsoi, 2014; Ferguson, Cartwright, Rogers y Schmidt-Nowara, 2006; Weaver et al., 2012; White, Cates y Wright, 2002).

En resumen, la combinación terapéutica más eficaz es aquella que previene las condiciones frecuentemente asociadas a la AOS e introduce el CPAC como medida de intervención.

CAPÍTULO 3. FUNCIONES EJECUTIVAS

3.1. Definición

3.2. Correlatos Neuroanatómicos

3.3. Evaluación de las funciones ejecutivas

3.4. Validez estructural del constructo funciones ejecutivas

3. FUNCIONES EJECUTIVAS

3.1 Definición

El concepto que hoy conocemos como funciones ejecutivas (FE) parece tener referencias bastante antiguas. De acuerdo con Hunter y Sparrow (2012), ya la propia Biblia se refiere a él en un versículo escrito, probablemente, cerca de 800 a.C: “*Ciudad desmantelada y sin muralla es el hombre que no domina su genio*” (Sagrada Biblia; Libro de los proverbios - 25:28; p. 619).

El conocido busto “Frenología”, del británico L. N. Fowler, nos revela un mapa craneoscópico donde el lóbulo frontal engloba un conjunto de funciones superiores que, actualmente, se integran en el concepto de FE. Pero, ya en 1868, un médico americano, John Harlow, describe el célebre caso Phineas Gage (ver descripción más adelante), en el que la relación entre la lesión del lóbulo frontal y el comportamiento posterior (esencialmente afectivo y de personalidad, pero también cognitivo) es objeto de intensa especulación. A pesar de ello, no es hasta el s. XX, con el artículo de Teuber de 1964 (cit en Hunter y Sparrow, 2012) - “*El Enigma de los Lóbulos Frontales*” (“The Riddle of the Frontal Lobes”) – y con el neuropsicólogo soviético Alexander Luria, cuando las relaciones entre los lóbulos frontales y las lesiones observadas en pacientes de la 2ª Guerra Mundial comienzan a generar interés nuevamente.

Luria (1966/1980) propone que el lóbulo frontal aglutina las funciones de programación, regulación y verificación del comportamiento intencional.

Baddeley y Hitch (1974) proponen la existencia de un “*Ejecutivo Central*” regulador de un sistema que denominaron memoria de trabajo. Estos investigadores sugirieron, frente a los modelos clásicos de simple almacenamiento de información (Atkinson y Shiffrin, 1968), que el almacenamiento a corto plazo no se restringe a un sencillo almacén de información, sino que se concibe como un sistema para mantener y operar informaciones durante la ejecución de diversas tareas cognitivas. Este sistema

estaría constituido por dos subsistemas que almacenarían información: un circuito (*loop*) fonológico, responsable del mantenimiento de la información fonética (particularmente, verbal), poseedor de un mecanismo subvocal de repetición (que evitaba la degradación de información durante el almacenamiento), y un esquema (*sketch*) visoespacial, responsable del almacenamiento de la información visual y espacial. No obstante, Baddeley (1988) añade un tercer subsistema a su modelo: un amortiguador (*buffer*) episódico, cuya función sería la de integrar informaciones fonológicas, visuales y espaciales (de procedencia externa o de la propia memoria a largo plazo), que permitiría una representación multimodal y temporal de una situación actual vivida. Así, estos subsistemas estarían regulados y controlados por el ejecutivo central (Baddeley, 1986).

De forma semejante, pero para la función atencional, Norman y Shallice (1980) proponen el concepto de Sistema Atencional Supervisor. En sus estudios, verificaron la existencia de dos tipos de procesos de selección de información en el contexto sensorio-perceptivo: procesos automáticos y procesos controlados. Constatando la existencia de estos dos procesos, propusieron un modelo compuesto por dos sistemas: uno organizador preprogramado (que selecciona respuestas de un repertorio mnésico preexistente) y otro Sistema Atencional Supervisor (que modifica o, incluso, construye nuevas respuestas, a través de control consciente y voluntario). Según Baddeley (1986), este Sistema Atencional Supervisor es el propio Ejecutivo Central, en la medida en que sus características se asemejan a un sistema cognitivo que regula todo el procesamiento de información que se desarrolla en la memoria de trabajo.

La idea de un sistema que ejecuta la gestión y el control del procesamiento de información y de las funciones cognitivas superiores fue tomando cuerpo de esta forma, dando origen al que hoy está considerado como uno de los tópicos más relevantes de la Neuropsicología moderna: FE.

El concepto de *funciones ejecutivas* definido por primera vez por M. Lezak (1982). Para esta autora, las FE corresponden a la habilidad para responder a nuevas situaciones de una forma adaptativa, siendo, consecuentemente, la base de muchas habilidades cognitivas, emocionales y sociales. Desde esta perspectiva, las FE están integradas por 4 componentes: i) volición, ii) planificación, iii) acción intencional, y iv) desempeño eficaz (Lezak, Howieson y Loring, 2004). La volición se refiere a la habilidad para formular un objetivo o una intención. La planificación corresponde, por su parte, a un conjunto de habilidades cognitivas que permite identificar los pasos y elementos necesarios para la consecución de un objetivo. La acción intencional es el resultado de la traducción de una intención o plan a un comportamiento autodirigido y secuenciado de forma integrada y flexible simultáneamente. Finalmente, el desempeño efectivo se refiere a las capacidades para monitorizar, autocorregir y regular la intensidad, el ritmo y otras características cualitativas inherentes a una determinada tarea. Así, para Lezak y colaboradores (2004; p.35) “las funciones ejecutivas consisten en aquellas capacidades que permiten a una persona adoptar con éxito un comportamiento autorregulado, independiente e intencional”. En la 5ª edición del Manual de Evaluación Neuropsicológica, Lezak y colaboradores las definen como un término amplio que engloba dominios como la volición, la planificación y toma de decisión, acción intencional, autorregulación y desempeño eficaz (Lezak, Howieson, Bigler y Tranel, 2012).

Para Sbordone (2000) las FE, pueden definirse como “*un proceso complejo por el cual un individuo desempeña una nueva tarea para la resolución de problemas desde el inicio hasta el final*”. Están integradas por los siguientes componentes: i) formular objetivos orientados a consecuencias a largo plazo, ii) generar múltiples respuestas alternativas, iii) elegir e iniciar comportamientos orientados a objetivos, iv) automonitorizar la adecuación y corrección de estos comportamientos, v) corregir y

modificar comportamientos cuando las condiciones se modifican y vi) resistir a la distracción.

Frecuentemente las FE hacen referencia a los comportamientos humanos más complejos, intencionales, de planificación y organización” (Tuokko y Hadjistavropoulos, 1998).

Banich (2004) afirma que “*las FE abarcan una variedad de habilidades que nos permiten organizar el comportamiento de una forma intencionada y coordinada para reflexionar sobre él o analizar las estrategias empleadas*” (p. 391).

Para Elliott, (2003), “*las FE son aquellas que están implicadas en la cognición más compleja, como la resolución de problemas o la modificación del comportamiento frente a la emergencia de nueva información, generando estrategias o secuencias complejas de acciones*”.

Corbett, Constantine, Hendren, Rocke y Ozonoff (2009) indican que el término FE es muy amplio y hace referencia a los procesos de control mental que permiten el autocontrol físico, cognitivo y emocional.

De forma más sencilla, para Delis (2012), las FE reflejan “*la habilidad para gestionar y regular el propio comportamiento con el fin de alcanzar los objetivos deseados*” (p. 14).

Las FE representan un conjunto de competencias que se centran, sobre todo, en tareas que requieren novedad en cuanto a la resolución de problemas, pero que requieren exigencias mínimas con respecto al aprendizaje previo (Busch, Booth, McBride, Curtiss, Vanderploeg y Duchnick, 2005).

Desde un punto de vista neuropsicológico el término FE incluye un amplio rango de procesos cognitivos y conductuales. En la tabla 7 se presenta un resumen de los principales componentes del funcionamiento ejecutivo.

Tabla 7. Componentes de las Funciones Ejecutivas (tomada de Purdy, 2011)

Luria (1966/1980)	Stuss y Benson (1986)	Lezak (1995)	Sohlberg y Mateer (2001)	Keil y Kazsniak (2002)
Anticipación	Iniciación	Volición (incluye autoconciencia y automonitorización)	Iniciación y acción (comportamiento de partida)	Planificación, organización, uso de estrategias, adhesión a reglas
Planificación	Planificación	Planificación	Inhibición de la Respuesta (<i>stopping behavior</i>)	Generación, Fluencia, Iniciación
Ejecución	Secuenciación	Acción Intencional	Persistencia en la Tarea (Comportamiento de Mantenimiento)	Cambio y Supresión
Automonitorización	Organización	Desempeño eficaz	Organización (Organización de acciones y pensamientos)	Formación de Conceptos y Razonamiento Abstracto
	Regulación		Pensamiento Generativo (Creatividad) Fluencia, Flexibilidad Cognitiva) Concientización (monitorización y modificación del propio comportamiento)	

Como podemos comprobar, en las últimas tres décadas se han propuesto diferentes definiciones (para revisión, Gilbert y Burgess, 2008; Goldstein y Naglieri, 2014; Hunter y Sparrow, 2012; Salthouse, 2005; Stuss y Alexander, 2007). Lo que destaca de estas definiciones es la dificultad de precisar, en primer lugar, la verdadera dimensionalidad del constructo, en segundo, su operacionalización y, en por último, su distinción frente a constructos relacionados con otras funciones cognitivas, como la

inteligencia fluida (Denchla, 1995; Duncan, Johnson, Swales y Freer, 1997; Salthouse, Atkinson y Berish, 2003) o como los conceptos de Sistema Atencional Supervisor (Shallice, 1988a) o Ejecutivo Central (Baddeley, 1986).

Estas definiciones, aunque muy generales, traducen un conjunto de rasgos comunes que permiten esbozar una concepción global del constructo en términos de definición conceptual, sin que, no obstante, se pueda precisar con claridad su operacionalización, tanto en términos de sustrato orgánico o funcional, como en cuanto a medida.

En resumen, se trata, así, de un conjunto de operaciones que regulan el comportamiento orientado a objetivos (Gazzaniga, Ivry y Mangun, 2002) e incluyen el desarrollo y ejecución de estrategias para alcanzar estos objetivos, así como los procesos de valoración de la probabilidad de éxito de estas estrategias y su posible modificación para alcanzar los mencionados objetivos (Rains, 2002). Las FE se constituyen como un gestor de las funciones cognitivas superiores, con particular reflejo en el comportamiento vida cotidiana, estando particularmente asociadas al córtex prefrontal que, como apuntan Ardila, Surloff y Mark (2007), constituye el “*jefe ejecutivo del cerebro*” que orquesta lo que es más distintivamente humano.

3.2. Correlatos Neuroanatómicos.

Gran parte de la literatura sobre FE cita el célebre caso de Phineas Gage (Gazzaniga et al.; 2002; Rains, 2002; Kolb y Wishaw, 2003; Purves et al., 2004), relatado por Harlow en 1868, a partir de un accidente producido en 1848, y descrito y analizado por Damásio, Grabowsky, Frank, Galaburda y Damásio (1994). La referencia al caso ha servido para expresar el paradigma de la relación de estas funciones con el lóbulo frontal, en particular con el córtex prefrontal. Se trataba de un hombre de 25 años que trabajaba en la construcción de un ferrocarril en Vermont (Estados Unidos). En el transcurso de su trabajo tuvo lugar una explosión que proyectó hacia su cabeza una

barra de hierro de un metro y seis kilogramos de peso, aproximadamente. Esta barra entró por debajo de su cavidad ocular izquierda y atravesó su lóbulo frontal izquierdo, saliendo el asta por la parte superior del cráneo y proyectándose a una altura de 25 metros. A pesar de la violencia de la herida, para sorpresa de todos los que lo presenciaron, Gage sobrevivió con los cuidados del Dr. J.M. Harlow y, menos de un mes después del accidente, ya caminaba por la calle. No obstante, se observaron profundas alteraciones en su comportamiento. A pesar de que en aquel momento no existían exámenes neuropsicológicos, la descripción del caso parece señalar más alteraciones en la personalidad y emoción que en su inteligencia o razonamiento.

El enfermo EVR de Eslinger (Eslinger y Damásio, 1985), con alteraciones en el FE después de una ablación bilateral del córtex orbitofrontal interno inferior, reavivó el interés por las relaciones entre el lóbulo frontal y FE.

Igualmente, se han relatado otros casos. El del hombre que “*perdió el ego*” (Knighth y Grabowesky, 1995) constituye un buen ejemplo. Los autores señalan un conjunto de modificaciones en el FE (incapacidad de planificar y ejecutar tareas frente a un objetivo, falta de voluntad para actuar y casi total ausencia de comportamiento intencional) y en la personalidad (desinterés, reacciones emocionales inadecuadas) debidas a un extenso astrocitoma que se situaba en el córtex frontal, principalmente en el lado izquierdo, aunque también atravesaba el cuerpo caloso y ocupaba una importante parte del córtex prefrontal derecho.

Mataro, Jurado, Garci-Sánchez, Barraquer, Costa-Jussa y Yunque (2001) describen un caso que podríamos denominar como un Gage de nuestros tiempos. Describen a un paciente de 81 años que sobrevivió a una lesión frontal grave, provocada por una barra de hierro que traspasó su cráneo cuando tenía 21 años. Se observaron lesiones bilaterales que afectaron a las regiones orbital y dorsolateral. A pesar de que su funcionamiento cognitivo, en general, no se encontraba afectado, presentaba déficits en el FE (dificultades para planificar, para establecer objetivos y para iniciar, continuar y

finalizar actividades), en la memoria de trabajo y en las habilidades visoespaciales. Además, presentaba rasgos de dependencia frente a los otros y personalidad viscosa.

Como podemos observar por la descripción de los diferentes casos comentados anteriormente, las lesiones a nivel del córtex prefrontal frecuentemente tienen como consecuencia un conjunto de alteraciones en el dominio del funcionamiento cognitivo social y emocional, que se pueden enmarcar en lo que se ha venido denominando FE. Como indican Lezak y colaboradores (2004; p.35), *“cuando las funciones ejecutivas se encuentran afectadas, el individuo puede perder la capacidad de cuidarse, de trabajar o de mantener relaciones sociales normales, independientemente de la preservación de sus capacidades cognitivas o de su nivel en tests de aptitud, conocimiento o desempeño”*.

El lóbulo frontal ocupa cerca de un tercio del córtex cerebral (Gil, 2002; Bear, Connors y Paradiso, 2001; Gazanniga et al.; 2002; Lezak, Howieson y Loring, 2004; Lezak, Howieson, Bigler y Tranel, 2012; Kolb y Wishaw, 2003; Purves et al., 2004; Semendeferi, Lu, Schenker y Damásio, 20029) y es el más reciente desde un punto de vista filogenético. Sobre esta proporción y juventud filogenética se ha planteado la hipótesis de la evolución de los comportamientos más complejos e intencionales en relación con esa misma proporción y juventud filogenética (Gazanniga et al.; 2002; Tirapú-Ustárroz, Muñoz-Céspedes, Pelegrin-Valero y Albéniz-Ferreras, 2005). Curiosamente, Coolidge y Wynn (2001) señalan el paleolítico superior (hace 300.000-11.000 años) como el punto de viraje de la “metáfora frontal” (i.e. de la relación de los lóbulos frontales con la cognición humana moderna, especialmente con las funciones cognitivas superiores). Para estos investigadores de la Arqueología Cognitiva, existen evidencias de comportamientos coherentes con el mencionado FE durante aquel período y asimismo existen evidencias sobre el carácter hereditario del FE (Barkley, 2000; Barnes, Dean, Nandam, O’Connell y Bellgrove, 2011; Coolidge, Thede y Young; 2000;

Dahlin, Neely, Larsson, Bäckman y Nyberg, 2008; Friedman, Miyake, Young, Corley, De Fries y Hewitt, 2008).

Coolidge y Wynn (2001) reflexionan sobre algunas funciones que habrían marcado decisivamente la relevancia del lóbulo frontal y la aparición del FE en nuestra especie: rituales y arte, agricultura, construcción de herramientas para caza, cría de animales, etc. Este período, entre el paleolítico superior y el mesolítico, habría sido decisivo para la adquisición de una cognición moderna que nos permitió pasar de cazadores recolectores a agricultores y criadores de animales. No obstante, si la construcción de herramientas para cazar ya apuntaba la probable existencia de una memoria secuencial, la agricultura pone de relieve la evidencia de organización y planificación y, por qué no, de tareas inhibitorias.

El lóbulo frontal está formado por el córtex motor, responsable de los movimientos voluntarios del hemicuerpo contralateral, por el área premotora y por el córtex prefrontal.

El córtex prefrontal, a su vez, está dividido en: córtex dorsolateral, córtex orbitario o inferior y córtex cingulado (áreas de Brodmann: 8, 11, 12, 24, 25, 32, 33, 46 y 47). En el primero, sus conexiones forman un circuito que permite el desarrollo y la ejecución de planes de acción y la memoria de Trabajo. En el segundo, sus conexiones subcorticales forman un circuito que nos permite mantener y dirigir la atención a través de mecanismos inhibitorios, que evitan interferencias de estímulos irrelevantes. El tercero actúa como mediador de las respuestas y en la focalización de la atención (Burruss, Hurley, Taber, Rauch, Norton y Hayman, 2000; Jódar-Vicente, 2004; Salgado-Pineda, et al. 2003; Tirapú-Ustárroz et al., 2005).

Royall y colaboradores (2002) subrayaron la relevancia de tres circuitos neuroanatómicos en el córtex prefrontal: prefrontal dorsolateral, orbitofrontal y cingulado anterior. Las alteraciones en el primero de estos circuitos implicarían algún tipo de impacto en una variedad de funciones cognitivas superiores, especialmente,

selección de objetivos, planificación, secuenciación, respuesta de formación de conjuntos, cambio cognitivo, memoria de trabajo verbal y espacial, autocontrol y autoconciencia. Las alteraciones en el segundo circuito parecen tener impacto en los comportamientos utilitarios de autonomía ambiental, habiéndose observado defectos en las tareas *Go/No Go*, especialmente en sujetos con lesiones en este circuito. Las alteraciones en el tercer circuito parecen tener más implicaciones a nivel del comportamiento de monitorización y en el control de errores.

Stuss y Alexander (2007) proponen la existencia de tres procesos ejecutivos atencionales que implican estructuras independientes, pero intercorrelacionadas: energización (proceso de iniciación y sustento de cualquier respuesta), con putativa localización en el córtex prefrontal superior medial, ajuste de tarea (proceso en el que se requiere habilidad para establecer una relación entre estímulo y respuesta), con putativa localización en el córtex prefrontal izquierdo, y monitorización (proceso de constatación de la tarea a lo largo del tiempo para «control de calidad» y del ajuste del comportamiento), con putativa localización en el córtex prefrontal derecho.

Kassubek y colaboradores (2004), comparando 44 pacientes diagnosticados con Corea de Huntington con 22 sujetos sanos, a través de tests neuropsicológicos y de resonancia magnética 3D, verificaron que los sujetos con peores resultados en los tests neuropsicológicos presentaban lesiones dobles en los circuitos tálamo-corticales de los ganglios basales, tanto a nivel talámico como a nivel estriado.

Monchi, Ko y Strafella (2006), a partir de un estudio experimental con 6 sujetos sanos, usando el MCST (*Modified Card Sorting Test*; Nelson, 1976) y PET (tomografía con emisión de positrones), aplicando raclopride (antagonista de los receptores D2 de la Dopamina), constataron que el núcleo estriado desempeña un papel clave en la planificación de una acción nueva y que el sistema dopaminérgico parece estar implicado en este proceso.

Más recientemente, Ardila, Surloff y Mark (2007), en una revisión sobre disfunción ejecutiva, sugieren tres variantes principales para el síndrome de disfunción ejecutiva: orbitofrontal, medial y dorsolateral.

Las diferentes áreas funcionales dentro del córtex prefrontal y sus conexiones con otras regiones corticales y subcorticales son las responsables del correcto funcionamiento ejecutivo, como se demuestra en la literatura neuropsicológica en pacientes con lesiones frontales (Bechara, Tranel y Damásio, 2000; Stuss y Alexander, 2007).

En una interesante revisión Chung, Weyandt y Swentozky (2014) muestran relevantes evidencias a partir de estudios de neuroimagen estructural y funcional. En lo que se refiere a los estudios de neuroimagen estructural, sugieren que amplias áreas de las regiones anteriores y posteriores del cerebro están implicadas en las FE. En general, los datos disponibles señalan que un incremento de la activación de la región dorsolateral del córtex prefrontal, así como de las regiones parietales (ej. giro superior parietal), está asociado a un mejor desempeño en tareas que evalúan las FE, incluyendo la tarea *Stroop* (Trenerry, Crosson, DeDoe y Leber, 1988), tareas de memoria de trabajo espacial y el *Wisconsin Card Sorting Test* (Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtis, 1993).

En los estudios de neuroimagen funcional, se ha observado que cuando se analiza la capacidad de planificación, algunos estudios (ej. Dagher, Owen, Boecker y Brooks, 1999; Newman, Carpenter, Varma y Just, 2003) señalan de manera consistente aumento en la activación de la región dorsolateral del córtex prefrontal y de las redes frontoestriadas. En tareas de fluidez verbal, se activan fundamentalmente, el giro frontal inferior izquierdo, así como regiones temporales y parietales (ej. Gourovitch et al., 2000; Mummery, Patterson, Hodges y Wise, 1996). En cuanto a la memoria de trabajo, la investigación ha demostrado mayor activación del córtex prefrontal, en especial las regiones dorsolateral y parietal (ej. Bledowski, Kaiser y Rahm, 2010). La

región ventrolateral del córtex prefrontal y el giro inferior frontal parecen estar involucrados en la capacidad para inhibir estímulos irrelevantes (ej. Aron, Fletcher, Bullmore, Sahakian y Robbins, 2004; Bunge, Dudukovic, Thomason, Vaidya y Gabrieli, 2002).

En general, los lóbulos frontales son los que suministra su sustrato neural principal para el funcionamiento ejecutivo (ej., Stuss de 2011; Stuss y Knight, 2013).

Las funciones metacognitivas son las que están conectadas a la organización y monitorización del comportamiento orientado a objetivos. A estas funciones, tradicionalmente evaluadas con instrumentos clásicos neuropsicológicos, están asociados al córtex prefrontal dorsolateral y al cíngulo anterior (ej. Gläscher et al., 2012; para revisión, Lezak et al., 2012; Stuss y Levine, 2002). Las FE emocionales/motivacionales, aquellas que implican la coordinación entre cognición y emoción (Ardila, 2008), están relacionadas con córtex prefrontal ventromedial (Lezak et al., 2012; Stuss y Levine, 2002). No obstante, en algunas circunstancias, algunos aspectos del funcionamiento ejecutivo dependen tanto del córtex prefrontal dorsolateral como del ventromedial, como en el caso de la apatía observada en pacientes con demencia frontotemporal (Zamboni, Huey, Krueger, Nichelli y Grafman, 2008).

3.3. Evaluación de las funciones ejecutivas

Con la valoración del FE, estamos intentando operacionalizar y medir un constructo de gran complejidad que, teóricamente, sólo podría referirse a la observación naturalista (Lezak, 2005; Sbordone, 2000). Pues bien, tal idea plantearía, sin duda, un conjunto de dudas en relación a la validez ecológica de los denominados tests de rendimiento frontal o tests de FE (Chan, Shum, Touloupoulou y Chen, 2008; Sbordone, 2000).

En primer lugar, como ya hemos visto, rendimiento frontal y FE no son, necesariamente, sinónimos. En segundo lugar, el FE no es una aptitud sino,

probablemente, un conjunto de funciones gestoras o superestructurales que implican, en sí mismas, un conjunto de aptitudes cognitivas y una probable amplia localización cerebral (córtex frontal) con múltiples conexiones cortico-subcorticales y límbicas. En tercer lugar, muchos pacientes con lesiones frontales, a pesar de puntuar normativamente en diferentes tests neuropsicológicos, presentan severas dificultades en actividades cotidianas (Shallice y Burgess, 1991). De esta forma, se puede plantear otra cuestión: ¿cómo diferenciar la valoración de funciones cognitivas de las funciones ejecutivas?

La respuesta conceptual de Lezak y colaboradores (2004; p.35) es bastante sencilla: “las cuestiones sobre las funciones ejecutivas investigan el cómo y cuándo de lo que una persona hace con relación a determinada cosa (...); las cuestiones referentes a las funciones cognitivas investigan el qué y el cuánto”, lo que no impide que muchos pacientes con déficit en el FE presenten resultados normales en tests de rendimiento cognitivo.

A este respecto, Sherman, Strauss, Spellacy y Hunter (1995) realizaron un estudio que permitió que la cuestión tomara un rumbo interesante. Teniendo en cuenta una solución clásica de tres factores en la *WAIS-R* (Wescheler, 1981), en una población con alteración neurológica, comprobaron su validez contra criterio correlacionando estos tres factores con un conjunto de medidas neuropsicológicas de conocimiento y fluidez verbal, memoria verbal, percepción visoespacial, reproducción visual, atención y FE. Al primer factor, denominado “comprensión verbal” (incluyendo los subtests Información, Vocabulario, Comprensión y Semejanzas), estaban asociados, de forma consistente, esencialmente, los tests de fluidez verbal y, de forma más moderada, las medidas de memoria verbal (semántica y fonética), FE y atención auditiva. El segundo factor, denominado “organización perceptiva” (incluía los subtests: Figuras Incompletas, Composición de Objetos, Disposición de Grabados y Código) estaba fuertemente asociado a las medidas de percepción visoespacial y habilidad visual-

constructiva y, más moderadamente, a las medidas de memoria visual, atención visual y fluidez verbal (fonética). Las medidas de FE mostraron, no obstante, asociaciones moderadas a este factor. Finalmente, un tercer factor, denominado «ausencia de distracción», se correlacionó moderadamente con dos medidas de atención (visual y auditiva), así como con una de las medidas de FE (interferencia, tipo stroop). Estos datos nos permiten observar dos cuestiones: i) las medidas de FE están asociadas a los tres factores, de una forma más o menos robusta, especialmente a los dos primeros y ii) la buena validez de constructo de la *WAIS-R*. No obstante, emerge una cuestión fundamental: ¿qué diferencias presentan, entonces, las medidas de rendimiento cognitivo y las medidas de las FE?

Salthouse (2005), afirma que existe una gran confusión entre lo que es una medida que valora el funcionamiento ejecutivo y una medida que valora una determinada habilidad cognitiva. En dos estudios realizados por este autor, con 328 y, aproximadamente, 7000 adultos sanos, entre 18 y 93 años, se observó que la mayoría de las medidas consideradas como medidas de las FE podían interpretarse más minuciosamente como medidas relacionadas con aptitudes cognitivas y de velocidad perceptiva. Además, el autor sólo encontró una pequeña proporción de la influencia relacionada con la edad que era independiente estadísticamente de las influencias relacionadas con la edad en habilidades cognitivas.

Lamar, Zonderman y Resnick (2002), en un estudio con 407 ancianos, no demenciados, en el que efectuaron un análisis factorial por componentes principales a una batería de tests de rendimiento cognitivo y de las FE, verificaron que, en cuatro factores extraídos, las medidas del funcionamiento ejecutivo siempre presentaban contribuciones a su saturación. Estos resultados coinciden con los de Boone, Punton, Gorsuch, González y Miller (1998). Con el fin de establecer la estructura factorial de un conjunto de medidas del funcionamiento ejecutivo, comparando las puntuaciones de las pruebas “frontales” con pruebas “no frontales” (pruebas de rendimiento cognitivo, ej.

WAIS-R), en el seno de una batería neuropsicológica, en una población bastante heterogénea, los autores encontraron una estructura de tres factores, tras rotación ortogonal. Al primer factor, que explicó el 23% de la varianza, estaban asociadas las variables del *WCST* (Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtis, 1993); al segundo, que explicó el 16% de la varianza, estaban asociadas medidas de Fluidez Verbal, el Test de *Stroop* (color y color-palabra) (Trenerry, Crosson, DeDoe y Leber, 1988) y la subescala código de la *WAIS-R*; y, al tercero, con un 13% de la varianza asociada, estaban saturados el CI, CI verbal, CI manual, la subescala Código de la *WAIS-R* y la reproducción de memoria de la Figura Compleja de *Rey* (Rey, 1941; Osterrieth, 1944). Las escalas de la *WAIS-R* no se agruparon de forma coherente en ninguno de los factores. No obstante, en todos los factores estuvieron presentes medidas del funcionamiento ejecutivo, combinadas con medidas de rendimiento cognitivo, con excepción del primer factor, que parece medir una dimensión de rendimiento “frontal”, constituido exclusivamente por variables del *WCST*. A este respecto, Greeve, Ingram y Bianchini (1998) investigaron la validez interna del *WCST*. A partir de 10 análisis factoriales, relatados en 4 estudios, verificaron una validez interna robusta. Siempre se relacionaron, al menos, 2 factores, de forma que el factor 1 expresó una notable coherencia en todas las muestras estudiadas. No obstante, quedan algunas dudas en relación al número de variables introducidas en estos análisis y en cuanto al hecho de que se hayan analizado variables colineales (ej. número de errores perseverativos y porcentaje de errores perseverativos) o en relación a los criterios por los que se optó por usar el número o el porcentaje (criterio de análisis descriptivo, ¿distribución?). Tampoco quedó claro si en algunos análisis entraban notas *t* o sólo notas brutas.

Estos problemas tampoco quedaron muy claros cuando Rhodes (2004), como resultado de dos meta-análisis (número de categorías acabadas y número de errores perseverativos), sugiere diferencias robustas en lo que se refiere a la variable edad, al contrario de lo relatado por Lamar, Zonderman y Resnick (2002).

En cualquier caso, el *WCST* parece ser uno de los más sensibles a los rendimientos denominados frontales, contando con una larga y rica tradición en Neuropsicología. Su sensibilidad a las lesiones frontales ha sido uno de los puntos más discutidos en la literatura. A pesar de que existen estudios que demuestran declive en el rendimiento de personas con lesión frontal, otros tantos parecen mostrar que los pacientes con lesión frontal desempeñan de la misma forma o todavía mejor cuando son comparados con grupos de control (para revisión, Demakis, 2003). Otras dos revisiones citadas por el autor (Mountain y Snow, 1999; Reitan y Wolfson, 1994) concluyen que el test no es sensible a lesión o disfunción del lóbulo frontal. En este sentido, Demakis (2003) realizó dos meta-análisis con estudios sobre el *WCST*: uno que comparaba pacientes con lesión del lóbulo frontal con pacientes con lesión cerebral posterior y otro que comparaba pacientes con lesión frontal izquierda con pacientes con lesión frontal derecha. Comprobó que, con excepción de los errores no perseverativos, todas las variables demostraban desempeños significativamente inferiores en los pacientes con lesión frontal, independientemente del lado de la lesión. En cuanto al hecho de que la lesión sea frontal o extra frontal, constató una mayor magnitud del efecto (*effect size*) para las lesiones dorsolaterales. En suma, los resultados parecen indicar una fuerte sensibilidad del *WCST* a las lesiones del lóbulo frontal.

Pero si los resultados indican buena sensibilidad del *WCST* para la valoración del rendimiento frontal y, consecuentemente, al funcionamiento ejecutivo, ¿qué decir con relación a otras pruebas, o a la forma en que éstas integran y contribuyen a la operacionalización del constructo?

En la ya citada revisión, Salthouse (2005) presenta las siguientes medidas como las más usadas para estudiar las FE: Fluidez Verbal (ej. FAS), *Trail Making Test* (Reitan y Wolfson, 1993), *Stroop Color-Palabra*, *Span* de Dígitos, además de dos baterías neuropsicológicas construidas para este efecto que tenían en común tests de Fluidez Verbal y tests de Clasificación de Cartas (ej. *WCST*), de forma que, en una de

ellas, también se incluían tests de interpretación de proverbios (Denis, Kaplan y Kramer, 2001).

No obstante, algunas cuestiones fundamentales permanecen en discusión: definir con rigor la relación entre la valoración del funcionamiento ejecutivo, en sus diversos componentes, con referencia a determinadas teorías o modelos, así como sus niveles de valoración.

Chan y colaboradores (2008) presentaron una contribución interesante para esclarecer las cuestiones planteadas anteriormente. En una revisión sobre los instrumentos utilizados en la valoración del FE partieron de seis teorías/modelos: la teoría de las *Tres Bases Funcionales* (Luria, 1966/1980, 1973), la *teoría del Sistema Atencional Supervisor* (Norman y Shallice, 1986), el *modelo Tripartito* (Stuss y Benson, 1986), la *teoría del negligencia unilateral* (Duncan, 1986, 1995), el *modelo de Memoria Trabajo* (Goldman-Rakic, 1992) y la *hipótesis del Marcador Somático* (Damasio, 1995). De acuerdo con estas teorías y/o modelos, Chan y colaboradores (2008) propusieron una clasificación de tests para valoración del FE en función de los componentes valorados, así como del nivel de valoración (dificultad, daño, incapacidad, en términos de patología), orientados, sobre todo, a la eficacia de planes rehabilitadores. La tabla 8 resume la mencionada clasificación.

En efecto, esta clasificación parece cumplir algunas de las recomendaciones de Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes y Pelegri-Valero (2002), cuando estos sugerían que: a) los resultados de los tests neuropsicológicos deben integrarse de un modo comprensivo y referente a un determinado marco teórico; b) la selección de tests de valoración del FE debe tener en cuenta la recogida de información con validez ecológica sobre los mecanismos subyacentes a los déficits; y c) la valoración neuropsicológica debe ser realizada por técnicos competentes que interpreten los datos en función de las relaciones entre cerebro y comportamiento.

Tabla 8. Clasificación de los tests de Funcionamiento Ejecutivo y niveles de valoración (tomada de Chan et al, 2008)

Tests	Componentes	Teoría	Nivel de valoración
Valoración Clínica			
- Valoración de cabecera: Cambridge Neurological Inventory	- Iniciación motora, secuenciación e inhibición	- Modelo de los procesos mentales de Luria	- Daño
Medio restringido o laboratorio			
- WCST	- Cambio de estado, perseveración	- No	- Daño
- Tests de fluidez verbal	- Producción verbal	- No	- Daño
- Tests de fluidez de dibujos	- Cambio no verbal	- No	- Daño
- Test de Stroop	- Inhibición verbal	- No	- Daño
- Test de completar sentencias de Hayling	- Inhibición verbal	- Sistema atencional supervisor (SAS)	- Daño
- Test de anticipación espacial de de Brixton	- Impulsividad y detección de reglas	- SAS	- Daño
- Torre de Londres y Torre de Hanói	- Planificación	- SAS	- Daño
- Tarea de Respuesta a Atención Sostenida	- Inhibición y atención sostenida	- SAS	- Daño
- N-back	- Monitorización online y actualización	- Modelo de Memoria de Trabajo de Goldman-Rakic	- Daño
- Test de span Letras-Números	- Monitorización online y secuenciación	- Modelo de la memoria de trabajo	- Daño
- Test de los seis elementos	- Monitorización online y secuenciación	- SAS	- Discapacidad
- Test de Greenwich	- Planificación, estrategia de alocución	- SAS	- Discapacidad
- Test de Misiones Múltiples	- Memoria ejecutiva, planificación e intencionalidad	- SAS	- Discapacidad
- Test del Hotel	- Estrategia de alocución, planificación - Planificación, estrategia de alocución	- SAS	- Discapacidad
Ambiente naturalístico			
- Gambling Task	- Emoción y toma de decisión	- Hipótesis del marcador somático de Damasio	-handicap
- Valoración de aptitudes y procesos motores	- Aptitudes y procesos motores	- No	-handicap
- Test de acción naturalista	- Planificación, secuenciación y estrategia de alocución	- SAS/ Teoría de Schwartz	-handicap
- Cuestionario de fallos cognitivos	- Fallos cognitivos generales de la vida cotidiana	- No	-handicap
- Cuestionarios disejecutivos	- Intencionalidad, inhibición, memoria ejecutiva, afectividad positiva y negativa	- SAS	-handicap
-Escala de sistemas de comportamiento frontal	- Iniciación y desinhibición	- No	-handicap

WCST: Wisconsin Sorting Card Test; SAS: Sistema Atencional Supervisor

En la revisión sobre valoración neuropsicológica del FE, Hamdan y Pereira (2009) también sugieren un conjunto de tests tradicionalmente identificados como instrumentos posibles de valoración de las FE, a partir de una sinopsis realizada a tres estudios (Porto, 2003; Royall et al, 2002; Spreen y Strauss, 1988). Ver tabla 9.

Tabla 9. Tests tradicionalmente empleados en la valoración del Funcionamiento Ejecutivo (tomada de Hamdan y Pereira, 2009)

Test	Componente del Funcionamiento Ejecutivo
- <i>Wisconsin Card Sorting Test</i>	- Formación de conceptos y solución de problemas, flexibilidad mental, abstracción-razonamiento
- <i>Trail Making Test</i>	- Flexibilidad mental
- Test de Raven – SPM	- Abstracción-razonamiento
- Comprensión de proverbios	- Abstracción-razonamiento
- Torre de Londres	- Planificación
- <i>Controlled Word Test</i>	- Fluidez no verbal
- <i>Five Point Test</i>	- Fluidez de dibujos
- <i>California Verbal Learning Test</i>	- Memoria
- <i>Go-NoGo</i>	- Modulación-inhibición de la respuesta
- <i>Stroop</i>	- Modulación-inhibición de la respuesta
- <i>Behavioral Assessment of Dysexecutive System</i>	- Problemas vida cotidianas por eventos ejecutivos

En efecto, independientemente de las taxonomías de tests para la valoración del funcionamiento ejecutivo, existen algunos que se utilizan más frecuentemente: *WCST*, *TMT* (o *CTT*), *Stroop*, tests de Fluidez Verbal, *span* de dígitos, tareas *Go/no Go*, Torre de Londres (o de Hanói), entre otros. Así, las tareas más valoradas son aquellas que estudian: conceptualización, programación y planificación, control inhibitorio, sensibilidad a la interferencia, flexibilidad mental, atención mantenida y diferida y memoria de trabajo.

Además de los tests tradicionalmente usados en la evaluación de las FE, se han desarrollado algunas baterías diseñadas para su evaluación: *Batería de Evaluación Frontal* (Frontal Assessment Battery – FAB; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000), *Entrevista Ejecutiva* (Executive Interview - EXIT25; Royall, Mahurin, & Gray, 1992), *Evaluación Comportamental del Síndrome Disejecutivo* (Behavioral Assessment

of Dysexecutive Syndrome; Wilson, 1996), *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB; Robbins, James, Owen, Sahakian, McInnes y Rabbitt, 1994), Delis-Kaplan Executive Function System (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001), *Batería de Control Ejecutivo* (ECB/The Executive Control Battery; Goldberg, Podell, Bilder y Jaeger, 2000) y *The EXAMINER* (Kramer et al, 2014).

No obstante, a pesar de algunas tentativas para establecer un protocolo estándar de una batería para las funciones ejecutivas, esto no ha prosperado, en la medida en que las contextualizaciones teóricas subyacentes no permiten aún ninguna unificación conceptual y, sobre todo, porque han surgido diferentes estructuras factoriales en poblaciones distintas (ej. poblaciones clínicas versus poblaciones sanas) como discutiremos más adelante, en el apartado siguiente. Por otro lado, las medidas propuestas para valoración del FE (tanto de naturaleza neuropsicológica como neuroimágenes) no integran, habitualmente, tests sensibles a variables socioafectivas y de personalidad, dado que es, en sí mismo, paradójico en la medida en que, reconocidamente, las alteraciones observadas a este nivel son las que más fomentan las definiciones que presentamos en el primer apartado de este capítulo.

3.4. Validez estructural del constructo funciones ejecutivas

Cuando nos referimos al concepto FE, estamos ante una operacionalización que no es única, tanto en términos teóricos como en términos empíricos. Burgess y Simmons (2005), por ejemplo, propusieron la siguiente taxonomía con relación a las teorías del FE: teorías de sistema único (defiende la hipótesis de que un daño en un único sistema o proceso sería responsable de un conjunto de diferentes síndromes disejecutivos), teorías basadas en constructos (fundamentadas en conceptos y buscando estructuras cerebrales asociadas; ej. memoria de trabajo), teorías de procesamiento múltiple (proponen la hipótesis de que hay distintos componentes involucrados en diferentes actividades rutinarias, aunque se puedan observar separadamente en el plano

experimental) y teorías de síntoma único (intentan explicar el funcionamiento de una función en particular, del conjunto de funciones y el síntoma vinculado a su patología).

Como vimos en el punto anterior, se plantean dos cuestiones en la valoración del FE: cómo diferenciarla de la valoración cognitiva y qué tareas o tests debemos utilizar para medirla. Estas cuestiones se encontraban entre las prioridades de Salthouse (2005; p. 532) cuando afirmó que *“la diversidad de variables utilizadas para valorar el FE sugiere que no existe consenso sobre la naturaleza de este constructo y aun menos sobre su valoración.”*

Una tentativa interesante para dar respuesta a esta cuestión ha sido la de los estudios de análisis factorial con medidas de FE. En la práctica, la cuestión de la buena validez estructural permite inferencias más seguras que las medidas de validación de criterio, o de validez concurrente o discriminante. Es decir, previamente a los criterios externos, debemos entender cuál es la estructura del concepto (criterio intrínseco).

Ardila, Rosselli y Bateman (1994) efectuaron un estudio con análisis factorial a una batería neuropsicológica, en 98 sujetos (niños y niñas, entre los 11 y los 12 años que realizaban 5º y 6º curso de escolaridad), con el objetivo de identificar los procesos subyacentes que agrupaban los ítems y, en particular, para observar la saturación de los tests de FE. Las medidas utilizadas valoraban aptitudes verbales, memoria, habilidades espaciales, habilidades prácticas y formación de conceptos. Tras la rotación ortogonal, comprobaron la extracción de nueve factores, que explicaban el 70% de la varianza total, siendo particularmente relevantes los dos primeros, a los cuales se asociaba el 27,1% de la varianza. El primer factor, que denominaron memoria verbal, explicó el 14,2% de la varianza, estando constituido por medidas de fluidez verbal y por medidas de memoria verbal. El segundo factor, al que se asoció el 12,9% de la varianza, se denominó habilidades visual-constructivas y memoria no verbal, incluyendo los tests de memoria no verbal y los tests de habilidad visual-constructiva. En todos los factores se incluyeron medidas de valoración del FE, aunque la descomposición de la varianza en

los restantes factores no permita, en nuestra opinión, interpretar con seguridad su saturación.

En otro estudio (Ardila, Galeano y Rosselli, 1998), cuyo objetivo era el de obtener datos normativos, se administró una extensa batería neuropsicológica a una muestra de jóvenes estudiantes universitarios. De un total de 41 variables, que incluían pruebas de nivel intelectual, lenguaje, habilidades de cálculo, cognición espacial, habilidades prácticas, memoria y FE, se extrajeron, por análisis de los componentes principales, 5 factores, que explicaron el 63,7% de la varianza. El tercer factor se relacionó en asociación con las medidas de funcionamiento ejecutivo y explicaba el 10% de la varianza.

Pretendiendo estudiar la estructura factorial de la cognición no verbal, Ardila y Pineda (2000) valoraron a 156 sujetos (75 hombres y 81 mujeres), con edades comprendidas entre los 19 y los 60 años. La batería neuropsicológica estaba constituida por medidas de atención, memoria visual-perceptiva, habilidades visual-constructivas, funcionamiento ejecutivo, habilidades prácticas y habilidades de cálculo (por escrito). Para el funcionamiento ejecutivo, como en la práctica generalidad de los restantes estudios, se utilizaban algunos ítems del *WCST*.

Con el fin de analizar la validez estructural, Sargento, Perea, Ladera y Lourenço (2006) realizaron un análisis factorial de componentes principales a una batería constituida por varias medidas frecuentemente consideradas como adecuadas para valorar el funcionamiento ejecutivo. En una muestra de 85 sujetos sanos, de ambos sexos (38 hombres y 47 mujeres), con edades comprendidas entre los 18 y los 77 años ($M=38,47$; $DE=14,75$), extrajeron una estructura unidimensional interpretable que explicaba el 50,18% de la varianza, con saturación de ítems por encima de .40. Las medidas que integraban este factor eran las siguientes: *WCST*, Batería de Evaluación Frontal (*BEF*; Dubois, Slachevsky, Litvan y Pillon, 2000), Historia de *Babcock* (inmediata y diferida) (Babcock, in Lezak et al, 2004), Fluidez Verbal Fonética (letra

P), Semántica (Categoría Animales) y de Acciones (Verbos), *Color Trail Test 2* (ítem “tiempo en segundos”) (D’Elia, Satz, Uchiyama y White, 1996), Test de Retención Visual de *Benton* (serie C) (Benton, 1992) y *Short Test* (Kokmen, Naessens y Offord, 1987). Esta solución fue el resultado de un análisis de componentes principales forzado a un factor con exigencia de saturaciones superiores a .40, tras una primera extracción bidimensional, con criterio de saturación más bajo (>.30), pero que no era interpretable. Está claro que tal metodología traduce un efecto de Procusto (*procustus effect*). No obstante, también implica la idea de la fuerte participación común de la dimensión del funcionamiento ejecutivo en varias medidas de valoración del funcionamiento cognitivo.

En cualquier caso, hay cuatro cuestiones que permanecen: el análisis de componentes principales tiene una naturaleza exploratoria y no confirmatoria; existen estudios para corroborar tanto soluciones unidimensionales como multidimensionales del concepto; es necesario valorar la invariabilidad de la estructura en poblaciones a través del género, la edad o en función de los estatutos de las muestras (normativas *versus* clínicas); y, al menos de forma evidente, no está valorada la contribución de variables socioafectivas y de personalidad (cambios de actitud y de comportamiento social).

Una de las diferencias fundamentales entre el análisis factorial exploratorio y el análisis factorial confirmatorio, y que por lo demás se muestra importante para la validez dimensional del FE, es la de que, en el primer caso, la estructura de datos determina su interpretación *a posteriori* (sin permitir, a menudo, una interpretación clara, o incluso, permitiendo interpretaciones diversas) mientras en el segundo se parte de consideraciones teóricas de las que deriva un modelo o modelos factoriales *a priori* cuyo ajuste a los datos se valora entonces. (Bruce, 2004; Gerbing y Hamilton, 2009).

Recurriendo al análisis factorial confirmatorio, Miyake, Friedman, Emerson, Witzki y Howerter (2000) realizaron un estudio en una muestra de 137 estudiantes

universitarios para comprobar la hipótesis de unidad/diversidad del funcionamiento ejecutivo y su contribución a las tareas complejas del lóbulo frontal. Partieron de tres variables latentes de acuerdo con las que consideraban que constituían las funciones ejecutivas más invocadas en la literatura: cambio de estado mental, monitorización y actualización de representaciones de memoria de trabajo e inhibición de respuestas prepotentes (automáticas), más comúnmente denominadas cambio de estrategia (“*set shifting*”), actualización (“*updating*”) e inhibición (“*inhibition*”). Su primer objetivo fue el de valorar en qué extensión las tres funciones ejecutivas, variables latentes, serían unitarias o separadas. El segundo objetivo era el de especificar su contribución relativa a tareas más complejas, frecuentemente usadas en la valoración de las FE. Para el primer objetivo, el análisis factorial confirmatorio se usó para especificar el grado en el que las tres FE postuladas serían separables o compartirían habilidades o mecanismos semejantes. Para ello, se utilizaron nueve medidas que saturaban teóricamente o presentaban algún tipo de evidencia empírica en el factor latente correspondiente (3 medidas por cada factor latente): tarea más-menos (“*plus-minus task*”), tarea número-letra (“*number-letter task*”), tarea local-global (“*local-global task*”), para el factor cambio de estrategia; test de seguimiento (“*keek track test*”), tarea de monitorización de tono (“*tone monitoring test*”) y tarea de memoria de letras (“*letter-memory test*”), para el factor actualización; y tarea antisacádica (“*antisaccade task*”), tarea stop-sígnal (“*stop-signal task*”) y test de *Stroop*, para el factor inhibición. Los resultados del análisis confirmatorio demostraron el ajuste de un modelo con tres factores latentes (las tres funciones ejecutivas enunciadas) que se encontraban moderadamente correlacionados pero que estaban claramente separados. Para el segundo objetivo, a partir de las tres FE postuladas como variables latentes, se usaron los siguientes tests: *WCST*, la torre de Hanói, una tarea de generación aleatoria de números, una tarea de *span* de operaciones aritméticas y una tarea doble (“*dual task*”) de características espaciales y verbales. Un análisis *SEM* (*Structural Equation Model* - modelo de ecuaciones estructurales

aproximado a un modelo de regresión múltiple) permitió verificar que el desempeño en el *WSCT* estaba más relacionado con el factor cambio de estrategia, en la torre de Hanói con el factor inhibición, en la generación aleatoria de números con los factores inhibición y actualización y en la tarea de *span* de operaciones aritméticas con el factor actualización. Para los autores, tales resultados, en su conjunto, sugieren el reconocimiento tanto de la unidad como de la diversidad del funcionamiento ejecutivo y de que el análisis de variables latente constituye un abordaje muy útil para el estudio de la organización y para el papel de las FE en términos neuropsicológicos. En coherencia con este modelo, Friedman y colaboradores (2008) sostienen que las FE están correlacionadas por una elevada hereditariadad (99%) de un factor común que va más allá de la inteligencia (Friedman, Myiake, Corley, Young, DeFries y Hewitt, 2006).

El modelo propuesto por Myiake y colaboradores (2000) se ha investigado de forma continua en el estudio de las FE en niños y desempeño escolar (Bull y Scerif, 2001; Letho, Juugärvi, Kooistra y Pulkkinen, 2003; St Clair-Thompson y Gathercole, 2006; Van Der Skuis, Jong y Van Der Leig, 2007), en el déficit relacionado con la edad (Fisk y Sharp, 2004), en el desajuste emocional (Harvey et al., 2004; Gohier et al., 2009) y en los correlatos neuronales (Collete y Van Der Linden, 2002; Collete, Hogge, Salmon y Van Der Linden, 2006).

Latzman y Markon (2010) encontraron un modelo similar de tres factores. Con recurso al análisis factorial de la Delis-Kaplan Executive Function System (Delis, Kaplan, y Kramer, 2001), los autores estudiaron la invariancia estructural de la batería a lo largo de la edad. Encontraron tres factores: flexibilidad conceptual, monitorización e inhibición.

No obstante, algunos estudios que han recurrido al análisis factorial confirmatorio en población anciana no reprodujeron exactamente los descubrimientos de Myiake y colaboradores (2000). Hull, Martin, Beier, Lane y Hamilton (2008), en un estudio con 100 sujetos sanos, de ambos sexos, entre 51 y 74 años ($M=64,24$ años; $DE=$

5,58), que completaron 10 tareas (ej. *WCST*, *Stroop*, Torre de Hanói, entre otros) relacionadas con los tres factores (cambio de estrategia, inhibición y actualización), constataron, tras el análisis factorial confirmatorio, la emergencia robusta de los factores cambio de estrategia y actualización, pero no del factor inhibición, sin distinción evidente entre factores verbales y no verbales. El análisis *SEM* que condujeron mostró que el factor actualización era el mejor predictor del desempeño en tareas complejas como el *WCST* y la torre de Hanói. A este propósito, De Frias, Dixon y Strauss (2006) habían ensayado un modelo bifactorial a partir de dos factores latentes (inhibición y cambio de estrategia), valorado cada uno por dos tareas (Healey task y Stroop, Brixton task y Color Trail Test; respectivamente). En una muestra de 427 sujetos normativos (entre 55 y 85 años de edad) verificaron un mejor ajuste a un modelo unifactorial, invariante a través del género y de la edad.

Otro estudio relevante para la valoración del funcionamiento ejecutivo a través de la edad fue llevado a cabo por Sorel y Pennequin (2008). Haciendo test en tres grupos etarios (medias de edad de: 22.7, 68.1 y 78.75 años) con diversas medidas para la valoración de los factores cambio, inhibición, actualización, velocidad de procesamiento y planificación verificaron que la velocidad de procesamiento era la mejor predictora del desempeño en términos de planificación, a través de la edad, aunque se mantuviesen relativamente invariables los otros factores valorados. En lo que respecta a la invariabilidad estructural en función de alteraciones neurológicas, Busch et al (2005), valoraron a 104 sujetos con traumatismo craneoencefálico, tras un año de seguimiento clínico. Después de realizar una batería de tests neuropsicológicos con la finalidad de estudiar los componentes del funcionamiento ejecutivo, sugieren una solución de tres factores extraída por componentes principales con rotación ortogonal, que explica el 52,7% de la varianza. Los factores encontrados fueron: comportamiento autogenerado y cambio de estrategia/flexibilidad; control mental/memoria de trabajo y fallo en la inhibición en transmitir información inadecuada. Los autores sugieren que

existe una elevada coherencia con el modelo de Stuss y Benson (1986). No obstante, la solución encontrada no difiere sustancialmente de la solución propuesta por Myiake y colaboradores (2000) que, en el fondo, ha sido reproducida parcial o totalmente en diferentes contextos, como hemos venido describiendo.

No obstante, algunos estudios de la misma batería han encontrado variancia estructural entre sujetos sanos y población clínica. En efecto, Roth, Isquith y Gioia (2005), a través de análisis factorial confirmatorio, obtuvieron un modelo bifactorial de la BRIEF – A (Behavior Rating Inventory of Executive Function – Adults) constituido por las siguientes dimensiones: regulación del comportamiento y metacognición. Más tarde (Roth, Lance, Isquith, Fischer y Giancola, 2013) se ajustó un modelo trifactorial (regulación del comportamiento, metacognición y regulación emocional), en la medida en que, con el modelo bidimensional, sólo se distinguían los sujetos sanos de sujetos con déficit de atención e hiperactividad en relación con la regulación comportamental pero no con relación a la regulación emocional.

Finalmente, con respecto al problema de la relación FE/lóbulo frontal, hay una cuestión poco estudiada a pesar de que, como ya hemos señalado anteriormente, las definiciones conceptuales del funcionamiento ejecutivo la mencionan frecuentemente: el papel de variables socioafectivas y de personalidad, en particular los problemas de desajuste emocional y los cambios de personalidad y de comportamiento. Si en relación al último caso se ha puesto el acento en la validez ecológica de la valoración del concepto FE (Burgess, Alderman, Evans, Emslie y Wilson, 1998; Othuba, Van Der Broek y Johns, 2005; Cahytor, Schmitter-Edgecombe y Burr, 2006), en la medida en que algunos estudios han intentado modos de incrementar el valor predictivo de las medidas neuropsicológicas para medidas comportamentales, lo mismo no se puede decir de las cuestiones relativas a las respuestas afectivas o a la mediación emocional del lóbulo frontal. Asimismo, esta era una de las preocupaciones de Stuss y Alexander (2000) cuando proponían algunas cuestiones a considerar en estudios sobre el

funcionamiento ejecutivo: “el papel más importante de los lóbulos frontales puede estar en la respuesta afectiva, en el desarrollo social y de la personalidad, y en la autoconciencia o inconsciencia” (p. 298). A este propósito, algunos investigadores (Chan et al., 2008; Hamdan et al., 2009) subrayaron una clasificación que distingue componentes fríos (“cold”) y componentes calientes (“hot”) del funcionamiento ejecutivo, para distinguir componentes cognitivos y componentes socioafectivos, sugiriendo que las evidencias actuales “sostienen una hipótesis de disociación entre el control ejecutivo, localizado en el córtex prefrontal dorsolateral y relacionado con procesos cognitivos (memoria de trabajo y atención), y las restantes funciones ejecutivas localizadas en el córtex prefrontal orbital y córtex prefrontal ventromedial, más relacionadas con la modulación del comportamiento” (Hamdan et al., 2009; p. 391). No obstante, en una interesante revisión, Mitchell y Phillips (2007) sugieren el córtex prefrontal como la zona de integración entre la cognición y la emoción. A este propósito señalan evidencias sobre los efectos del humor positivo, mediados por la dopamina, en procesos cognitivos de actualización, planificación y cambio de estado, y también sobre la ausencia de efectos del humor negativo, mediado por la serotonina, en los procesos de control. A partir de pacientes con lesiones frontales y reexaminando casos históricos (ej. Phineas Gage), el concepto comenzó a desarrollarse adquiriendo, en la actualidad, especial relevancia y un renovado interés en las Neurociencias, en general, y en la Neuropsicología, en particular. La concepción más generalmente aceptada es la de que se trata de un conjunto de funciones que coordinan y controlan los procesos cognitivos principalmente durante el desempeño de tareas complejas (aunque no exclusivamente) y con cierto carácter de novedad. Este conjunto de funciones ha sido particularmente asociado a los lóbulos frontales, aunque no sea de esperar una especie de *homunculus* del FE en esta región del cerebro (Stuss y Alexander, 2000). De esta forma, se ha cuestionado la unidad funcional, pareciendo que existe una mayor evidencia de diversidad funcional. Incluso así, los continuos análisis factoriales (tanto

exploratorios como confirmatorios) han dejado lugar a la curiosa hipótesis de que existe una varianza común en diversas tareas cognitivas que permiten usar el epíteto de “Funcionamiento Ejecutivo” como alternativa semántica y conceptual de “funciones ejecutivas”. Así, a pesar de que son funciones diversas parecen tener algo en común: la regulación y el control de los procesos de orden superior. Incluso, así, como apuntan Miyake y Friedman (2012), las diferencias individuales de las FE muestran tanto unidad como diversidad (diferentes FE están correlacionadas aunque sean separables), reflejan contribuciones genéticas sustanciales, están relacionadas con fenómenos clínicos y sociales relevantes.

**CAPÍTULO 4. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO,
FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO, AJUSTE
EMOCIONAL y CALIDAD DE VIDA**

4.1. Déficit cognitivos asociados a la Apnea Obstructiva del Sueño

4.2. La Apnea Obstructiva del Sueño y el Funcionamiento Ejecutivo

4.3. Apnea Obstructiva del Sueño, ajuste emocional y calidad de vida.

4. APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO, FUNCIONAMIENTO EJECUTIVO, AJUSTE EMOCIONAL Y CALIDAD DE VIDA

4.1. Déficits cognitivos asociados a la Apnea Obstructiva del Sueño

Desde mediados de la década de 1980 se ha descrito que existen rendimientos cognitivos por debajo de lo esperado en pacientes con AOS (funcionamiento psicomotor, atención y concentración, memoria a corto plazo, razonamiento abstracto, flexibilidad cognitiva y otras funciones ejecutivas) (ej. Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo, 1991; Findley, Barth, Powers, Wilhoit, Boyd y Suratt, 1986; Greenberg, Watson y Deptula, 1987).

Algunos estudios han intentado analizar la etiopatogenia de estos déficits cognitivos, en particular en lo que respecta al papel de tres factores frecuentemente asociados a la AOS: la hipoxemia, la fragmentación del sueño y la excesiva somnolencia diurna.

Findley, Barth, Powers, Wilhoit, Boyd y Suratt (1986) estudiaron 36 pacientes diagnosticados con AOS (con y sin hipoxemia asociada) en los que verificaron que el nivel de hipoxemia, tanto durante la vigilia como durante el sueño, estaba directamente relacionado con los rendimientos cognitivos, al contrario de la fragmentación del sueño (presente en la AOS), con la que no se encontró ninguna relación. En los pacientes que tenían hipoxemia asociada a la AOS, se observaron déficits cognitivos más severos (especialmente en la atención, concentración, resolución de problemas complejos, de memoria verbal a corto plazo e razonamiento espacial) que en los pacientes sin hipoxemia asociada. Estudiando pacientes con Índice de Apneas/Hipopneas (IAH) severo, Bédard y colaboradores (1991) mostraron que la hipoxemia nocturna estaba asociada a déficits en el funcionamiento ejecutivo, psicomotor e intelectual global, y

que la excesiva somnolencia diurna y la reducida vigilancia estaban asociadas a déficits en la memoria y en la atención.

Otros estudios han vinculado la hipoxemia a los déficits cognitivos (Greenberg, Watson y Deptula, 1987; Naëgelé et al., 1995; Shpirer, Elizur, Shorer, Peretz, Rabey y Khaigrekht, 2012) y la severidad de la hipoxemia a la severidad de los citados déficits (Kotterba et al., 1998; Hrubos-Strom et al., 2012).

En una revisión, Areza-Fegyveres, Kairalla, Carvalho y Nitrini (2010) proponen generalizar la relación entre severidad de la hipoxemia y severidad de los déficits cognitivos a todas las enfermedades pulmonares. Pero Durrner y Dinges (2005) sugieren una probable vulnerabilidad individual a la privación del sueño que se debe investigar. A este respecto, Kilgore, Grugle, Reichardt, Kilgore y Balkin (2009) muestran que los sujetos con mejor funcionamiento ejecutivo están más protegidos contra los efectos adversos de la privación del sueño, afirmando incluso que la línea de base del desempeño en tareas ejecutivas puede constituir un buen predictor para la resiliencia durante la privación del sueño. La propuesta de Alchanatis, Zias, Deligiorgis, Amfilochiou, Dionellis y Orphanidou (2005) es coherente con esta perspectiva considerando que la inteligencia elevada puede tener un efecto protector contra el declive asociado a la AOS, constituyendo probablemente una reserva cognitiva.

Otros estudios sugieren un impacto en algunas estructuras cerebrales. Una revisión de trabajos con resonancia magnética en pacientes con AOS (Zimmerman y Aloia, 2006) apuntan a una atrofia en el hipocampo. Canessa et al (2011), Gale y Hopkins (2004), Macey et al. (2002) y Torelli et al (2011), sugieren, además de la citada atrofia en el hipocampo, una disminución de sustancia blanca en los córtex frontal, temporal y parietal, giro anterior cingulado y cerebelo.

En el estudio realizado por O'Donoghue et al (2012), donde se comparaba 30 sujetos diagnosticados con AOS con 25 sanos, utilizando resonancia magnética espectroscópica, de alta definición, para medida de concentración de metabolitos (voxel único para hipocampo y tronco cerebral y multivoxel para lóbulo frontal), muestra que los pacientes con AOS tienen modificaciones en los metabolitos cerebrales sugerentes de viabilidad e integridad neuronal del lóbulo frontal disminuidas y de la rotación (*turnover*) de la membrana del hipocampo.

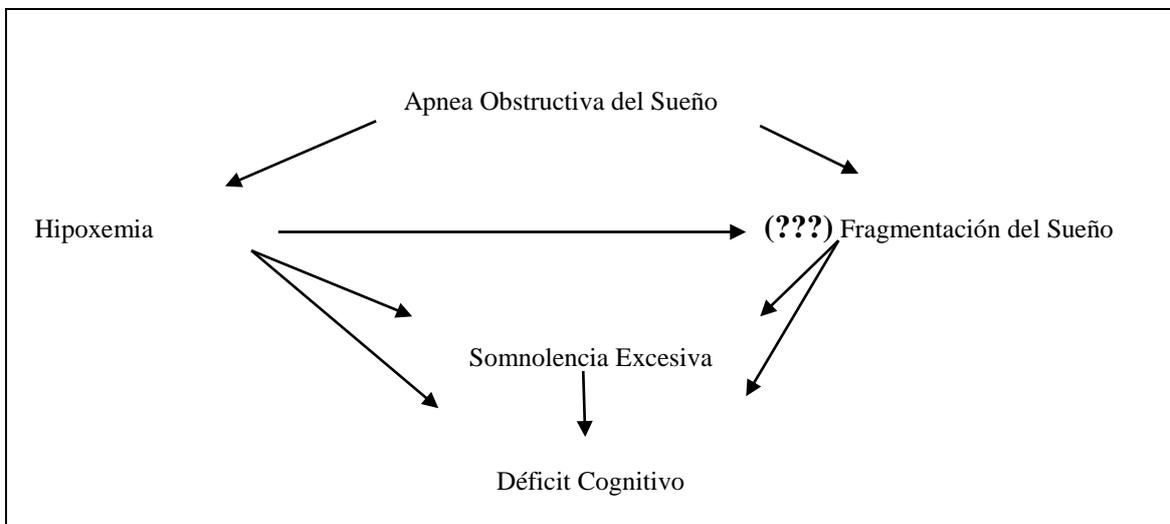
Teniendo en cuenta los despertares nocturnos posteriores a las apneas y los esfuerzos respiratorios frecuentemente observados, otro factor relevante que se ha venido estudiando es el de la fragmentación del sueño. Como ya hemos señalado, Findley et al. (1986) no encontraron ninguna asociación entre la fragmentación del sueño y los déficits cognitivos y Jones y Harrison (2001) en una revisión clínica, solamente constataron algunas asociaciones residuales. No obstante, un trabajo realizado por Martin, Engleman, Deary y Douglas (1996) revela una disminución en la flexibilidad mental y en la atención sostenida tras una única noche de fragmentación del sueño. Años más tarde, en un estudio con 100 pacientes diagnosticados mediante polisomnografía con AOS, Naismith, Winter, Gotsopoulos, Hickie y Cistulli (2004), usando el análisis de componentes principales para definir tres índices –alteración del sueño, extensión de la hipoxemia nocturna y calidad del sueño – observaron las siguientes asociaciones: la baja calidad del sueño estaba asociada con la lentificación del procesamiento de la información, sintomatología somática y elevados niveles de tensión/ansiedad; la hipoxemia nocturna estaba asociada a déficit en las habilidades constructivas, lentificación del procesamiento de información y reducida flexibilidad mental; y la excesiva somnolencia diurna estaba asociada a niveles bajos de desempeño

en tareas complejas del funcionamiento ejecutivo y a elevados niveles de stress/ansiedad.

Otro estudio (Levi, 2013), que tuvo como objetivo diferenciar los efectos de la hipoxemia nocturna (a través de la saturación de oxígeno) y de la fragmentación del sueño (a través del número de despertares) en las FE, sugiere que, en adultos con AOS, la hipoxemia afecta más a las FE que la fragmentación del sueño.

Knoepke y Aloia (2009) han sugerido que la hipoxemia nocturna, la fragmentación del sueño y la excesiva somnolencia diurna constituyen las causas de los déficits cognitivos relacionados en pacientes con AOS, proponiendo, así, un modelo para su patogenia. En este modelo, los autores sugieren que: la hipoxemia tiene como consecuencias más frecuentes el impacto en el funcionamiento cognitivo global, déficits en las habilidades motoras y perceptivas, en las FE, en la memoria y en la destreza manual; la fragmentación del sueño produce reducción en la vigilancia, en la atención y en las FE; y la excesiva somnolencia diurna produce déficits en la atención y en la vigilancia. El modelo está representado en la figura 2.

Figura 2. Modelo de interpretación de las posibles incidencias de la hipoxemia, de la fragmentación del sueño y de la excesiva somnolencia sobre el funcionamiento cognitivo en pacientes con Apnea Obstructiva del Sueño (tomado de Knoepe y Aloia, 2009)



Este modelo sugiere que la excesiva somnolencia afecta de forma directa al funcionamiento cognitivo observado en los sujetos con AOS. La hipoxemia y la fragmentación del sueño, derivadas de los eventos respiratorios producidos en la AOS, inciden, tanto directa como indirectamente (por provocar también la excesiva somnolencia diurna), en los rendimientos cognitivos. No obstante, la relación entre hipoxemia y fragmentación del sueño aún no está debidamente aclarada (???) , aunque sea admisible una relación de causalidad entre hipoxemia y fragmentación del sueño.

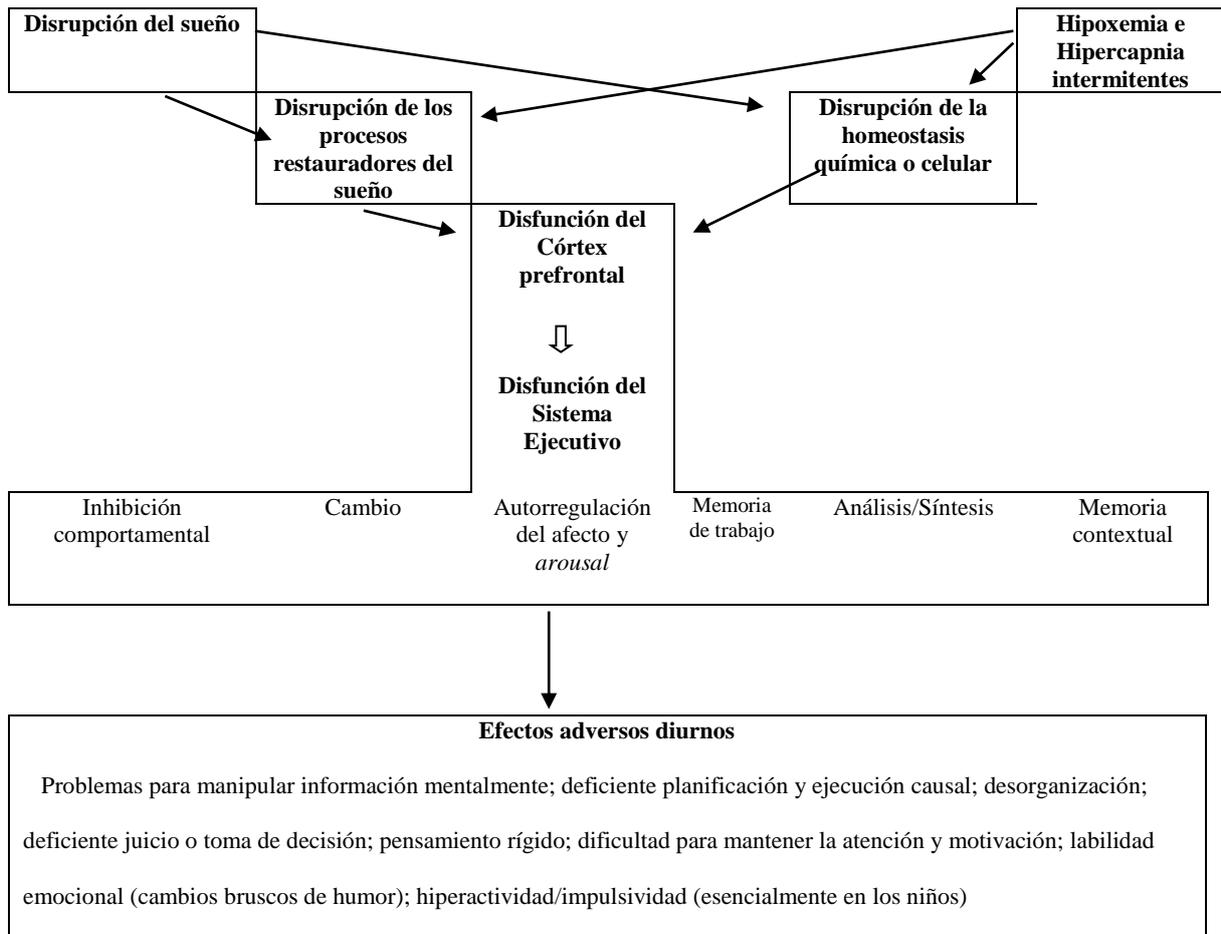
Otro aspecto que ha centrado la atención de los investigadores es el de la asociación de la AOS con las funciones habitualmente atribuidas al córtex prefrontal.

En una revisión con más de una década, Beebe y Gozal (2002) propusieron un modelo comprensivo (de naturaleza causal) para la relación entre la obstrucción de las vías aéreas superiores y los déficits cognitivos y comportamentales diurnos observados en pacientes con AOS. En este modelo se propone que la disrupción del sueño y las alteraciones en la sangre (hipoxemia e hipercapnia) dificultan los procesos restauradores del sueño y provocan lesiones celulares químicas y estructurales en el sistema nervioso central, llevando a la disfunción de las funciones del córtex prefrontal.

De acuerdo con este modelo, los pacientes con AOS frecuentemente experimentan disrupciones del sueño, manifestando hipoxemia e hipercapnia intermitentes. Pues bien, estas alteraciones producirán supuestas alteraciones en los procesos restauradores del sueño, disminuyendo su eficacia. Además, provocarán una gran variedad de cambios celulares y bioquímicos que provocan una alteración de la homeostasis funcional, así como de la viabilidad neuronal y glial entre regiones particulares del cerebro. Los autores sugieren que esta disfunción a nivel del córtex prefrontal se manifiesta con alteraciones en las FE, constituyendo, así, una manifestación primaria de los cambios celulares y bioquímicos desencadenados por la

AOS. Esta disfunción ejecutiva puede alterar de forma marcada la funcionalidad de las habilidades cognitivas y dar como resultado comportamientos diurnos desadaptados, como queda reflejado en los efectos diurnos adversos presentados en la figura 3.

Figura 3. Modelo comprensivo de conexión entre la obstrucción de las vías aéreas superiores y los déficits cognitivos y comportamentales diurnos (tomado de Beebe y Gozal, 2002)



↓ La flecha más gruesa y no sombreada representa, según los autores, un epifenómeno y no propiamente una causa.

En un meta-análisis, Beebe, Groesz, Wells, Nichols y McGee (2003), tras la codificación de diez dominios neuropsicológicos, concluyeron que, para casos no tratados, el impacto de la AOS sobre el funcionamiento verbal, percepción visual y funcionamiento intelectual general es mínimo. No obstante, constataron un impacto importante en la vigilancia, en el funcionamiento ejecutivo y en la coordinación motora.

Para estos autores, los modelos etiológicos deberán enfatizar los mecanismos que afectan a la vigilancia, a la coordinación motora y al funcionamiento ejecutivo.

Los dos modelos presentados (Beebe y Gozal, 2002; Knoepke y Aloia, 2009) plantean dos cuestiones fundamentales: ¿podremos o no hablar de consecuencias de la AOS en el funcionamiento neurocognitivo o sólo debemos hablar de correlatos?. ¿Estas consecuencias o correlatos en el funcionamiento cognitivo tienen algún impacto específico en las FE?.

Con relación a la primera cuestión, el estado actual de la investigación recomienda que se hable de correlatos y no de consecuencias, en la medida en que no existe evidencia clara de que la asociación frecuentemente relatada entre la AOS y los defectos cognitivos tenga una naturaleza causal, al menos de forma directa y no mediada o moderada. En estas circunstancias, y antes de que los modelos se experimenten y validen empíricamente, es preferible considerar esta relación como correlatos. En relación a la segunda cuestión, la abordaremos en el siguiente apartado.

4.2. La Apnea Obstructiva del Sueño y el Funcionamiento Ejecutivo

Las primeras cuestiones que se plantean cuando se aborda la relación entre AOS y el funcionamiento ejecutivo son las siguientes: ¿cuáles son los componentes del funcionamiento ejecutivo más afectados por la AOS y cómo separar las alteraciones del funcionamiento ejecutivo de los déficits de otros procesos cognitivos implicados?.

En relación a los componentes del funcionamiento ejecutivo más afectados en la AOS, Beebe y Gozal (2002) sugieren los siguientes: inhibición comportamental, establecimiento de cambios, autorregulación del afecto y *arousal*, memoria de trabajo, procesos de análisis/síntesis y memoria contextual. En este modelo, los defectos a este nivel provocarán alteraciones al manipular información mentalmente, planificación y

ejecución causal deficientes, desorganización, juicio o toma de decisión deficientes, pensamiento rígido, dificultad para mantener la atención y la motivación, labilidad emocional (cambios bruscos de humor) e hiperactividad/impulsividad (esencialmente en los niños).

Otros estudios optan por explicar las alteraciones en el funcionamiento ejecutivo por déficits atencionales o en la capacidad del Sistema Atencional Supervisor (Verstraeten, Cluydts, Pevernagie y Hoffman, 2004; Verstraeten, 2007). Proponen que los déficits en el funcionamiento ejecutivo asociados a la AOS se pueden explicar de forma más detallada por defectos en la capacidad atencional, como la lentificación del procesamiento de información y la disminución de la memoria de trabajo. Para estos autores, los bajos rendimientos en el funcionamiento ejecutivo pueden estar causados por un proceso de lentificación basal, como consecuencia de la somnolencia, y no por disfunción frontal. Dos estudios recientes parecen corroborar esta teoría (Kilpinen, Saunamäki y Jehkonen, 2014; Tulek, Atalay, Kanat y Suerdem, 2013). En el primer estudio, una revisión sobre el procesamiento de información en la AOS, los autores verificaron que el 50% de los estudios sobre procesamiento de información arrojaban lentificación en sujetos con AOS, cuando se comparan con sujetos de control, pero aumentaba al 75% cuando los estudios sólo evaluaban sujetos con AOS referidos a normas de los respectivos tests. En el segundo estudio, se señala que, cuando son comparados con sujetos sanos, los sujetos con AOS presentaban déficits en atención focalizada y disminución en el procesamiento de errores. Para estos autores, tales resultados sugieren una disfunción parcial del lóbulo frontal, principalmente a nivel del control atencional y del procesamiento de errores.

Una cuestión relativa a los componentes del funcionamiento ejecutivo que se ven más afectados en la AOS sobre la que no existe unanimidad es la de la

reversibilidad de sus daños, en particular con el uso de CPAP. Si la reversibilidad de la calidad de vida y del desajuste emocional (Depresión y Ansiedad) parece encontrar consenso (D'Ambrosio, Bowman y Mohsenin, 1999; Derderian, Bridenbaugh y Rajagopal, 1988; Hilleret, Jeunet, Osiek, Mohr, Blois y Bertschy, 2001; Sanchez, Buela-Casal, Bermudez y Casas-Maldonado, 2001), en lo referente a los déficits neuropsicológicos, en particular a los ejecutivos, permanece poco clara y controvertida. Algunos estudios sugieren que algunas funciones como la atención, el aprendizaje visoespacial y el desempeño motor (Ferini-Strambi, et al; 2003; Lim et al, 2007) recuperan en dos semanas. Otros sugieren beneficios con relación a la excesiva somnolencia nocturna pero gran resistencia a los déficits ejecutivos (Lau, Eskes, Morrison, Rajda y Surr, 2010), al mismo tiempo que algunos consideran que las funciones más resistentes son las vinculadas a la memoria (a corto plazo y de trabajo) (Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo, 1991; Feuerstein, Naëgelé, Pepin y Levy, 1997; Ferini-Strambi, et al.; 2003; Naëgelé, Pepin, Levy, Bonnet, Pelat y Feuerstein, 1998). Más recientemente, una vez que han asumido que el déficit cognitivo está asociado a una disminución del volumen de la sustancia gris en regiones específicas del cerebro (incluyendo el hipocampo) susceptibles a la hipoxemia, Canessa y colaboradores (2010) sugieren la reversibilidad de los déficits cognitivas con el tratamiento adecuado. Incluso así, la reversibilidad de los déficits cognitivos con recurso a terapéutica CPAP todavía es controvertida, como sugieren algunas revisiones (Andreou, Vlachos y Mankanikas, 2012; Bucks, Olaithe y Eastwood, 2012; Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira, 2012; Sforza y Roche, 2012). No obstante, revisando las investigaciones en las que se utilizaba el CPAP, con estudio pre y postest, Saunamäki y Jehkonen (2007a) concluyen que este tratamiento mejora los tiempos necesarios para

realizar tareas de planificación y flexibilidad mental, persistiendo los déficits en la memoria de trabajo y en la fluidez fonológica.

Saunamäki y Jehkonen (2007a) actualizaron el estado del arte y respondieron a muchas cuestiones relevantes sobre la Neuropsicología de la AOS. A partir de una revisión de artículos de las bases *MEDLINE* y *PSYCHLIT* (de enero de 1990 a diciembre de 2005), con los descriptores ‘*obstructive sleep apnea and cognitive*’ y ‘*obstructive sleep apnea and neuropsychological*’, los autores seleccionaron 196 artículos, optando por 40 de ellos después de aplicar criterios de exclusión (artículos no escritos en inglés, estudios en animales, estudios en niños, informes de estudios de caso, revisiones, estudios experimentales, ‘*letters*’, comentarios, resúmenes, capítulos de libros, que tratasen de otros aspectos cognitivos no relacionados con el FE).

Estos 40 artículos presentan algunos datos interesantes para nuestro estudio, por lo que procedemos a resumirlos. Los datos demográficos y clínicos son los siguientes: el número de participantes varía entre 8 y 199 (mediana=24); la edad varía entre los 40 y 65 años (mediana=49); el nivel de formación varía entre 9 y 15 años (mediana=13); la proporción de hombres varía entre el 47% y el 100%; la severidad de la AOS se relata en 39 estudios (ninguno de los estudios compara niveles de severidad con relación al FE) a través del IAH; existe grupo de control en 39 estudios, de forma que, en 15 de ellos, los sujetos de control fueron sometidos a polisomnografía y en 6 fueron sometidos a entrevistas sobre el sueño y/o a escalas de somnolencia excesiva. En cuanto al número de tests utilizados en los protocolos para valoración del FE, varió entre uno (en trece estudios) y nueve (en tres estudios) aunque más de la mitad sólo usase uno o dos tests. La tabla 10 muestra los tests utilizados, el dominio valorado y el número de estudios en los que se valoran estos tests.

Tabla 10. Tests más frecuentemente utilizados para la valoración del Funcionamiento Ejecutivo en la Apnea Obstructiva de Sueño (tomada de Saunamäki y Jehkonen, 2007a)

Test	Dominio del FE	Nº de estudios
- Fluidez Fonológica	- lenguaje ^{a,b} - cognición ^c - planificación ^a - velocidad de cognición verbal y habilidad para buscar palabras de la memoria lexical ^d - habilidad para producción/fluidez verbal ^{e,f,g,h,i,j} - No especificado ^{k,l,m,n,o,p,q,r,s,t,u}	21
- Fluidez Semántica	- conocimiento conceptual semántico ^a - lenguaje ^b - no especificado ^u	3
- Trail Making Test: A y B	- flexibilidad y cambio cognitivo ^{h,v} - capacidad atencional ^{l,m,n} - actividad visomotora y búsqueda visual ^v - velocidad de procesamiento ^b - función cognitiva general ^{c,w} - no especificado ^{b,h,o,p,q,r,u,x,y,z,aa,bb,cc}	20
- Span de Dígitos: directo e inverso	- memoria inmediata y a corto plazo ^{h,l,m,n,dd} - memoria de trabajo ^{b,h,l,n,v,tee} - eficiencia de la memoria ^{p,q} - ejecutivo central de la memoria ^{h,v} - atención ^{cc,ee} - no especificado ^{r,u,y,ff}	14
- Wisconsin Card Sorting Test	- razonamiento abstracto ^{gg} - cambio y flexibilidad contextual ^{cc,gg} - no especificado ^{b,l,m,n,s,t,u,y,z}	11
- Stroop	- capacidad atencional ^{c,l,m,n,hh,ii} - inhibición ^{h,v,hh,ii} - no especificado ^{l,v}	9
- Torres (Hanói o Londres)	- no especificado ^{l,m,n,tee}	5
- Figura compleja de Rey (copia)	- organización perceptiva ^{cc} - habilidades visual-constructivas ^h - no especificado ^{i,j,u}	5
- Test de Corsi (cubos)	- memoria a corto plazo ^{l,m,n,h} - memoria de trabajo ^{l,n} - eficiencia de la memoria ^m - atención visual ^{cc}	5
- Matrices Progresivas de Raven (en color)	- razonamiento no verbal ^h - razonamiento de modalidad ^{a,hh,ii} visoespacial	4
- Laberintos	- planificación y resolución de problemas ^{jj} - no especificado ^{i,j,u}	4
- Tarea de codificación doble	- memoria a corto plazo ^{l,m,n} - memoria de trabajo ^{l,n} - eficiencia de la memoria ^{m,n}	3
- Procedimiento de las 20 cuestiones	- formación de estrategias en resolución de problemas verbales ^{l,m,n}	3

^aRedline et al.; ^bNaismith, Winter, Gotsopoulos, Hickie y Cistulli; ^cBarnes et al.; ^dKim, Young, Matthews, Weber, Woodard y Palta; ^eEngleman, Martis, Deary y Douglas; ^fEngleman, Martis, Deary y Douglas; ^gEngleman, Martin, Kingshott, Mackay, Deary y Douglas; ^hFerini-Strambi et al.; ⁱBedard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo; ^jBedard, Montplaisir, Malo, Richer y Rouleau; ^kBoland et al.; ^lNaegle et al.; ^mFeuerstein et al.; ⁿNaegle, Pepin, Levy, Bonnet, Pellat y Feuerstein; ^oBardwell, Ancoli-Israel, Berry y Dimsdale; ^pHenke, Grady y Kuna; ^qAdams, Strauss, Schluchter y Redline; ^rGale y Hopkins; ^sSalorio, White, Piccirillo, Duntley y Uhles; ^tLee, Strauss, Adams y Redline; ^uRouleau, Decary, Chicoine y Montplaisir; ^vVerstraeten, Cluydts, Pevernagie y Homann; ^wEngleman, Cheshire, Deary y Douglas; ^xCheshire, Engleman, Deary, Shapiro y Douglas; ^yTelakivi, Kajaste, Partinen, Brander y Nyholm; ^zMeurice, Marc y Series; ^{aa}Kingshot, Engleman, Deary y Douglas; ^{bb}Engleman, Kingshott, Wraith, Mackay, Deary y Douglas; ^{cc}Kingshott, Vennelle, Hoy, Engleman, Deary y Douglas; ^{dd}Roehrs, Merrión, Pedrosi, Stepanski, Zorick y Roth; ^{ee}Laakso et al.; ^{ff}Borak, Cieslicki, Koziej, Matuszewski y Zielinski; ^{gg}Dahlöf, Norlin-Bage, Hedner, Ejnell, Hetta y Hallström; ^{hh}Verstraeten y Cluydts; ⁱⁱVerstraeten, Cluydts, Verbraecken y De Roeck; ^{jj}Stone, Morin, Hart, Remsberg y Mercer; cit en Saunamäki y Jehkonen, 2007a)

Los tests más utilizados en la valoración del funcionamiento ejecutivo fueron: fluidez verbal, *TMT A y B*, *span* de dígitos (orden directo y orden inverso), *WCST* y *Stroop*.

Los dominios del funcionamiento ejecutivo más afectados fueron: memoria de trabajo, fluidez fonológica, flexibilidad cognitiva y planificación. En los trabajos revisados, la heterogeneidad de los pacientes en las muestras clínicas y en las definiciones de los dominios del funcionamiento ejecutivo constituye uno de los mayores problemas para la investigación en esta área. En primer lugar, porque la AOS es una entidad clínica con condiciones asociadas que potencialmente afectan también las FE (hipertensión, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebro-vasculares, diabetes, entre otras; ver Capítulo Apnea Obstructiva del Sueño). En segundo lugar, porque los dominios del funcionamiento ejecutivo deben estar claramente definidos y diferenciados de otros dominios del funcionamiento cognitivo, pues se trata de un conjunto de funciones reguladoras de las funciones cognitivas superiores y no sólo de una función cognitiva más (como ya señalamos en el capítulo dedicado a las FE).

Más recientemente, Saunamäki, Himanen, Polo y Jehkonen (2009) han realizado un estudio sobre disfunción ejecutiva en pacientes con AOS. Compararon un grupo de 40 pacientes con diagnóstico de AOS (sin comorbilidades clínicamente demostrables, medicación psicotrópica o consumos) con un grupo de control (sin diagnóstico de AOS; $n=20$) a través de una batería neuropsicológica para valoración de varios dominios del funcionamiento ejecutivo (memoria a corto plazo y memoria de trabajo verbal, fluidez verbal, habilidades visoespaciales, tareas visomotoras, cambio cognitivo y planificación y resolución de problemas), recurriendo a algunas subescalas de la *WAIS-R* (Wechsler, 1981) y de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (Robbins, James, Owen, Sahakian, McInnes y Rabbitt, 1994). Verificaron que el grupo de pacientes con

AOS presentan rendimientos inferiores comparados con el grupo de control en tareas que requieren de análisis/síntesis y de cambio de estrategias cognitivas. Sin embargo, si se tienen en cuenta los datos normativos proporcionados para esos instrumentos de medida, la mayoría de los pacientes presentaba rendimientos dentro de los límites de normalidad.

En una meta-revisión Bucks, Olaithe y Eastwood (2012) sugieren déficits en la atención/vigilancia, memoria visual y verbal a largo plazo, habilidades visoespaciales y constructivas y FE, pero no en el lenguaje y en la función psicomotora. Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira (2012), a pesar de reconocer que las evidencias de la investigación aún son poco consistentes, sugieren alteraciones a nivel de la atención, de la memoria y de las FE. Otras revisiones, sensiblemente, apuntan al mismo tipo de alteraciones (Andreou, Vlachos y Mankanikas, 2012; Sforza y Roche, 2012).

Recientemente, un estudio ha planteado un problema interesante: el papel potencialmente confusional del cortisol en la relación entre la AOS y las FE (Edwards, Kamat, Tomfohr, Ancoli-Israel y Dimsdale, 2014). En efecto, teniendo en cuenta los efectos sobradamente conocidos del cortisol sobre el funcionamiento cognitivo (ej. Geoffroy, Hertzman, Li y Power, 2012), en particular sobre la memoria (ej. Ackermann, Hartmann, Papassotiropoulos, Quervain y Rasch, 2013), los efectos desreguladores de la OSA sobre los niveles de cortisol (ej. Tomfohr, Edwards y Dimsdale, 2012) pueden constituir un potencial factor para los defectos neurocognitivos. Edwards et al (2014) estudiando un grupo de sujetos diagnosticados de OSA moderada a severa (IAH medio=30,1), comprobaron qué niveles de cortisol nocturno se asociaban al funcionamiento neuropsicológico, independientemente de la AOS y de su severidad. Sus resultados sugieren que las alteraciones relacionadas con la AOS con respecto al

cortisol pueden explicar, al menos parcialmente, la fisiopatología de los déficits neuropsicológicos comúnmente observados en sujetos diagnosticados con AOS.

El impacto de la AOS en las funciones neurocognitivas (FE incluidas) puede confundirse debido a la presencia de algunas enfermedades frecuentemente asociadas a AOS, como, por ejemplo, la hipertensión (y enfermedades cardio y cerebro-vasculares), la obesidad y la diabetes y síndrome metabólico. En efecto, se conoce el impacto de la hipertensión (para revisión, Elias, Goodell y Dore, 2012), de las enfermedades cardíacas (Eggermont, de Boer, Muller, Jaschke, Kamp y Scherder, 2012), de las enfermedades cerebro-vasculares (Lesniak, Bak, Czepiel, Seniow y Czlonkowska, 2008; Riepe, Riss, Bittner y Huber, 2004; Zinn, Bosworth, Hoenig y Swartzwelder, 2007), de la obesidad (para revisión, Smith, Hay, Campbell y Trollor, 2011) y de la diabetes y síndrome metabólico (para revisión, Yates, Sweat, Yau, Turchiano y Convit, 2012) en el funcionamiento neurocognitivo y, en especial, en las FE.

Borges, Ginani, Hachul, Cintra, Tufik y Pompéia (2013) estudiaron 6 componentes de las FE (cambio de estrategia, inhibición, actualización, desempeño en doble tarea, planificación y acceso a la memoria a largo plazo) en sujetos diagnosticados de AOS, sin comorbidades. Participaron en el estudio 22 sujetos, entre los 36 y los 65 años, diagnosticados de AOS (moderada a severa), con índice de masa corporal inferior a 26, sin diabetes, hipertensión o depresión, que fueron comparados con 22 sujetos sanos, emparejados por género, edad, cociente intelectual y escolaridad. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos para los diferentes dominios del funcionamiento ejecutivo estudiados y el IAH no se correlacionó con ninguno de los componentes. No obstante, la saturación media de oxígeno se correlacionó con los dominios cambio de estrategia y acceso a la memoria a largo plazo. Según estos autores,

estos resultados, en su conjunto, sugieren que, en ausencia de comorbilidades, la AOS no implica defecto cognitivo.

4.3. Apnea Obstructiva del Sueño, Ajuste Emocional y Calidad de Vida.

Los sujetos diagnosticados con AOS frecuentemente presentan sintomatología ansiosa y depresiva (Baran, y Richert, 2003; Dumitru et al, 2011; Ishman, Cavey, Mettel y Gourin, 2010; McCall, Harding y O'Donovan, 2006; Schröder y O'Hara, 2005; Surani, Rao, Surani, Guntupalli y Subramanian, 2013) y menor calidad de vida (Akashiba et al, 2002; Mullerpattan y Udwadia, 2012; Verwimp, Ameye y Bruyneel, 2013).

A mediados de la década de los 80 comenzó a estudiarse el desajuste psicosocial en sujetos con AOS. En efecto, un trabajo pionero de Kales, Caldwell, Cadieux, Vela-Bueno, Ruch y Mayes (1985), además de describir patrones de personalidad de tipo neurótico-somático y de detallar algunos déficits cognitivos, sugirió la existencia de alteraciones psicosociales severas (implicando a las familias, interacciones sociales y aspectos laborales) en pacientes diagnosticados con AOS de nivel severo.

Uno de los aspectos más estudiados en el desajuste emocional en pacientes con AOS es la depresión y ansiedad. Algunos estudios (Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhadi, 2012; Aloia, Arnedt, Smith, Skrekas, Stanchina y Milman, 2005; McCall, Harding y O'Donovan, 2006; Pillar y Lavie, 1998) verificaron que, aunque las mujeres generalmente puntúan más que los hombres en valoraciones psicométricas, tanto de la depresión como de la ansiedad, en relación a la AOS, la severidad de la alteración sólo estaba asociada a la severidad de la depresión en las mujeres. Otro estudio (Surani, Rao, Surani, Guntupalli y Subramanian, 2013) sugiere que el sexo (femenino) y la etnia (afroamericana) estaban más asociados a la mayor frecuencia de

ansiedad en la AOS. Aloia, Arnedt, Smith, Skrekas, Stanchina y Milman, (2005) verificaron que la severidad de la AOS y la obesidad contribuían de forma diferente a los síntomas depresivos. En este sentido, Basta, Lin, Pejovic, Sarrigiannidis, Bixler y Vgontzas (2008), en un estudio con sujetos obesos, pusieron de relieve que la falta de ejercicio físico regular (sólo en los hombres), la depresión y el nivel de severidad de AOS son predictores significativos de la somnolencia excesiva diurna. Guglielmi, Sánchez, Jurado-Gámez, Buena-Casal y Bardwell (2011) acentúan la idea de que la relación entre obesidad, calidad del sueño y las perturbaciones de humor es bastante compleja en pacientes con AOS.

La fatiga (Bardwell, Moore, Ancoli-Israel, y Dimsdale, 2003; Bardwell, Ancoli-Israel, y Dimsdale, 2007; Stepnowsky, Palau, Zamora, Ancoli-Israel y Loredó, 2011), los cambios en los patrones de sueño y la pérdida de interés en la vida sexual suelen ser manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes (Bardwell, Moore, Ancoli-Israel, y Dimsdale, 2003; Bardwell, Ancoli-Israel, y Dimsdale, 2007; Hough, Graham, Turner, Larkin, y Epstein, 2000).

Esta cuestión plantea algunos problemas. ¿Los síntomas depresivos están asociados a factores funcionales provocados por la AOS, como la fatiga, o están directamente asociados a la AOS?. En una investigación sobre la sintomatología depresiva en sujetos con AOS, valorada a través del *BDI-II*, Perea, Sargento, Ladera y Pastor (2012) comprobaron los aspectos más afectados eran los relacionados con la escala somática, especialmente la tristeza, pérdida de placer, irritabilidad, problemas con el trabajo, problemas con el sueño, cansancio, preocupación por la salud y pérdida de libido.

La literatura sugiere la eficiencia del CPAP para la reducción de la sintomatología emocional. En un estudio sobre los efectos del CPAP en el tratamiento

de la ansiedad y de la depresión en pacientes con AOS, Sánchez, Buela-Casal, Bermúdez y Casas-Maldonado (2001) mostraron diferencias significativas en el nivel de la sintomatología depresiva (entre 1 y 3 meses tras el inicio del tratamiento) y en la ansiedad-rasgo (1 a 3 meses tras el inicio tratamiento) y ansiedad-estado (3 meses tras el inicio del tratamiento). En cuanto a la depresión, un estudio incluso llega a sugerir un episodio maníaco secundario al uso del CPAP (Hilleret, Jeunet, Osiek, Mohr, Blois, y Bertschy, 2001).

En relación al impacto de la severidad de la AOS en el ajuste emocional, los estudios han apuntado a resultados poco expresivos (correlaciones muy frágiles con el IAH, como máximo) tanto para la depresión (Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhad, 2012; Dominici y Da Mota-Gomes, 2009; Dumitru et al, 2011; McCall, Harding y O'Donovan, 2006) como para la ansiedad (Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhad, 2012; Borak, Cieslicki, Koziej, Matuszewski y Zielinski, 1996), no estando claro el papel que desempeñan la ansiedad y la depresión en la AOS o la AOS en la ansiedad y la depresión (Álvaro, Roberts y Harris, 2013; Andrews y Oei, 2004). A este propósito, no obstante, Jackson, Stough, Howard, Spong, Downey y Thompson (2010), sugieren que la fatiga es el mayor predictor para la sintomatología depresiva en la AOS, sobre todo en los pacientes con mayor grado de severidad.

Saunumäki y Jehkonen (2007b), han planteado algunas cuestiones: la variabilidad del tamaño de las muestras; el uso casi exclusivo del examen psicométrico y uso mínimo de diagnóstico psiquiátrico; la gran fluctuación de las tasas de prevalencia, tanto para la depresión (7-63%) como para la ansiedad (11-70%); y la inconsistencia de los efectos del CPAP. Según estos autores, la variabilidad en la prevalencia de la depresión y de la ansiedad está relacionada con las características de

los pacientes y las metodologías de medida usadas. Tales hechos pueden confundir la relación entre desajuste emocional y AOS.

La relación entre AOS y desajuste emocional no está aclarada. Las cuestiones que más despuntan en esta relación son las siguientes: la supuesta diferencia entre los sexos, la existencia de sintomatología depresiva (esencialmente de carácter funcional provocada por la alteración del sueño) y la relación entre la severidad de la AOS y severidad de los diversos dominios del desajuste emocional.

Otra variable estudiada en este contexto es la calidad de vida.

La literatura ha demostrado que la calidad de vida se ve afectada tanto en los pacientes con AOS (ejem. Lopes, Esteves, Bittencourt, Tufik y Mello, 2008; Moyer, Sonnad, Garetz, Helman y Chervin, 2001) como en los cónyuges (Parish y Lyng, 2003). No obstante, a este propósito, la literatura también plantea algunas cuestiones.

Gall, Isaack y Kryger (1993), señalan que, a pesar de que los indicadores de calidad de vida de los pacientes con AOS son inferiores a los de un grupo de control, no tienen una naturaleza patológica cuando son comparados con sus grupos normativos. Yang, Hla, McHorney, Havighurst, Badr y Weber (2000) muestran que la AOS tiene un impacto independiente en la calidad de vida, después de agrupar a los pacientes en función de la edad, el género, el índice de masa corporal y las comorbilidades. Sugieren, así, que las consecuencias en la calidad de vida parecen atenuadas por efectos de techo, en la medida en que un gran porcentaje de sujetos de control obtenía resultados perfectos (100%) en todas las áreas valoradas por la escala *SF-36* (Ware y Sherbourne, 1992) (ver capítulo Método, apartado Medidas).

Otro aspecto relevante es el del impacto de la severidad de la AOS en la calidad de vida de los pacientes. Muchos estudios (ejem. Atkenson y Basner, 2008; Verwimp, Ameys y Bruyneel, 2013; Weaver, Woodson y Steward, 2005) indican que no existe

asociación entre la severidad de la AOS, medida por parámetros polisomnográficos, y la calidad de vida, sugiriendo así que, la calidad de vida estará más asociada a otros factores, como el efecto placebo (Atkenson y Basner, 2008) o a comorbilidades como, por ejemplo, la obesidad (Pamidi, Knutson, Ghods y Mokhlesi, 2011). Karkoulis et al. (2013) apunta que existe relación entre la severidad de la AOS y las escalas vitalidad y salud mental, medidas por la SF-36. Sateia (2003) propone conceder una especial atención a los estudios relacionados con el papel de las comorbilidades en la calidad de vida de pacientes con AOS.

PARTE II. ESTUDIO EMPÍRICO

CAPÍTULO 5 – OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPÍTULO 6 – METODOLOGÍA

CAPÍTULO 7 – RESULTADOS

CAPÍTULO 8 – DISCUSIÓN

CAPÍTULO 9 - CONCLUSIONES

CAPÍTULO 5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1. Objetivos de la investigación

5.1.1. Objetivos generales

5.1.2. Objetivos específicos

5.2. Hipótesis

5. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

5.1. Objetivos de la investigación

En el marco teórico, hemos hecho una revisión de la literatura con respecto al impacto de la AOS en las funciones ejecutivas, en el ajuste emocional y en la calidad de vida.

En efecto, el impacto que la AOS tiene sobre el funcionamiento cognitivo está relativamente establecido (Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira, 2012; Sforza y Roche, 2012). Entre los déficits cognitivos que pueden estar presentes en los pacientes con AOS, la literatura apunta al funcionamiento ejecutivo (Andreou, Vlachos y Mankanikas, 2012; Bucks, Olaithe y Eastwood 2012; Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira 2012; Sforza y Roche, 2012), entre otros. Los componentes más afectados son la memoria de trabajo, la fluidez fonológica, la flexibilidad cognitiva y la programación (Saunamäki y Jehkonen, 2007a). No obstante, a pesar de que los rendimientos en algunos componentes del funcionamiento ejecutivo se vean afectados al comparar sujetos con diagnóstico de AOS con sujetos sanos, cuando son comparados con su grupos de referencias (datos normativos), la mayoría de los pacientes presentan un desempeño normal (Saunamäki, Himanen, Polo y Jehkonen, 2009).

La literatura sugiere que la AOS tiene un impacto negativo sobre el ajuste emocional (Baran, y Richert, 2003; Dumitru et al, 2011; Ishman, Cavey, Mettel y Gourin, 2010; McCall, Harding y O'Donovan, 2006; Schröder y O'Hara, 2005; Surani, Rao, Surani, Guntupalli y Subramanian, 2013) y en la calidad de vida (Akashiba et al, 2002; Mullerpattan y Udawadia, 2012; Verwimp, Ameye y Bruyneel, 2013) de los pacientes, aunque la relación con la AOS no esta claramente establecida (Saunumäki y Jehkonen, 2007b; Verwimp, Ameye y Bruyneel, 2013).

Cuestiones poco estudiadas hacen referencia al impacto de la severidad de la AOS en las FE, ajuste emocional y en la calidad de vida. Los datos disponibles no son concluyentes ni para las FE (Borges, Ginani, Hachul, Cintra, Tufik y Pompéia, 2013), ni para el ajuste emocional (Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhad, 2012; Borak, Cieslicki, Koziej, Matuszewski y Zielinski, 1996; Dominici y Da Mota-Gomes, 2009; Dumitru et al, 2011; McCall, Harding y O'Donovan, 2006) y calidad de vida (Atkenson y Basner, 2008; Dutt, Janmeja, Mohapatra y Singh, 2013; Karkoulis et al, 2013; Verwimp, Ameye y Bruyneel, 2013; Weaver, Woodson y Steward, 2005). Por otra parte, no se conoce el impacto del funcionamiento ejecutivo en el ajuste emocional y en la calidad de vida en los sujetos diagnosticados con AOS.

Nuestro objetivo es analizar las FE, ajuste emocional y calidad de vida en pacientes con AOS de diferente grado de severidad. Analizaremos también la relación de las FE con en el ajuste emocional y con la calidad de vida en sujetos diagnosticados de AOS

5.1.1. Objetivos generales

1. Estudiar las funciones ejecutivas y sus diferentes componentes en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad, comparándolos con sujetos normales con características sociodemográficas similares.

2. Analizar el ajuste emocional (AE) y la calidad de vida (CV) en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad, comparándolos con sujetos normales con características sociodemográficas similares.

3. Analizar la relación entre funcionamiento ejecutivo y ajuste emocional y calidad de vida en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

5.1.2. Objetivos específicos

Relacionados con el objetivo general 1

- 1.1. Estudiar los **rendimientos ejecutivos globales** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad comparándolos con sujetos normales.
- 1.2. Estudiar los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad comparándolos con sujetos normales.

Relacionados con el objetivo general 2

- 2.1. Estudiar el **ajuste emocional general** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad comparándolos con sujetos normales.
- 2.2. Estudiar la presencia **de depresión** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad comparándolos con sujetos normales.
- 2.3. Estudiar la **calidad de vida** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad comparándolos con sujetos normales.

Relacionados con el objetivo general 3

- 3.1. Analizar la relación entre **funcionamiento ejecutivo global** y **ajuste emocional general** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.
- 3.2. Analizar la relación entre los diferentes componentes de las **FE** (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad

atencional; velocidad de procesamiento) y el **ajuste emocional** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

3.3. Analizar la relación entre **funcionamiento ejecutivo global** y **depresión** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

3.4. Analizar la relación entre los diferentes componentes de las **FE** (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) y depresión, en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad

3.5. Analizar la relación entre **funcionamiento ejecutivo global** y **calidad de vida** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

3.6. Analizar la relación entre los diferentes componentes de las **FE** (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) y la **calidad de vida**, en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad

5.2. Hipótesis

Planteamos las siguientes hipótesis:

Para el objetivo específico 1.1:

Hipótesis 1: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado leve-moderado y severo presentan peores **rendimientos ejecutivos globales** que los sujetos normales.

Hipótesis 2: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado severo presentan peores **rendimientos ejecutivos globales** que los sujetos diagnosticados de AOS de grado leve-moderado.

Para el objetivo específico 1.2:

Hipótesis 3: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado leve-moderado y de grado severo presentan peores rendimientos en tareas que evalúan los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) que los sujetos normales.

Hipótesis 4: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado severo presentan peores rendimientos en tareas que evalúan diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) que los sujetos diagnosticados de AOS de grado leve-moderado

Para el objetivo específico 2.1:

Hipótesis 5: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado leve-moderado y de grado severo presentan peor **ajuste emocional general** que los sujetos normales.

Hipótesis 6: Los sujetos diagnosticados de AOS de grado severo presentan peor **ajuste emocional general** que los sujetos diagnosticados de grado leve-moderado.

Para el objetivo específico 2.2:

Hipótesis 5: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado leve-moderado y de grado severo presentan mayor **sintomatología depresiva** que los sujetos normales.

Hipótesis 6: Los sujetos diagnosticados de AOS de grado severo presentan **mayor sintomatología depresiva** que los sujetos diagnosticados de grado leve-moderado.

Para el objetivo específico 2.3:

Hipótesis 7: Los sujetos diagnosticados con AOS de grado leve-moderado y de grado severo presentan una peor percepción de **calidad de vida** que los sujetos normales.

Hipótesis 8: Los sujetos diagnosticados de AOS de grado severo presentan una peor percepción de su **calidad de vida** que los sujetos diagnosticados de AOS de grado leve-moderado.

Para el objetivo específico 3.1:

Hipótesis 9: Existe correlación positiva entre los **rendimientos ejecutivos globales** y **el ajuste emocional general** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

Para el objetivo específico 3.2:

Hipótesis 10: Existe correlación positiva entre cada uno de los componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) y la situación emocional general en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

Para el objetivo específico 3.3:

Hipótesis 11: Existe correlación positiva entre los **rendimientos ejecutivos globales** y **la puntuación obtenida en la escala de depresión** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

Para el objetivo específico 3.4:

Hipótesis 12: Existe correlación positiva entre cada uno de los componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) y la **puntuación obtenida**

en la escala de depresión en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

Para el objetivo específico 3.5:

Hipótesis 13: Existe correlación positiva entre los **rendimientos ejecutivos globales** y la **calidad de vida** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

Para el objetivo específico 3.6:

Hipótesis 14: Existe correlación positiva entre cada uno de los componentes del funcionamiento ejecutivo (memoria de trabajo; fluidez verbal; flexibilidad cognitiva; programación motora; sensibilidad a la interferencia; inhibición; razonamiento abstracto; capacidad atencional; velocidad de procesamiento) y la **calidad de vida** en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

CAPÍTULO 6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

6.2. Descripción de variables

6.3. Participantes

6.4. Instrumentos de medida

6.5. Procedimiento

6.6. Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

6.7. Análisis estadísticos realizados

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Se trata de un diseño observacional transversal. Los sujetos se distribuyeron en tres grupos independientes (dos grupos clínicos y un grupo de sujetos normales), de acuerdo con criterios de inclusión específicos (más adelante mencionados), y se han valorado con diversas medidas, en un sólo momento, siendo comparados los respectivos grupos con relación a los desempeños en diversas variables, operacionalizadas a partir de las medidas usadas, en función de criterios de naturaleza teórica y empírica. La selección de los sujetos para los respectivos grupos obedeció a criterios de conveniencia, no existiendo, por ello, ningún proceso probabilístico aleatorizado.

6.2. Descripción de variables

Variable independiente

La variable independiente es la AOS con 2 grados de severidad.

Para crear dos grupos de severidad distinta se utilizó el Índice de Apneas e Hipopneas (IAH). De acuerdo con el Manual de Codificación y Diagnóstico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, 2005, 2014), el IAH resulta de la media de la suma del número de apneas e hipopneas por hora de sueño, determinado por polisomnografía.

Teniendo en cuenta la dimensión del grupo diagnosticado con AOS (n=40), se optó por considerar sólo dos niveles, según el Manual de Codificación y Diagnóstico de la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño de la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, 2005, 2014). Para ello, se estudió la linealidad del IAH y se realizó un test de la mediana (test no paramétrico). El punto de corte encontrado fue IAH=32 ($Z=.481$; $p=.631$). Así, el grupo con IAH con puntuaciones hasta 31.99

constituye el grupo de sujetos con AOS leve-moderada y el grupo con IAH con puntuación igual o superior a 32 constituye el grupo de sujetos con AOS severa.

Variables dependientes

Como variables dependientes se han estudiado:

1) Funcionamiento ejecutivo:

1.1. **Rendimientos ejecutivos globales.** Puntuación total obtenida en la *FAB* (puntuación máxima 18). Variable cuantitativa.

1.2. **Memoria de trabajo.** Puntuación obtenida en la prueba *dígitos al inverso* (puntuación máxima 9 puntos). Variable cuantitativa.

1.3. **Fluidez verbal.** Puntuaciones obtenidas en las pruebas de *fluidez verbal fonética*, *fluidez verbal semántica* y *fluidez de acciones* (número de palabras recordadas en un minuto para cada prueba). Variable cuantitativa.

1.4. **Flexibilidad cognitiva.** Puntuaciones obtenidas en los ítems *porcentaje de respuestas perseverativas*, *porcentaje de errores perseverativos* y *número de categorías completadas* en el *WCST* (puntuación máxima de 100%, para las variables *porcentaje de respuestas perseverativas* y *porcentaje de errores perseverativos*, y de 6 puntos, para la variable *número de categorías completadas*). Variable cuantitativa.

1.5. **Programación motora.** Puntuaciones obtenidas en el apartado de *programación* (series motoras) de la *FAB* (puntuación máxima de 3 puntos). Variable cuantitativa

1.6. **Sensibilidad a la interferencia.** Puntuaciones obtenidas en los ítems *sensibilidad a la interferencia* de la *FAB* (puntuación máxima 3 puntos) y en el *índice de interferencia* del *CTT*. Variable cuantitativa.

1.7. **Inhibición.** Puntuaciones obtenidas en los ítems *control inhibitorio* de la *FAB* (puntuación máxima de 3 puntos) y respuestas *casi fallo* del *CTT1* y 2 (número de respuestas). Variable cuantitativa.

1.8. **Razonamiento abstracto.** Puntuaciones obtenidas en el ítem 3 de la *FAB* - conceptualización (puntuación máxima de 3 puntos) y en los ítems *número total de ensayos* (puntuación máxima de 128 puntos) y *porcentaje de respuestas correctas* del *WSCT* (puntuación máxima de 100%). Variable cuantitativa

1.9. **Capacidad atencional.** Puntuaciones obtenidas en el ítem *número de respuestas correctas* del *Stroop Color/Palabra* (puntuación máxima de 122 puntos). Variable cuantitativa.

1.10. **Velocidad de procesamiento.** Puntuaciones obtenidas en el ítem *tiempo utilizado en segundos* en el *CTT 2*. Variable cuantitativa.

2) Ajuste Emocional:

2.1. **Ajuste emocional general.** Puntuación obtenida en el Índice Global de Síntomas del *SCL90-R*. Variable cuantitativa.

2.2. **Sintomatología de depresión.** Puntuación obtenida en el *BDI-II* (máx. 63 puntos). Variable cuantitativa.

3) Calidad de vida:

3.1. **Calidad de vida global.** Puntuación global del *SF-36* (puntuación máxima de 140 puntos). Variable cuantitativa.

3.2. **Funcionamiento físico.** Puntuación obtenida en la subescala *funcionamiento físico* del *SF-36* (puntuación máxima de 30 puntos). Variable cuantitativa.

3.3. **Limitaciones al desempeño físico.** Puntuación obtenida en la subescala *limitaciones al desempeño físico del SF-36* (puntuación máxima de 8 puntos). Variable cuantitativa.

3.4. **Dolor corporal.** Puntuación obtenida en la subescala dolor *corporal* del *SF-36* (puntuación máxima de 11 puntos). Variable cuantitativa.

3.5. **Percepción de salud general.** Puntuación obtenida en la subescala *percepción de salud general* del *SF-36* (puntuación máxima de 20 puntos). Variable cuantitativa.

3.6. **Vitalidad.** Puntuación obtenida en la subescala *vitalidad de la SF-36* (puntuación máxima de 20 puntos). Variable cuantitativa.

3.7 **Funcionamiento social.** Puntuación obtenida en la subescala *funcionamiento social del SF-36* (puntuación máxima de 10 puntos). Variable cuantitativa.

3.8. **Limitaciones al desempeño emocional.** Puntuación obtenida en la subescala *limitaciones al desempeño emocional* del *SF-36* (puntuación máxima de 6 puntos). Variable cuantitativa.

3.9. **Salud mental.** Puntuación obtenida en la subescala *salud mental* del *SF-36* (puntuación máxima de 30 puntos). Variable cuantitativa.

4) Variables de rastreo y control:

4.1. **Estado mental general.** Puntuación obtenida en el *Mini Mental State Examination* (puntuación máxima de 30 puntos). Variable cuantitativa.

4.2. **Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.** Puntuaciones obtenidas en el *Índice de Actividades de la Vida Diaria de Barthel* (puntuación máxima de 20 puntos) y en la *Escala de Actividades de la Vida Diaria de Lawton y Brody*

(puntuación máxima de 8 puntos – tanto para hombres como para mujeres, después del ajuste por *regla de tres*). Variable cuantitativa.

4.3. **Somnolencia excesiva diurna.** Puntuaciones obtenidas en la Escala de Somnolencia de Epworth (puntuación máxima de 24 puntos). Variable cuantitativa.

4.4. **Riesgo de apnea del sueño** – puntuaciones obtenidas en el Cuestionario de Riesgo de Apnea del Sueño (puntuación máxima de 20 puntos). Variable cuantitativa.

6.3. Participantes

En el transcurso de esta investigación se valoraron 68 sujetos, de ambos géneros, diagnosticados con AOS, a través de polisomnografía (Tipo 1 – Polisomnografía patrón en laboratorio con supervisión: Electroencefalograma, Electrooculograma, Electromiograma Submentoniano, Electrocardiograma, Flujo Aéreo, Esfuerzo Respiratorio y Saturación de Oxígeno, Posición, Electromiograma Tibial; no posicional), y 33 sujetos sanos, de ambos géneros, sin diagnóstico y/o sintomatología clínica demostrables de AOS. Los protocolos de valoración para los sujetos con diagnóstico de AOS se recogieron por conveniencia (no probabilísticamente), en tres instituciones hospitalarias públicas (región de metropolitana de Lisboa y región de Beira Baixa) y en dos clínicas privadas (región de Lisboa). Los protocolos referentes a los sujetos sanos (sin diagnóstico de AOS) se recogieron, del mismo modo, en una clínica privada. De los sujetos valorados, y en virtud de los criterios de inclusión más adelante enumerados, se establecieron tres grupos: dos grupos de sujetos con diagnóstico polisomnográfico de AOS (con distintos grados de severidad), y un grupo de sujetos normales (sin diagnóstico de AOS) emparejados con relación a las variables edad, escolaridad y género.

Con relación al grupo de sujetos normales no se realizaron polisomnografías debido al elevado coste financiero de esta técnica (el proyecto no gozaba de ninguna

financiación) y a la falta de disponibilidad de los voluntarios sanos para dormir una noche en un laboratorio de sueño. No obstante, varios estudios seleccionaron a los sujetos de los grupos de control exclusivamente con base en entrevistas y/o exámenes físicos y/o escalas de somnolencia diurna (Feuerstein, Naegele, Pepin y Levy, 1997; Laakso et al., 1999; Macey et al, 2008; Naëgelé et al., 1995; Naëgelé et al., 1998; Salorio, White, Piccirillo, Duntley y Uhles, 2002; Torelli et al, 2011; Thomas, Rosen, Stern, Weiss y Kong, 2005). De esta forma, además de medidas de somnolencia diurna (Epworth Sleepiness Scale; Escala de Somnolencia de Epworth; ESE; Johns, 1991; Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014) y de riesgo de apnea (*Questionnaire for Sleep Apnea Risk, from University of Maryland, Medical Center*; Cuestionario de Riesgo de Apnea de Sueño; CRAS; 2010; Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014), se realizó una entrevista con el fin de investigar la existencia de indicadores de AOS (roncopatía, paradas respiratorias duraderas sentidas por el propio sujeto o presenciadas por otra persona, múltiples despertares, nicturia, despertar fatigado y/o cefalea). En el computo de las tres medidas, sólo se consideraron los sujetos que: 1º) no presentasen indicadores positivos en las tres medidas (entrevista sin síntomas y resultados de las escalas ESE o CRAS por debajo del punto de corte sugerido, 9 y 10,5, respectivamente; cf. más adelante apartado Medidas) y, 2º) presentar características sociodemográficas similares al grupo de AOS.

Grupo 1 (grupo de comparación): Forman parte de este grupo 20 sujetos sanos, sin deterioro cognitivo y sin diagnóstico y/o sintomatología de AOS demostrables a través de entrevista sobre el sueño, la ESE y el CRAS. Los criterios que debían reunir para formar parte de este estudio son los siguientes:

- Ser de nacionalidad portuguesa.
- Sujetos de ambos géneros;

- Edades comprendidas entre 30 y 65 años;
- Tener una escolaridad mínima de 4 años;
- Obtener en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; traducción y adaptación portuguesa de Guerreiro, Botelho, Leitão, Castro-Caldas y Garcia 1994) una puntuación igual o superior a 27 puntos;
- Obtener en el *Índice de Actividades de la Vida Diaria de Barthel* (Mahoney y Barthel, 1965) y en la *Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria - IADL* (Lawton y Brody, 1969), una puntuación igual o superior a 7 y a 18 puntos, respectivamente;
- No presentar en su historia alteraciones neurológicas y/o neuropsicológicas clínicamente demostrables;
- No presentar historia alteraciones psicopatológicas clínicamente demostrables;
- No presentar en su historia clínica antecedentes de diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardíaca;
- No tener antecedentes de consumo de alcohol o de sustancias tóxicas;
- No haber tomado medicación psicotrópica en los últimos 6 meses;

Grupo 2 (sujetos con AOS leve-moderada):

Debían cumplir los siguientes criterios:

- Diagnóstico de AOS leve-moderada confirmado por estudio polisomnográfico (polisomnografía tipo I, no posicional; IAH general);
- No encontrarse realizando, ni haber realizado nunca, ninguna terapia con relación a la AOS (CPAP, prótesis o intervenciones quirúrgicas);
- Ser de nacionalidad portuguesa.
- Sujetos de ambos géneros;

- Edades comprendidas entre 30 y 65 años;
- Tener una escolaridad mínima de 4 años;
- Obtener en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; traducción y adaptación portuguesa de Guerreiro, Botelho, Leitão, Castro-Caldas y Garcia 1994) una puntuación igual o superior a 27 puntos;
- Obtener en el *Índice de Actividades de la Vida Diaria de Barthel* (Mahoney y Barthel, 1965) y en la *Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria - IADL* (Lawton y Brody, 1969), una puntuación igual o superior a 7 y a 18 puntos, respectivamente;
- No presentar en su historia alteraciones neurológicas y/o neuropsicológicas clínicamente demostrables;
- No presentar historia alteraciones psicopatológicas clínicamente demostrables;
- No presentar en su historia clínica antecedentes de diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardíaca;
- No tener antecedentes de consumo de alcohol o de sustancias tóxicas;
- No haber tomado medicación psicotrópica en los últimos 6 meses;

Grupo 3 (sujetos con AOS severa):

- Diagnóstico de AOS severa confirmado por estudio polisomnográfico (polisomnografía tipo I, no posicional; IAH general);
- No encontrarse realizando, ni haber realizado nunca, ninguna terapia con relación a la AOS (CPAP, prótesis o intervenciones quirúrgicas);
- Ser de nacionalidad portuguesa.
- Sujetos de ambos géneros;
- Edades comprendidas entre 30 y 65 años;

- Tener una escolaridad mínima de 4 años;
- Obtener en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; traducción y adaptación portuguesa de Guerreiro, Botelho, Leitão, Castro-Caldas y Garcia 1994) una puntuación igual o superior a 27 puntos;
- Obtener en el *Índice de Actividades de la Vida Diaria de Barthel* (Mahoney y Barthel, 1965) y en la *Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria - IADL* (Lawton y Brody, 1969), una puntuación igual o superior a 7 y a 18 puntos, respectivamente;
- No presentar en su historia alteraciones neurológicas y/o neuropsicológicas clínicamente demostrables;
- No presentar historia alteraciones psicopatológicas clínicamente demostrables;
- No presentar en su historia clínica antecedentes de diabetes, hipertensión arterial o enfermedad cardíaca;
- No tener antecedentes de consumo de alcohol o de sustancias tóxicas;
- No haber tomado medicación psicotrópica en los últimos 6 meses.

En la tabla 11 se presentan los valores medios para las variables edad y año de escolaridad para cada uno de los grupos.

Tabla 11. Descriptivos: edad y escolaridad

	<u>Grupo de comparación</u>		<u>AOS leve-moderada</u>		<u>AOS severa</u>	
	<u>n=20</u>		<u>n=20</u>		<u>n=20</u>	
	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE
Edad	51,60	10,70	54,60	7,99	54,40	9,94
Escolaridad	9,20	3,24	7,40	4,26	7,65	4,94

M: Media. DE: Desviación Estándar. AOS: Apnea Obstructiva de Sueño

Con relación a la variable edad, el rango para los sujetos del grupo de comparación se sitúa entre 33 y 65 años. Para el grupo de sujetos diagnosticados de

AOS leve- moderada, entre 41 y 65 años y entre 30 y 65 años para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para esta variable [$F_{(2,57)} = -.609$; $p = .548$].

En el nivel de escolaridad, para el grupo 1 (sujetos de comparación) el rango es de 4 y 16 años; para el grupo 2 (sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada) entre 4 y 19 años de educación y entre 4 y 25 años para el grupo 3 (sujetos diagnosticados de AOS severa. No existen diferencias significativas entre los grupos para esta variable [$F_{(2,57)} = 1,075$; $p = .348$].

En la tabla 12 se presentan los valores medios obtenidos en el MMSE para cada uno de los grupos.

Tabla 12. Descriptivos. Mini Mental State Examination

	<u>Grupo de comparación</u>		<u>AOS leve-moderada</u>		<u>AOS severa</u>	
	<u>n=20</u>		<u>N=20</u>		<u>n=20</u>	
	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE
MMSE	28,55	1,19	28,45	1,15	28,25	1,51

M: Media. DE: Desviación Estándar. AOS: Apnea Obstructiva de Sueño

No se constataron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para esta variable [$F_{(2,57)} = .334$; $p = .717$].

En la tabla 13 se presentan los valores medios obtenidos en la escala Escala de Somnolencia de Epworth (ESE; Epworth Sleepiness Scale) y en el Cuestionario de riesgo de apnea de sueño (CRAS) para cada uno de los grupos.

En relación a la puntuación obtenida en la ESE, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos [$F_{(2,57)} = 3,214$; $p = .048$]. Son los sujetos con AOS severa son los que presentan las puntuaciones más alta ($M = 9,40$; $DE = 6,26$), seguidos de los diagnosticados con AOS leve-moderada ($M = 9,25$; $DE = 6,77$) y, con

menor puntuación, los sujetos normales ($M=5,45$; $DE=2,91$). Las pruebas estadísticas post hoc no mostraron diferencias significativas ($p>.05$).

Tabla 13. Descriptivos. Escala de Somnolencia de Epworth y Cuestionario de Riesgo de Apnea de Sueño

	<u>Grupo de comparación</u>		<u>AOS leve-moderada</u>		<u>AOS severa</u>	
	<u>n=20</u>		<u>N=20</u>		<u>n=20</u>	
	<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>	<i>M</i>	<i>DE</i>
ESE	5,45	2,91	9,25	6,77	9,40	6,26
CRAS	8,55	2,39	13,50	3,52	13,90	3,04

M: Media. *DE*: Desviación Estándar. AOS: Apnea Obstruktiva de Sueño

En lo que se refiere a la variable riesgo de apnea de sueño (*CRAS*), se han observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de acuerdo con la severidad de la AOS [$F_{(2,57)}= 19,479$; $p=.000$]. Son los sujetos con AOS severa los que obtienen las puntuaciones más altas ($M=13,90$; $DE=3,04$), seguidos de los diagnosticados con AOS leve-moderada ($M=13,50$; $DE=3,52$) y, con menor puntuación, los sujetos normales ($M=8,55$; $DE=2,39$). En la prueba *Tuckey HSD* encontramos que las diferencias se encuentran entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.000$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.000$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AOS de diferente severidad ($p > .05$).

En la tabla 14 se presentan los valores medios obtenidos en las escalas de actividades de la vida diaria básicas de Barthel –Índice de Barthel - (Mahoney y Barthel, 1965) e instrumentales de Lawton y Brody – Índice de Lawton y Brody - (1969) – IADL, para cada uno de los grupos.

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ni para el Índice de Barthel [$F_{(2,57)}= 1,209$; $p=.306$] ni para el Índice de Lawton y Brody [$F_{(2,57)}= 1,327$; $p=.273$].

Tabla 14. Descriptivos. Índice de Barthel e Índice de Lawton y Brody

	<u>Grupo de comparación</u>		<u>AOS leve-moderada</u>		<u>AOS severa</u>	
	<u>n=20</u>		<u>N=20</u>		<u>n=20</u>	
	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE
Barthel	20,00	,00	19,85	,49	19,95	,22
IADL	7,95	,22	7,85	,67	7,65	,75

M: Media. DE: Desviación Estándar. AOS: Apnea Obstructiva de Sueño

En la tabla 15 se presenta la distribución de la variable género en función de los grupos.

Tabla 15. Frecuencias de la variable género en cada grupo

	<u>Grupo de comparación</u>	<u>AOS leve-moderada</u>	<u>AOS severa</u>	Total
Hombres	15	15	16	46
Mujeres	5	5	4	14
Total	20	20	20	60

AOS: Apnea Obstructiva de Sueño

En el grupo de los 60 sujetos valorados, el 76,6% son varones y 23,3% mujeres. La distribución entre los dos grupos fue homogénea y coincide con el *ratio* descrito en la mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre la AOS (aproximadamente 2-3 hombres por cada mujer).

En la tabla 16 se presentan las estadísticas descriptivas para las variables edad y escolaridad en función del género.

Tabla 16. Descriptivos: edad y escolaridad por género

	<u>Varones</u>		<u>Mujeres</u>	
	<u>n=46</u>		<u>n=14</u>	
	<i>M</i>	DE	<i>M</i>	DE
Edad	52,72	9,48	56,21	9,63
Escolaridad	8,00	3,74	8,36	5,65

M: Media. DE: Desvío Estándar

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los géneros, ni para la variable edad [$t_{(58)}=-1,204$; $p=.233$] ni para la variable escolaridad [$t_{(58)}=-.286$; $p=.784$].

En lo que se refiere a la profesión, en el grupo de sujetos sanos, un 55% eran operarios o técnicos no superiores, un 5% eran técnicos o altos directivos, un 10% estaban desempleados, un 20% estaban jubilados y un 10% eran estudiantes. En el grupo de sujetos diagnosticados con AOS, un 55% eran operarios o técnicos no superiores, un 7,5% eran técnicos o altos directivos, un 2,5% estaban desempleados y un 35% jubilados.

Se excluyeron 28 sujetos diagnosticados de AOS (2 recibían medicación psicotrópica en tratamiento neuropsiquiátrico, 3 tenían hipertensión asociada a dislipidemias de larga duración no tratadas, 3 puntuaron por debajo de 27 en el MMSE, 3 no completaron 1/3 de las pruebas recogidas en la batería de evaluación, 2 habían sufrido un ACV hemorrágico, 3 presentaban asociación con Diabetes tipo II, 2 presentaban comorbilidad con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 10 estaban realizando tratamiento con CPAP o habían sido objeto de intervenciones quirúrgicas en el paladar blando) y 13 sujetos normales que no tenían características sociodemográficas similares a los grupos diagnosticados de AOS.

6.4. Instrumentos de medida

Rastreo Cognitivo

Mini Mental State Examination

El *Mini Mental State Examination (MMSE)* (Folstein, Folstein y McHugh, 1975; traducción y adaptación de Guerreiro, Botelho, Leitão, Castro-Caldas y García, 1994) es una medida de valoración breve del estado mental. Está constituido por 30 ítems

organizados en 5 dimensiones de la siguiente forma: Orientación (10 ítems), Retención (3 ítems), Atención y Cálculo (5 ítems), Evocación (3 ítems) y Lenguaje (6 ítems). Los ítems se bareman como correctos (1 punto) o incorrectos (0 puntos) y el resultado final corresponde a la suma del total de ítems correctos.

A pesar de que no existe ningún estudio de validación estructural (análisis exploratorio o confirmatorio) en Portugal, el Grupo de Estudios del Envejecimiento Cerebral y Demencia (Guerreiro et al., 1994) realizó un conjunto de estudios en la población portuguesa con edad superior a 40 años que permitió establecer los siguientes puntos de corte para defecto: inferior a 15, para analfabetos, inferiores a 22, para sujetos con escolaridad entre 1 y 11 años, e inferiores a 27, para sujetos con más de 11 años de escolaridad. No obstante, y teniendo en cuenta que nuestros grupos están constituidos por sujetos entre 33 y 65 años de edad, con escolaridad cuyas medias varían entre 7,53 y 9,20, se decidió mantener el punto de corte de 27 para inserción en los grupos estudiados.

Escalas de sueño

Escala de Somnolencia de Epworth

La Escala de Somnolencia de Epworth (*ESE*) (Epworth Sleepness Scale; Johns, 1991) es un cuestionario sencillo, de autoinforme, donde los sujetos valoran la probabilidad de “echar una cabezada” o dormirse (de 0 - *Nunca “echa una cabezada” o duerme*; a 3 - *Alta probabilidad de “echar una cabezada” o dormir*) en ocho situaciones de la vida cotidiana. La puntuación puede variar entre 0 y 24 puntos, situándose la media entre 7 y 8 puntos. La somnolencia diurna se considera excesiva a partir de 9 puntos. En un estudio que comparó 30 sujetos (hombres y mujeres) sanos con 150 pacientes con diferentes patologías del sueño, Johns (1991) sugiere que la *ESE*

diferencia sujetos sanos de sujetos diagnosticados con trastornos del sueño, incluyendo la AOS, la Narcolepsia y la Hipersomnia Idiopática. Con relación a la validez convergente, se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la Latencia del Sueño durante el Test de Latencias Múltiples del Sueño ($r=-.51$; $p<.01$) y la Polisomnografía nocturna ($r=.38$; $p<.001$). En los pacientes diagnosticados con AOS, la ESE se correlacionó significativamente con el IAH ($r=.55$; $p<.01$) y con la saturación del nivel de oxígeno en la hemoglobina – SaO₂ – ($r=-.46$; $p<.001$), registrados durante Polisomnografía nocturna, habiéndose constatado una asociación significativa entre el IAH y el SaO₂ ($r=-.69$; $p<.001$).

Para la AOS, Johns (1991) encontró los valores normativos que se presentan en la tabla 17.

Tabla 17. Resultados medios de la Escala de Somolencia de Epworth por severidad de Apnea Obstructiva de Sueño (tomada de: Johns, 1991)

	IAH (M/DE)	Nº total de sujetos (H/Ms)	Resultados ESE (M/DE)	Rango
AOS Ligera	8,8(2,3)	22(21/1)	9,5(3,3)	4-16
AOS Moderada	21,1(4,0)	20(20/0)	11,5(4,2)	5-20
AOS Severa	49,5(9,6)	13(12/1)	16,0(4,4)	8-23

M= Media, DE= Desviación Estándar, H= Hombres, Ms =Mujeres

AOS: Apnea Obstructiva de Sueño

IAH: Índice de Apneas e hipopneas

En un estudio sobre validez estructural (análisis de componentes principales) y fidelidad (consistencia interna) de la ESE, Johns (1992) comprobó las calidades métricas en dos muestras (150 pacientes con alteraciones de sueño diversas y 104 estudiantes sanos). El análisis de componentes principales ha permitido extraer una estructura unidimensional interpretable en ambas muestras (los valores propios de 3,95 para el grupo de pacientes y 2,09 para el grupo de estudiantes) con saturaciones elevadas en todos los ítems con excepción de los ítems 6 y 8 para la muestra de

estudiantes sanos. Con relación a la consistencia interna, se señalan valores adecuados para ambas muestras ($\alpha=.88$, para la muestra de pacientes, y $\alpha=.77$).

La *ESE* es una de las escalas de valoración de la somnolencia diurna con más adaptaciones y validaciones (ejem. Bloch, Scoch, Zhang y Rossi, 1999; Chiner, Arriero, Signes-Costa, Marco y Fuentes, 1999; Chen et al, 2002; Vignatelli et al, 2003; Tsara, Serasli, Amfilochiou, Constantidinis y Christaki, 2004; respectivamente, para lengua alemana, española, china, italiana y griega).

Iniciamos un estudio de validación para la lengua portuguesa (Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014). Se valoró una muestra de 167 sujetos sanos (58 varones y 111 mujeres) con edades comprendidas entre 18 y 72 años ($M=37,66$; $DE=9,16$), con una media de horas de sueño diaria de 6,79 horas ($DE=1,11$; amplitud: 4-10). El análisis de componentes principales, tras extracción de estructura bidimensional, permitió forzar una estructura unidimensional interpretable (valor propio de 2,88, con una varianza asociada del 36,04%). Los ítems, en general, presentaron saturaciones elevadas, con excepción de los ítems 6, 7 y 8 que, incluso así, se situaron por encima de .40. Estos resultados son coherentes con los de Johns (1992). En lo que respecta a la fidelidad (consistencia interna), el valor se mostró mínimamente adecuado ($\alpha=.73$). Un análisis de componentes principales posterior, con una muestra de 222 sujetos, compuesta por 170 sujetos sanos y 46 sujetos con diagnóstico polisomnográfico de AOS (97 hombres y 125 mujeres), entre los 18 y 73 años de edad ($Media= 42,42$; $DE=12,53$) permitió extraer una solución unidimensional interpretable (valor propio de 3,46, con una varianza asociada del 39,60%). Todas las saturaciones fueron superiores a .52, siendo los ítems 6,7 y 8 los que presentaron valores más bajos. La fidelidad (consistencia interna) presentó un valor un poco más elevado ($\alpha=.77$) y cercano al señalado por Johns (1992).

Cuestionario para el Riesgo de Apnea del Sueño

El Cuestionario para el Riesgo de Apnea del Sueño (CRAS) (*Questionnaire for Sleep Apnea Risk, from University of Maryland, Medical Center; 2010*) es una medida simple, rápida y de autoinforme para valorar el riesgo de apnea del sueño. Se trata de cinco cuestiones, donde las cuatro primeras se ordenan de 1 a 4, de acuerdo con la intensidad o frecuencia creciente de la incidencia de la cuestión (roncar, pausas en la respiración durante el sueño, exceso de peso y resultado en la Escala de Somnolencia de Epworth), y la quinta presenta seis situaciones susceptibles de constituir predictores, síntomas comorbidos o consecuencias probables de la AOS (Hipertensión Arterial, ACV, Enfermedad Cardíaca, Despertares Nocturnos – superiores a 3, como media–, Fatiga Excesiva y Dificultades de Concentración o para mantenerse despierto). Este último ítem se organizó del siguiente modo: ninguna situación; 1 punto, una situación; 2 puntos, dos situaciones; 3 puntos, tres o más situaciones; 4 puntos. La escala tendrá, así, un resultado que puede variar de cinco a 20 puntos, teniendo en cuenta que cuanto más elevado sea el resultado mayor es la probabilidad de que exista la AOS. El punto de corte sugerido es de 14.

No hemos tenido acceso a ningún estudio relativo a calidades métricas del cuestionario.

Realizamos dos estudios (Perea, Ladera, Sargento y Pastor, 2012; Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014) donde efectuamos un análisis de componentes principales, con una muestra de 226 sujetos, compuesta por 170 sujetos sanos y 46 sujetos con diagnóstico polisomnográfico de AOS (97 hombres y 125 mujeres), entre los 18 y los 73 años de edad ($M= 42,42$; $DE=12,53$). Los resultados permitieron extraer una solución unidimensional interpretable (valor propio de 2,25, con una varianza

asociada del 45,03%). Todas las saturaciones fueron superiores a .42, siendo el ítem relativo al resultado en la ESE el que presentó el valor más bajo. La fidelidad (consistencia interna) reveló un valor mínimamente adecuado ($\alpha=.70$). La correlación encontrada entre esta medida y el ESE fue débil, pero altamente significativa ($r=.27$; $p<.001$). (Perea, Ladera, Sargento y Pastor, 2012). Además, la capacidad de la medida para diferenciar entre sujetos sanos y sujetos con diagnóstico polisomnográfico de AOS se ha considerado buena. El mejor punto de corte con adecuadas sensibilidad y especificidad para la diferenciación de sujetos con AOS fue de 10,5. La probabilidad de distinguir un verdadero positivo (con AOS, es decir, sensibilidad) es, como media, del 87%, mientras la probabilidad de distinguir un verdadero negativo (sin AOS, es decir, especificidad) es, como media, del 80%. En general, los datos del análisis de Rasch mostraron un buen ajuste del modelo y psicometría adecuada. (Sargento, Perea, Ladera, Lopes y Oliveira, 2014).

Actividades de la Vida Diaria

Básicas: Índice de Actividades de la Vida Diaria de *Barthel*

El Índice de Actividades de la Vida Diaria de *Barthel* (Índice de *Barthel*) (*Barthel ADL Index*; Mahoney y Barthel, 1965) es una medida que tiene como finalidad la valoración de la dependencia/independencia funcional, comprobando las habilidades para 10 actividades de la vida diaria: 1) Higiene Personal, 2) Evacuar, 3) Orinar, 4) Ir al Cuarto de Baño, 5) Alimentarse, 6) Desplazamientos, 7) Movilidad, 8) Vestirse, 9) Subir o Bajar Escaleras y 10) Bañarse. La codificación de los ítems es creciente (cuanto mayor el resultado final, mayor la independencia funcional) y varía de 0 a 1, para los ítems 1 y 10, de 0 a 2, para los ítems 2, 3, 4, 5, 8 y 9, y de 0 a 3, para los ítems 6 y 7,

siendo la amplitud posible del resultado final entre 0 (total dependencia funcional) y 20 puntos (total independencia funcional) (Wade y Collin, 1988).

El instrumento se construyó originalmente para la valoración de pacientes crónicos hospitalizados o paralizados, pero frecuentemente se usa en pacientes con ACV, con procesos demenciales, con enfermedad de Parkinson o, simplemente, para valorar las funcionalidades en el envejecimiento cerebral.

Su administración es muy sencilla y rápida (2 a 5 minutos, por un profesional de salud) y la mayor parte de las veces puede realizarla el propio sujeto (10 minutos por el propio paciente) (McDowell y Newell, 1996).

Desde el punto de vista de las calidades psicométricas, el Índice de *Barthel* se ha demostrado particularmente robusto. Shinar et al (1987), a través de entrevistas telefónicas a pacientes con ACV estabilizado, realizaron estudios relativos a la validez y fidelidad de la medida. A partir de la valoración directa de 18 pacientes, constataron una concordancia interjueces (entrevistadores y observadores) de $r=.99$, teniendo en cuenta que los valores para cada uno de los ítems siempre fue superior a $.90$. La validez se calculó a partir de la concordancia entre la valoración telefónica del Índice de *Barthel* y de la observación directa de los pacientes con relación a las áreas valoradas por el índice. En 72 pacientes con ACV estabilizado se constataron elevadas correlaciones, tanto para medida en general ($r=.97$) como para los ítems en particular ($r>.85$). Hsueh, Lee y Hsieh (2001) estudiaron las características psicométricas del Índice de *Barthel* en 121 pacientes con ACV, con medidas repetidas (14, 30, 90 y 180 días tras el ACV). Observaron tasas elevadas de acuerdo interjueces ($.53 < k < .94$) y de consistencia interna ($.89 < \alpha < .92$).

En una validación para la lengua persa, Oveisgharon et al (2006) estudió las calidades psicométricas del Índice de *Barthel*. Recurriendo a entrevistas telefónicas

realizadas por dos técnicos entrenados a 459 pacientes (243 hombres y 216 mujeres), con una media de 68,11 años ($DE= 11,59$), que habían sufrido ACV en los últimos 12 a 24 meses, encontró valores elevados de estabilidad temporal (test-retest; $r=.99$) y de consistencia interna ($\alpha=.94$). La concordancia interjueces también se mostró muy robusta ($r=.99$).

Para la validación en lengua portuguesa, Araújo, Ribeiro, Oliveira y Pinto (2007) estudiaron una muestra de ancianos no institucionalizados ($n=209$; 79 hombres, 130 mujeres, con edades comprendidas entre los 65 y los 95 años; $M=77,8$). Recurriendo al análisis de componentes principales, confirmaron la unidimensionalidad del instrumento (1 factor, con un 76,6% de la varianza asociada) donde todas las saturaciones de los ítems eran superiores a .71 (amplitud entre .71 y .94), lo que certifica la adecuada validez estructural. El análisis de la consistencia interna reveló un valor bastante elevado ($\alpha=.96$), denotando, así, una elevada fidelidad.

Instrumentales: Índice de Lawton y Brody – Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria - IADL

La Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria - *IADL* (*Instrumental Activities of Daily Living*; Lawton y Brody, 1969) fue creada para valorar la dependencia/independencia frente a algunas capacidades funcionales de la vida cotidiana, en ancianos, en ocho dominios: a) aptitud para usar el teléfono, b) compras, c) preparación de comidas, d) mantenimiento y cuidado de la casa, e) lavandería, f) forma de transporte, g) responsabilidad respecto a su medicación, y h) aptitud para manejar sus asuntos económicos. Los ítems se relacionan con el funcionamiento físico y con el funcionamiento cognitivo, siendo un poco más complejos de lo que habitualmente se considera en las escalas de valoración de actividades de la vida diaria. Habitualmente, esta escala no se utiliza en personas institucionalizadas, surgiendo así como una medida

de punto de partida (*baseline*) funcional en ancianos, y existen diferencias en su aplicación de acuerdo con el género (los hombres no son valorados en tres ítems: preparación de comidas, mantenimiento y cuidado de la casa y lavandería). Se puede administrar tanto mediante un cuestionario escrito como a través de una entrevista, teniendo en cuenta que el examinador puede basar su codificación a través de información directa del paciente, a través de terceros (familia u otros cuidadores) y/o a través de registros recientes.

El baremo más habitual es la dicotómica (0-incapaz, 1-capaz), existiendo en algunos ítems más de una respuesta codificable para la capacidad – 1 punto - (Aptitud para utilizar el teléfono, Mantenimiento y cuidado de la casa, Lavandería, Forma de transporte y Aptitud para manejar sus asuntos económicos). La suma final de los ítems arroja un resultado que puede variar de 0 (dependiente o baja funcionalidad) a 8 (independiente o alta funcionalidad), para las mujeres, y de 0 a 5, para los hombres, dado que éstos no obtienen puntuaciones en los ítems ya mencionados a este respecto.

En lo que se refiere a calidades métricas de la escala, algunos estudios han sugerido su adecuación.

Con el objetivo de validar el *IADL* para la lengua española, Vergara, Bilbao, Orive, Garcia-Gutierrez, Navarro y Quintana (2012) realizaron un estudio prospectivo de cohorte, en los servicios de urgencia de siete hospitales. Se valoraron 1965 pacientes con edades superiores a 65 años que presentaban fracturas en las caderas ($n=934$) o en la muñeca ($n=1031$), debido a caídas accidentales. Administraron el *IADL*, el Índice de *Barthel*, el *SF-12* (Ware, Kosinski y Keller, 1996), así como cuestionarios referentes a la valoración de fracturas y datos sociodemográficos, investigando, sobre todo cómo se autovaloraban los pacientes antes de la caída que provocó la fractura y seis meses después. En lo que respecta al estudio de la validez, el análisis de componentes

principales permitió extraer una estructura unidimensional interpretable, donde los ocho ítems del *IADL* presentaron elevadas saturaciones (entre .67 y .90), con comunalidades adecuadas (entre .45 y .81), con una varianza asociada del 70,64%. Un análisis factorial confirmatorio reafirmó el supuesto estructural propuesto por el análisis de componentes principales, con la finalidad de ajustar el modelo a un sólo factor ($RMSEA=.080$; $TLI=.99$; $CFI=.99$; pesos factoriales entre .84 y .96; $p<.001$). El análisis de la fidelidad (consistencia interna) ha revelado un valor bastante adecuado ($\alpha=.94$). Las correlaciones entre el *IADL* y las restantes medidas utilizadas fueron superiores a .40 ($.49 < r > .73$).

En un estudio sobre la fidelidad de la *IADL* para la lengua portuguesa de Brasil, Santos y Júnior (2008) valoraron una muestra de conveniencia de 16 mujeres con edades entre 60 y 89 años ($M=67$; $DE=6,93$). También se realizaron tests de valoración de desempeño físico (en particular, miembros superiores e inferiores). La valoración se realizó en medidas repetidas, en un intervalo de siete días, por el mismo valorador (con la intención de estudiar la reproductibilidad) y por un valorador diferente (con la intención de estudiar la objetividad). Las correlaciones entre clases observadas permitieron concluir niveles de reproductibilidad y de objetividad sustanciales ($R_{icc}=.89$ y $R_{icc}=.80$). En lo que se refiere a la asociación entre la *IADL* y las medidas de desempeño físico, únicamente se mostró significativa la fuerza de los miembros superiores ($\rho=.57$; $p=.034$).

Por último, una valoración de las calidades psicométricas de la *IADL* para lengua portuguesa de Portugal, también sugiere su adecuación. Araújo, Ribeiro, Oliveira, Martins y Pinto (2008) estudiaron una muestra de 225 sujetos con edades entre los 65 y los 96 años ($M=77,7$). Utilizaron dos sistemas de codificación: el dicotómico clásico y un alternativo (escala puntuada de incapaz a independiente). El análisis de componentes principales demostró su estructura unidimensional en ambos sistemas de codificación

(varianza asociada del 61,3% y 71,3%, respectivamente). El análisis de la fidelidad (consistencia interna) reveló elevada adecuación en ambos sistemas de codificación ($\alpha=.90$ y $\alpha=.94$, respectivamente). Estos resultados son indicadores de la mayor conveniencia de la escala de versión alternativa (escala puntuada).

Funcionamiento ejecutivo

Batería de Evaluación Frontal

La Batería de Evaluación Frontal -*FAB*- (*Frontal Assessment Battery*; Dubois, Slachevsky, Litvan y Pillon, 2000) se elaboró con el objetivo de valorar las funciones del lóbulo frontal. Se trata de una medida de valoración comportamental y cognitiva del tipo *bed side* (de fácil aplicación incluso para sujetos encamados). Su estructura está constituida por seis aspectos: Similaridades (conceptualización), Fluidez Lexical (flexibilidad mental), Series Motoras (programación), Instrucciones Conflictivas (resistencia a la interferencia), *Go-No-Go* (control inhibitorio) y Comportamiento de Prehensión (autonomía ambiental). Las respuestas se bareman de acuerdo con un criterio ordinal creciente con relación al constructo valorado (de 0, ítem completamente equivocado, a 3, ítem completamente correcto), conforme normas de codificación definidas en el manual (Dubois et al, 2000). El resultado final resulta de la suma de las seis dimensiones y cuanto mayor sea el *score* mejor será el funcionamiento frontal.

En lo que se refiere a las calidades métricas, la *FAB* presenta buenos indicadores de validez concurrente (correlaciones de moderadas a elevadas con la *Mattis DRS* [Mattis, 1998] y con el número de categorías conseguidas y número de errores perseverativos en el *Winsconsin Card Sorting Test* [Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtis, 1993]) y discriminante (entre población clínica y sujetos de control diferenció el 89,1% de los casos [*Wilk's* $\lambda=.43$; $F_{(1,135)}=176,3$; $p<.001$]). También presentó valores

adecuados de fidelidad. Los autores señalan un buen acuerdo interjueces en una muestra de 17 pacientes ($k=.87$; $p<.001$) y un adecuado índice de consistencia interna ($\alpha=.78$) en un grupo de 121 pacientes.

No hemos tenido acceso a ningún estudio de adaptación y validación para la población portuguesa. No obstante, efectuamos una traducción a partir de la batería original, revisada por tres jurados, simultáneamente especialistas en el constructo y en la lengua original (inglés). En el ítem correspondiente a la fluidez lexical, optamos por la letra A por ser una de las iniciales más frecuentes en la lengua portuguesa, del mismo modo que las letras P y S (Dicionário da Língua Portuguesa da Academia de Ciências, 2003). La elección de la letra A se debe al hecho de que hayamos mantenido la letra P en la prueba de Generación Semántico –Fonética (letra P), como más adelante se describe.

Color Trail Test (CTT - CTT1 y CTT2)

El *CTT* es una modificación del *Trail Making Test* (Reitan y Wolfson, 1993) desarrollado por D'Elia, Satz, Uchiyama y White (1996). Habitualmente, se considera como un test de atención y orientación. A petición del Segundo Comité de Consulta de la OMS para el estudio del HIV, el *CTT* se construyó con la intención de elaborar un test que, manteniendo la sensibilidad y la especificidad del *Trail Making Test*, pudiese estar menos saturado de factores culturales. En efecto, la sustitución de las letras, del *Trail Making Test*, por los colores, en el *Color Trail Test* hace que este último sea más ameno y se pueda generalizar más a contextos transculturales o, incluso, a personas analfabetas.

El test está constituido por dos tareas. En el *CTT1*, los sujetos se sirven de un lápiz nº 2 para realizar la tarea. En primer lugar realizan un ejercicio en el que intentan

unir ordenada y rápidamente (de 1 a 8) pequeños círculos, de color amarillo, numerados con números de 1 a 8. Una vez comprobado que los sujetos han entendido la tarea, se procede a realizar la tarea propiamente dicha. El sujeto tendrá que unir ordenadamente 25 círculos amarillos, lo más rápido que sea capaz. La tarea se codifica teniendo en cuenta el *tiempo en segundos* que el sujeto tarda en realizar la tarea (máximo de 240 segundos, aunque el examinador pueda permitir que el sujeto exceda el tiempo para terminar la tarea), los fallos que el sujeto comete con respecto a la secuencia numérica cuando une los círculos (por ejemplo, pasar del 9 al 11), los *casi fallos* (cuando el sujeto inicia una unión incorrecta desde el punto de vista de la secuencia numérica, pero él mismo se da cuenta y se corrige) y las *indicaciones* del examinador (cuando el sujeto tarda más de 10 segundos entre dos círculos, el examinador le indica la solución). En el *CTT2* el sujeto también realiza un ejercicio previo donde, en esta ocasión, tiene que unir secuencialmente círculos numerados de 1 a 8, alternando entre el color amarillo y el color rosa (en esta prueba existen círculos de color amarillo y círculos de color rosa en igual número). Después de que los sujetos hayan comprendido el ejercicio, se realiza la tarea propiamente dicha. En esta tarea existe el doble de los círculos que existían en el *CTT1* (25 círculos numerados de 1 a 25, de color amarillo, y 25 círculos numerados de 1 a 25, de color rosa). La tarea consiste en unir secuencialmente, con un lápiz, 25 círculos, alternando los colores, de la forma más rápida que consiga el sujeto. La tarea se codifica teniendo en cuenta el *tiempo en segundos* que tarda el sujeto en realizar la tarea (máximo de 240 segundos, aunque el examinador pueda permitir que el sujeto exceda el tiempo para terminar la tarea), los *fallos de color*, que representan el número de veces que el sujeto une círculos de color inadecuado a la secuencia (por ejemplo, el sujeto une 2 círculos de color rosa o de color amarillo), los *fallos de número*, que representan el número fallos en mantener la secuencia de la numeración (por ejemplo, el sujeto une 2

números no contiguos - 9 y 11), los *casi fallos* (cuando el sujeto inicia una unión incorrecta desde el punto de vista de la secuencia numérica, o en la alternancia de los colores, pero él mismo se da cuenta y se corrige) y las *indicaciones* del examinador (cuando el sujeto tarda más de 10 segundos entre dos círculos, el examinador le indica la solución).

En lo que se refiere a sus propiedades psicométricas, según sus autores, el *CTT* es muy semejante al *Trail Making Test*. La fidelidad presenta valores adecuados de estabilidad temporal. En efecto, en un grupo de 27 sujetos voluntarios sanos, de ambos sexos, tanto el *CTT1* ($r_{tt}=.644$; $p<.001$) como el *CTT2* ($r_{tt}=.787$; $p<.001$) presentaron valores adecuados de estabilidad temporal, poniendo de relieve, en ambos, un 100% de acuerdo de la interpretación clínica. En relación con los índices parciales o cualitativos, los tests *t* efectuados entre la primera y la segunda administración no se revelaron significativos, asegurando, de esta forma, una adecuada estabilidad temporal, donde el porcentaje de acuerdo de la interpretación clínica varió del 77%, para el *CTT1 casi fallos*, al 96%, para el *CTT2 indicaciones*. En lo que se refiere a la validez, los autores presentan resultados adecuados para la validez convergente y para la validez estructural. En el primer caso, con una muestra de 30 sujetos voluntarios sanos (el 50% género masculino, con una media de edades de 27,4 años; $DE=5,9$) encontraron asociaciones estadísticamente significativas positivas y moderadas entre el *CTT1* y el *TMT-A* ($r=.41$; $p<.05$) y entre el *CTT2* y el *TMT-B* ($r=.49$; $p<.001$). En el segundo caso, en dos muestras de sujetos sanos ($n=196$; no geriátricos y geriátricos), utilizaron una batería para la valoración del funcionamiento del lóbulo frontal con los siguientes tests: *TMT-A* y *B*, *CTT1* y *2*, *Color Figure Maze (CFM)* 1, 2 y 3 (D'Elia, Satz y Uchiyama, 1989), *Stroop Palabra*, *Stroop Color/Palabra* e índice de interferencia *Stroop* (Trenerry, Crosson, DeDoe y Leber, 1988). El análisis de los componentes principales

permitieron extraer dos factores interpretables: secuenciación y atención dividida, y atención a material aprendido y habilidad para inhibición de respuestas salientes. El *CTTI* y el 2 presentaron saturaciones elevadas en el primer factor, al que se juntaron el *TMT- A* y *B* y el CFM 1, 2 y 3. La comparación de 63 sujetos con traumatismo craneoencefálico con un grupo de control, permitió soportar una adecuada validez contra criterio. Finalmente, se señaló una elevada sensibilidad tanto en alteraciones neurológicas sutiles como al VIH.

No tuvimos acceso a ningún estudio psicométrico o normativo en la población portuguesa.

Stroop Neuropsychological Screening Test

El *Stroop Neuropsychological Screening Test* (Trenerry, Crosson, DeDoe y Leber, 1988) es el sucedáneo de la tarea stroop que comenzó a investigarse en la década de 1930 por Stroop (1935) en un trabajo pionero sobre el efecto de interferencia o inhibición en el que se realizaron tres experiencias sobre el efecto del color en la lectura de nombres, sobre la interferencia de estímulos verbales en la seriación de colores y, también, el efecto del aprendizaje en ambas situaciones. En la primera investigación, con 70 sujetos, Stroop elaboró una tarea que consistía en la presentación de palabras (nombres de colores) en la que éstas se imprimían en cinco colores diferentes: rojo, azul, verde, marrón y violeta (inicialmente estos dos colores eran el amarillo y el negro, pero se sustituyeron porque era difícil imprimir en amarillo y el negro no permitiría la comparación posterior de la prueba de seriación de colores impresa en negro sobre hoja blanca). Los colores se dispusieron de forma que se evitase distorsión por regularidad de colocación. Cada color aparecía dos veces en cada columna y en cada línea (sin aparecer juntas, tanto en la columna como en la línea). Ninguna palabra se había

imprimido en el color que designaba pero aparecía igual número de veces que otros colores (por ejemplo, la palabra rojo se había imprimido en azul, verde, marrón y violeta). Las palabras se habían imprimido en una hoja A4 en minúsculas, dispuestas en columnas. Esta composición también se duplicó en tinta negra y ambas formas sufrieron una recomposición (disposición inversa de las palabras para constituir una “forma 2”). Estos tests recibieron la designación “Lectura de nombres de colores donde la palabra está impresa con un color diferente del nombre” (originalmente, *RCNd* – “*Reading color names where the color names of the print and the word are different*) y “lectura de nombres de colores impresos en negro (originalmente, *RCNb* – *Reading color names printed in black*). De los 70 sujetos, la mitad realizó la prueba de acuerdo con el siguiente orden: *RCNb* – forma 1, *RCNd* – forma 2, *RCNd* – forma 1 y *RCNb* – forma 2. La otra mitad realizó la prueba con el orden inverso. En esta tarea, Stroop no constató diferencias significativas para la velocidad de lectura de las palabras cuando estaban impresas en colores o en negro. En una segunda experiencia con 100 estudiantes universitarios, Stroop utilizó el denominado *RCNd*, con los colores impresos en el mismo orden pero situados en cuadrados de palabras. Esta vez, la instrucción también era diferente. Le pidió a los estudiantes que indicasen el color en el que estaban impresas las palabras y no que leyesen las palabras que, como se sabe, eran nombres de colores (por ejemplo, cuando la palabra rojo estaba impresa en tinta verde, los sujetos tenían que decir “verde”). Esta tarea recibió la designación “Test de mención de colores o palabras en las que el color impreso y la palabra son diferentes” (originalmente, *NCWd* – *Naming color or word test where the color of the print and the word are different*, por contraposición al *NC*- *Naming Color*). Los resultados a los que llegó le permitieron observar que los sujetos leían mucho más rápido las palabras en los cuadrados de letras escritas en color (con ventaja del sexo femenino) de lo que

mencionaban los colores en los que escritas estaban las palabras. En una tercera experiencia, Stroop, modificando únicamente la estructura en cuadrados de palabras a una forma de esvástica, valora el efecto de la práctica en 32 estudiantes universitarios (17 hombres y 15 mujeres). Durante catorce días (con intervalo de dos días entre el 3° y el 4° y el 8° y el 9° días debido al fin de semana) los sujetos realizaron las tareas de acuerdo con el siguiente plan: 1° *RCNb*, 2° *RCNd*, 3° *NC*, 4° *NCWd*, 5° *NCWd*, 6° *NCWd*, 7° *NCWd*, 8° *NCWd*, 9° *NCWd*, 10° *NCWd*, 11° *NCWb*, 12° *NC*, 13° *RCNd* y 14° *RCNd*. En este plan, el 1° día el *RCNb* se utilizó para familiarizar a los sujetos con el procedimiento experimental e incrementar la fiabilidad del 2° día de pruebas. Para obtener una medida de interferencia por la práctica del *NC* y del *NCWd*, Stroop administró el *RCNd* el 2° y 13° día. La administración del *RCNd* el 14° día sirvió para determinar una medida del efecto de la práctica diaria sobre la interferencia recién desarrollada. Tras ocho días de repetición del *NCWd*, Stroop constató que los sujetos reducían sustancialmente el tiempo para completar la tarea (nuevamente con ventaja del sexo femenino). En 1966, tras la revisión de la literatura, Jensen y Rohwer (citados por Trenergy et al, 1988) sugirieron que: a) el procedimiento Stroop es fiable b) de la tarea palabra al color y a la palabra color, se incrementa el tiempo de resolución; y c) el efecto Stroop se mantiene más allá de la práctica y aprendizaje.

Con el transcurso de la investigación sobre este efecto de interferencia de la mención del color en estímulos verbales, surgió la idea de que esta tarea podría valorar una función cognitiva superior que permite reaccionar a los sujetos ante modos verbales conflictivos (Lezak et al., 2004).

La realización de la prueba se lleva a cabo de acuerdo con las instrucciones del manual, teniendo cada parte (*Palabra* o *Color-Palabra*), 120 segundos de duración. Son posibles dos *scores*: el *score Color* y el *score Color-Palabra*. No obstante, el *score* más

importante en la interpretación es el segundo. Para calcular estos scores se procede de la siguiente forma: a) *score color* (número de respuestas correctas o la diferencia entre el número de ítems completados y las respuestas incorrectas, en la tarea Color); y b) *score Color-Palabra* (número de respuestas correctas o la diferencia entre el número de ítems completados y las respuestas incorrectas, en la tarea *Color-Palabra*).

Desde el punto de vista de los datos normativos para la población portuguesa, tuvimos acceso a una tesis doctoral sobre la influencia de la reserva cognitiva en las funciones ejecutivas, comparando sujetos sanos con sujetos diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (Fernandes, 2009). Este estudio contó con una muestra de 290 sujetos sanos (131 hombres y 159 mujeres) entre 25 y 80 años (*Media*=49,96; *DE*=17,05). Posteriormente, noventa sujetos de esta muestra (con edad superior a 60 años) se compararon con una muestra de treinta y un sujetos diagnosticados con demencia de Alzheimer. La autora concluyó que la tarea *Stroop* se debe tener en cuenta en un protocolo de valoración del funcionamiento ejecutivo.

WCST (Wisconsin Card Sorting Test)

El *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)* (Heaton, Chelune, Talley, Kay y Curtis, 1993) fue desarrollado a finales de la década de 1940 por Grant y Berg (1948). El objetivo era el de valorar el razonamiento abstracto y la aptitud para modificar estrategias cognitivas mediante cambios de contingencia del medio ambiente. No obstante, debido a su sensibilidad ante las consecuencias de las lesiones del lóbulo frontal, a menudo, el *WCST* se utiliza como medida del funcionamiento frontal o prefrontal (Heaton et al, 1993).

El *WCST* está constituido por 128 cartas de respuesta (recogidas en dos barajas iguales) y 4 cartas clave, que varían de color (rojo, verde, amarillo y azul), en las formas

(cruces, triángulos, círculos y estrellas) y en la cantidad de elementos (de uno a cuatro). La tarea consiste en emparejar las cartas de las citadas barajas con las 4 cartas clave (dispuestas de izquierda a derecha: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules). No obstante, en la instrucción (ver Heaton et al., 1993) no se dice nada con respecto a la forma o criterios de emparejamiento de las cartas de las dos barajas con las cartas clave. Así, el examinado va colocando las cartas como piensa que las debe colocar y el examinador sólo le puede decir “*está correcto*” o “*está equivocado*”. Sin que el examinado lo sepa de antemano, el examinador sigue dos series de criterios con la siguiente secuencia: emparejamiento por color, emparejamiento por la forma y emparejamiento por el número. Sin que el examinado lo sepa, cada criterio se cambia al final de 10 aciertos consecutivos al criterio pretendido por el examinador. Al no existir tiempo límite, el test termina cuando el examinado completa las dos series de criterios (color/forma/número y color/forma/número) o cuando se acaban las 128 cartas de las dos barajas.

La codificación de las respuestas se efectúa por un conjunto de criterios recogido en el manual (Heaton et al, 1993) produciendo los siguientes resultados: *número de ensayos, número de respuestas correctas, número total de errores, porcentaje de errores, número de respuestas perseverativas, porcentaje de respuestas perseverativas, número de errores perseverativos, porcentaje de errores perseverativos, números de errores no perseverativos, porcentaje de errores no perseverativos, número de respuestas de nivel conceptual, porcentaje de respuestas de nivel conceptual, número de categorías finalizadas, número de ensayos hasta concluir la primera categoría, número de fracasos para mantener la categoría y, finalmente, un índice denominado aprender a aprender.*

Las calidades psicométricas descritas en el manual son bastante adecuadas.

Desde el punto de vista de la fidelidad, se describen valores muy elevados para los índices intra ($.89 < r > 1$) e interjueces ($.83 < r > 1$) para la generalidad de las categorías (con excepción del índice *aprender a aprender*, que presenta un valor más modesto: $r = .658$). También se presentaron coeficientes de generabilidad adecuados (.32 - .72).

En lo que se refiere a la validez, el análisis discriminante permitió poner de relieve el *WCST* como medida del funcionamiento ejecutivo en poblaciones con alteración neurológica, ensayada en muestras clínicas y de control. En lo que respecta a la validez estructural, Greve, Brooks, Crouch, Williams y Rice (1997), a partir del estudio de dos muestras (estudiantes universitarios, $n = 135$; y población clínica; $n = 139$), recurriendo al análisis de componentes principales, sugirieron la existencia de dos factores ortogonales (el 70% y el 21% de la varianza asociada, respectivamente), donde el primero se interpretó como el reflejo de las funciones ejecutivas indiferenciadas y el segundo como la medición de las habilidades cognitivas asociadas a la atención. Más tarde, al estudiar la estructura latente de la prueba en una muestra clínica neuropsicológica de 473 sujetos, Greve, Ingram y Bianchini (1998) propusieron una nueva estructura, a la que añadieron un tercer factor que justificaba el 94,3% de la varianza asociada (respectivamente, el 60%, 19,3% y 15%). Esta estructura replicaba dos de los factores estudiados anteriormente, concretamente formación de conceptos/perseveración y fracaso en el mantenimiento de la categoría y añadió un tercero, compuesto esencialmente por los errores no perseverativos, factor éste que, recientemente, Steinmetz y Houssemand (2011) sugirieron que se encontraba parcialmente dependiente de las funciones inhibitorias, al poderse predecirse mejor por tareas *Go-No Go* y paradigma *stop-signal*. No obstante, Greve y colaboradores (1998), en el proceso de validación del constructo, en la muestra clínica ya mencionada, tras el análisis de componentes principales a las variables del *WCST* y otras medidas

neuropsicológicas (concretamente *WAIS-R* [Weschler, 1981], *TMT A y B* y *WMS-R* [Weschler, 1987]), constataron que en los ítems del *WCST*, sus saturaciones son independientes de las otras medidas neuropsicológicas, pareciendo, así, que esta prueba contribuye exclusivamente a la valoración neuropsicológica, quedando por aclarar los procesos cognitivos asociados al desempeño en el *WCST*. En el mismo sentido parece orientarse un estudio de validación de una batería para valoración de las funciones ejecutivas que contenía diez medidas de valoración neuropsicológica (incluyendo el *WCST*) donde, a partir del análisis de componentes principales, Sargento, Perea, Ladera, y Lourenço (2006) encontraron una estructura bidimensional, que explicaba el 64,72% de la varianza, donde el primer factor estaba compuesto exclusivamente por los ítems del *WCST* (el 50,18% de la varianza asociada) y el segundo por las restantes medidas (el 14,54% de la varianza asociada). Por otro lado Goldman y colaboradores (1996), también con el objetivo de estudiar la estructura latente, valoraron grupos de sujetos sanos y de pacientes con problemas neurológicos. Recurriendo a muestras estandarizadas del *WCST*, realizaron un análisis de componentes principales cuyos resultados permitieron sugerir que, en sujetos sanos, la prueba se describe mejor como unidimensional, al mismo tiempo que, en pacientes con déficits neurológicos (locales o difusos), el desempeño se explica principalmente con base en dos factores: resolución de problemas/perseveración y fracaso en mantener la categoría. Sugirieron aunque la inclusión de errores no perseverativos en este segundo factor era más obvia en pacientes con lesión focal. Más tarde, Greve, Stickle, Love, Bianchini y Stanford (2005) realizaron el primer análisis confirmatorio a gran escala del *WCST*, en una muestra de 1221 sujetos (población clínica neurológica y psiquiátrica y población sana). La estructura tridimensional se confirmó. No obstante, sólo el primer factor (que refleja el funcionamiento ejecutivo en general) parece mantenerse estable. Los otros dos factores,

reflejando aptitudes cognitivas, encuentran menos estabilidad, con excepción de los casos en que los sujetos completan las 128 cartas. Tal dato, según los autores, parece reflejar dos reglas de discontinuidad en el proceso valorativo (seis criterios o 128 cartas) lo que, en parte, puede justificar las diferencias encontradas en la literatura sobre la estructura factorial, pues, siendo así, es como si se tratase de dos tests. Incluso así, el *WCST* presenta datos psicométricos de elevada robustez.

Generación Semántico-Fonética (nombres de Animales y letra P)

Las llamadas pruebas de fluidez verbal, clásicamente, son pruebas de rendimiento verbal (denominación, por evocación), como efecto de una instrucción específica, en función de un determinado período de tiempo (habitualmente 60 segundos). Dos de las formas más frecuentes son la fluidez fonética (la más común es la generación de palabras comenzadas por las letras F, A y S, con una duración de 60 segundos para cada letra) y la fluidez semántica o categorial (la más común es la generación de nombres de animales en 60 segundos). La tarea *FAS* deriva del *COWA* (*Controlled Oral Word Association Test*, anteriormente denominado *Verbal Associative Fluency*; Benton, 1969; Benton y Hamsher's, 1989) y ha sido más utilizada que otra combinación de letras (como, por ejemplo, CFL) por mostrar menor dificultad, como certifica el metanálisis de Barry, Bates y Labouvie (2008). Las normas presentadas por Benton, Hamer y Sivan (1976) fueron actualizadas por Ruff, Ligth, Parker y Levin (1999).

En lo que se refiere a la fluidez categorial o semántica (generación de palabras correspondientes a una categoría semántica específica, como animales, frutas, vegetales, ciudades, etc.) donde la más usual es la de Animales, Ardila, Ostrosky-Solis y Öberg (2006) consideran que esta prueba constituye un notable ejemplo de test que cumple los

criterios fundamentales para incluirlo en una batería de evaluación neuropsicológica, concretamente: criterio normativo (existencia de datos normativos amplios y consistentes), criterio clínico (valoración de los efectos de las lesiones cerebrales en diferentes características en el test), criterio experimental (saber cómo se activa el cerebro durante el desempeño de la tarea) y criterio psicométrico (saber cómo se correlaciona este test con otros tests cognitivos). En lo que se refiere a la categoría Animales, los autores sugieren que es la que se utiliza más frecuentemente debido al hecho de que se trata de un campo semántico suficientemente claro a través de diferentes lenguajes y culturas, su desempeño es fácil (requiriendo un desempeño óptimo en el caso de que exista un cambio flexible entre subcategorías), rápido y de fácil administración, siendo, por ello, bastante frecuente su inserción en múltiples baterías neuropsicológicas.

En lo que se refiere a las diferencias entre géneros, en el campo de la fluidez verbal, los estudios no son inequívocos. Si, por ejemplo, Weiss y colaboradores (2003) argumentaban la no evidencia de diferencias entre géneros para patrones de activación cerebral en tareas de desempeño de fluidez general, años más tarde, Weiss, Ragland, Brensinger, Bilker, Deisenhammer y Delazer (2006) sugieren que la diferencia entre géneros se sitúa a nivel de la capacidad de cambio entre categorías y del total de palabras evocadas, con desempeño superior en las mujeres, en particular en la fluidez fonética. La concepción correspondiente a diferencias en función de la variable género ha contado con datos que la apoyan (ejem. Burton, Henninger y Hafetz; 2005; Lourenço, Sargento, Perea y Ladera, 2006) y que la rechazan (ej. Barry, Bates y Labouvie; 2008; Machado et al, 2009).

En lo que se refiere a la variable edad, a pesar de que el metanálisis efectuado por Barry et al (2008) sugiriese la no evidencia de declive (con excepción de la

interacción con la variable escolaridad), Brickman y colaboradores (2005) señalan el declive de la fluidez verbal con la edad, observando una tasa de declive superior para la fluidez semántica, apuntando así a la existencia de substratos neurobiológicos distintos para la fluidez fonética y para la fluidez semántica. Por lo demás, la concepción de diferentes substratos neurobiológicos distintos para cada una de las tareas ya estaba presente desde la hipótesis de Moscovitch (1994): los pacientes con lesiones a nivel del lóbulo frontal presentan déficit de desempeño en tareas de fluidez verbal fonética, pero no a nivel de la fluidez verbal semántica.

Baldo y Shimamura (1998), al investigar esta posibilidad, constataron que los déficits de rendimiento observados en los pacientes frontales se situaban tanto en la fluidez fonética como en la fluidez semántica, por el hecho de que estos pacientes revelaban gran dificultad en el desarrollo de estrategias de recuperación de información. No obstante, un metanálisis referente al desempeño en pruebas de fluidez verbal, en pacientes con lesiones frontales (corticales), realizada por Henry y Crawford (2004), sustenta que, a pesar de que las lesiones frontales se encuentren ampliamente asociadas tanto al desempeño fonético como al desempeño semántico, los pacientes con estas lesiones se encontraban más asociados a déficits de rendimiento fonético y los pacientes con lesiones temporales estaban más vinculados a déficits semánticos. Estos datos fueron corroborados por un estudio de mapa sintomático de lesiones por voxel (Baldo, Schwartz, Wilkins y Dronkers 2006). En la observación de 48 pacientes con lesiones (por ACV) en el hemisferio izquierdo, se constató un mapa consistente con la asociación de la fluidez semántica al lóbulo temporal y de la fluidez fonética al lóbulo frontal, aunque otras regiones, como los lóbulos parietales, parezcan estar implicadas en ambas tareas.

De acuerdo con Perea y Ladera (1994) utilizamos “dos formas diferentes de exploración: evocación de palabras que pertenecen a un mismo campo semántico (nombre de animales) y evocación de palabras cuya inicial fonémica sea la misma y con alto índice de frecuencia de uso...” (p. 156).

Tal como en castellano, elegimos, para la prueba de fluidez fonética, la letra *P* porque, como ya comentamos para el ítem *Fluidez Verbal* de la *FAB* (donde utilizamos la letra *A*), se trata de una de las iniciales con mayor frecuencia en la lengua portuguesa. El hecho de que utilizásemos una sola letra en vez de tres tiene dos justificaciones: acortar el protocolo de valoración y recurrir al principio de la economía, dado que Harrison, Buxton, Husain y Wise (2000) ya habían demostrado la elevadísima correlación entre el uso de una sola letra (*B*) o de las tres letras (*FAS*).

Las instrucciones fueron las siguientes: “*por favor, dígame los nombres de animales que recuerde hasta que le pida que pare*”, para la *Fluidez Semántica* (o *categorial*), y “*por favor, dígame palabras que comiencen por la letra P, sin que sean nombres propios o apellidos hasta que le pida que pare*”, para la *Fluidez Fonética*. De esta forma, como nos recuerdan Perea y Ladera (1994), la prueba consta de dos partes donde “la primera de ellas analiza la capacidad de evocación de palabras pertenecientes a un determinado campo semántico (nombre de animales), la segunda analiza la capacidad de evocar palabras pertenecientes a un determinado campo fonémico (palabras que empiecen con la letra *P*)” (p. 157). No se contabilizan las palabras repetidas y el resultado final es el número de palabras que consigue producir el sujeto en sesenta segundos, en cada una de las partes (*semántica* y *fonética*). Perea y Ladera (1994) valoraron el número de palabras cada quince segundos. En el estudio actual, tal como en el anterior (Sergento, Perea, Ladera y Lourenço 2006), sólo nos fue posible recoger la totalidad de palabras en sesenta segundos. En este estudio, en una muestra de

89 participantes, se encontró una correlación moderada, altamente significativa, entre la fluidez semántica y la fluidez fonética (spearman's $\rho=.42$; $p<.01$). Con relación a la asociación entre las medidas de fluidez fonética y de fluidez semántica y una medida de fluidez de acciones (verbos) se observaron correlaciones más robustas (spearman's $\rho=.61$ y spearman's $\rho=.62$; $p<.01$; respectivamente). A pesar de que existen estudios normativos para diversas poblaciones (ejem. Tombaugh, Kozac y Rees; 1999; Kosmidis, Vlahou, Panagiotaki y Kiosseoglu; 2004; Tallberg, Ivachova, Tinghag y Ostberg; 2008; respectivamente, para poblaciones canadiense, griega y sueca), no hemos tenido acceso a ningún estudio normativo para la población portuguesa.

Por sus características, las pruebas de fluidez verbal (fonética y semántica) son frecuente y adecuadamente consideradas en baterías para valoración de las funciones ejecutivas.

Fluidez de Acciones (Verbos)

Se trata de una tarea de rendimiento verbal donde el objetivo es el de generar rápidamente (en 60 segundos) el mayor número de verbos (es decir, de “cosas que una persona puede hacer, como por ejemplo, comer”). De acuerdo como Piatt, Fields, Paolo, Koller y Tröster (1999), la instrucción será la siguiente:

Me gustaría que me dijese todo lo que puede hacer una persona como, por ejemplo, comer. No quiero que use la misma palabra con terminaciones diferentes como, por ejemplo, comieron o comidos. Tampoco quiero que me diga frases, sino verbos. Deme, entonces, otro ejemplo de lo que puede hacer una persona... ¿de acuerdo? ¡Muy bien! Ahora, en un minuto, dígame todo lo que puede hacer una persona.

El resultado final, unidimensional, resulta de la cantidad de verbos que consigue decir el sujeto en un minuto. Se marcan las palabras repetidas, sin que se contabilice ni se integre ninguna otra categoría en la valoración de la prueba.

La hipótesis de que existen redes neuronales distintas que fundamentan la búsqueda de sustantivos y de verbos la formalizó Damásio y Tranel (1993), a partir de la descripción de individuos en los que se observaba una disociación entre el desempeño en la mención de objetos y de verbos (ej. Miceli, Silveri, Nocentini y Caramazza, 1988) y de las evidencias de que los pacientes con lesiones en el lóbulo temporal izquierdo presentaban déficit selectivo para mencionar los objetos y los pacientes con lesiones más amplias que implicaban el lóbulo frontal izquierdo mostraban mayores dificultades en la mención de acciones (Daniele, Giustolisi, Silveri, Colosimo y Gainotti, 1994). Perani, Schnur, Tettamanti, Gorno-Tempini, Cappa y Fazio (1999), recurriendo a PET para medir la actividad cerebral regional durante tareas que implicaban la lectura de sustantivos concretos y abstractos, así como de verbos, sugieren que el procesamiento léxico-semántico de las palabras se realiza mediante una extensa red y estructuras con predominio del hemisferio izquierdo. No obstante, como indican Piatt et al (1999), la mayoría de estos estudios utiliza la mención de verbos a través de una acción gráficamente representada (mención de acciones) excluyendo tareas de generación de verbos en la ausencia de estímulos (fluidez de acciones). Utilizando tareas de fluidez de acciones en vez de tareas de fluidez lexical o categorial, Piatt et al (1999) comprobaron que la fluidez de acciones diferenciaba pacientes con demencia parkinsoniana de pacientes parkinsonianos sin demencia y sujetos sanos. Sugirieron, así, que la fluidez de acciones sería sensible a la fisiopatología del córtex frontoestriado asociada a la demencia parkinsoniana y, como tal, constituiría un buen indicador para medir el funcionamiento ejecutivo. De esta forma, Piatt et al (1999) realizaron un estudio para

valorar la validez de constructo de la tarea de fluidez de acciones como medida del funcionamiento ejecutivo en sujetos ancianos sanos. Observaron asociaciones de modestas a moderadas entre la fluidez de acciones y diversas medidas putativas del funcionamiento ejecutivo, pero no con índices de memoria episódica o semántica.

Los resultados de Sargento, Perea, Ladera y Lourenço (2006), son consistentes con éstos constatándose entre las medidas de fluidez verbal utilizadas, más asociaciones entre la fluidez de acciones y medidas putativas de las FE (*WCST*, *FAB*, *Stroop* y *CTT2*), y más robustas que las medidas de fluidez fonética o fluidez semántica. Asimismo son consistentes los datos de medidas psicométricas y de normas referentes a la tarea de fluidez de acciones (Woods, Scott, Sires, Grant, Heaton y Tröster, 2005), en una muestra de 174 jóvenes sanos. Los autores señalan asociaciones significativas entre la fluidez de acciones y medidas de las FE, memoria de trabajo verbal, fluidez verbal y velocidad de procesamiento de información, pero no con medidas de aprendizaje o de habilidades constructivas, habiendo demostrado una adecuada estabilidad temporal. Además de este estudio normativo, Piatt, Fields, Paolo y Tröster (2004) también publicaron normas como consecuencia del análisis de los rendimientos de una muestra de ancianos sanos.

No hemos tenido acceso a ningún estudio y validación o normativa para la población portuguesa.

Span de Dígitos (al inverso)

Los tests de extensión de memoria a corto plazo (*span*) constituyen una de las herramientas más antiguas para la investigación de esta función. Estas medidas usan frecuentemente letras, palabras o dígitos. El número mágico de la memoria a corto plazo es 7 ± 2 ítems (Miller, 1956); es decir, a partir de una lista de números, letras o

palabras, como media, las personas recuerdan siete ítems (entre 5 y 9, en los extremos más frecuentes y normativos). Asimismo, Miller (1956) asumió que la memoria a corto plazo en los seres humanos tenía como extensión siete *chunks* (concepto que designa una unidad integrada de información; por ejemplo, las letras USAL constituirán cuatro *chunks* para la mayoría de las personas, mientras que, seguramente, sólo constituirán un *chunk* para los estudiantes o profesores de la Universidad de Salamanca). No obstante, a partir de un estudio donde se usaban palabras no relacionadas y palabras-frase (por ejemplo, “el perro de San Roque”), Simon (1974) constató que, en tarea de *span*, la media de siete *chunks* sólo persistía para las palabras relacionadas, habiendo encontrado una media de 22 *chunks* para palabras-frase, sugiriendo, así, que el número de *chunks* no es fijo y que la capacidad de memoria a corto plazo no se restringía a los siete. Siendo así, la memoria a corto plazo tendría dos características fundamentales: capacidad limitada y fragilidad de almacenamiento (gran permeabilidad a la distractibilidad). Más tarde, Baddeley y Hitch (1974) sugirieron la existencia de un tipo de memoria a corto plazo con características distintas: la memoria de trabajo. Este tipo de memoria consiste en un sistema basado en tres componentes: Ejecutivo Central (semejante a un sistema atencional), un circuito (*loop*) articulatorio (de características fonológicas, basado en el habla) y un *sketch* visual-espacial (para codificación de información visual o espacial). El *loop* fonológico estaría constituido por un almacén fonológico de corto plazo (conteniendo rasgos de memoria auditiva frágiles) y un componente articulatorio de repetición (que podía revivir estos rasgos mnésicos) (Baddeley, Thomson y Buchanan, 1975). Con relación a la central ejecutiva, característica fundamental de la memoria de trabajo, Baddeley (1996) proponía especificar y estudiar los componentes de sus funciones en cuatro niveles: la capacidad para coordinar el desempeño en dos tareas distintas, la capacidad para cambiar

estrategias de búsqueda de información (flexibilidad), capacidad para atender selectivamente a un estímulo, inhibiendo los efectos disruptivos de otros, y la capacidad para mantener y manipular información en la memoria a largo plazo. De esta forma, el término memoria de trabajo se usa para denominar un tipo de función donde determinada información se debe mantener *on-line* ante la posibilidad de utilizarse en una determinada tarea, donde esa misma información sea relevante. Pues bien, esa información *on-line* se mantendrá durante un corto espacio de tiempo, en pequeñas cantidades, y tendrá que “protegerse” de los distractores. De esta forma, la memoria de trabajo se puede valorar de múltiples formas (recurriendo a la información auditiva, visual, verbal o no verbal). Una de las formas más comunes y sencillas es la medida de *span* dígitos en orden directo y en orden inverso. El *span* en orden directo se usa con más frecuencia para valorar procesos atencionales y de memoria a corto plazo y el *span* en orden inverso en los procesos correspondientes a la memoria de trabajo, en la medida en que recurre potencialmente a la central ejecutiva que gestiona los procesos atencivos y mnésicos, manteniendo *on-line* la información necesaria para la resolución de la tarea (atender al estímulo, memorizar información, mantenerla *on-line* y buscarla).

Se utilizó la prueba memoria de dígitos recogida en la WAIS-III (Weschler, 1997; versión portuguesa de Afonso et al, 2003). La prueba consiste en dos conjuntos de series de siete ensayos dobles, entre tres y nueve dígitos donde, en el primero, el sujeto tiene que repetir los dígitos en el orden en el que los ha oído y, en el segundo, tiene que repetirlos en el orden inverso al que los ha oído. Cada serie de dígitos tiene dos ensayos. Cada ensayo correcto vale un punto. La prueba termina cuando el sujeto falla los dos ensayos de una serie y el resultado final para cada conjunto (orden directo y orden inverso) resulta de la suma de las series que se han concluido con éxito.

Un análisis confirmatorio de segundo orden en una muestra de 2450 sujetos (muestra estándar de la *WAIS III*), Arnau (2000) encontró un modelo ajustado a cuatro factores: comprensión verbal, organización perceptiva, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo (la subescala memoria de dígitos estaba integrada en este último factor, simultáneamente a la secuencia de números y letras y de la aritmética). Por otro lado, un análisis factorial exploratorio (ejes principales con rotación oblicua, con las trece subescalas) de la *WAIS III* (Ryan y Paolo, 2001) en una muestra mixta de 151 pacientes clínicos (neurológicos, psiquiátricos y con abuso de sustancias) sugiere una estructura compuesta por cuatro factores donde los tres factores de la muestra de estandarización (Weschler, 1987) se mantienen idénticos (comprensión verbal, organización perceptiva y velocidad de procesamiento), exceptuando la subescala aritmética que no se encuadra en ninguno de los factores y quedando el cuarto factor – memoria de trabajo– restringido a las subescalas memoria de dígitos y secuencia de números y letras. De cualquier forma, la tarea de memoria de dígitos siempre está integrada en el factor memoria de trabajo, corroborando la descripción efectuada algunas líneas atrás.

Desde el punto de vista neuroanatómico, un estudio realizado a través de *PET* (tomografía por emisión de positrones) (Gerton et al, 2004) sugiere que las tareas de memoria de dígitos (orden directo e inverso) comparten un área funcional del sistema neuronal, por regla general, asociada a la memoria de trabajo, especialmente el córtex prefrontal dorsolateral derecho, el lóbulo parietal inferior bilateral y el córtex cingulado anterior (región asociada al esfuerzo atencional). En orden directo, cuando la tarea se vuelve más compleja, el grado de activación incrementa y en orden inverso ganan relevancia el córtex prefrontal dorsolateral bilateral, el lóbulo parietal inferior bilateral y el área de Broca.

La tarea memoria de dígitos (en orden directo e inverso), de esta forma, parece revelarse como una medida adecuada para la valoración de la memoria de trabajo.

Ajuste emocional

Ajuste emocional global: ***SCL-90-R (Lista de Síntomas de Hopkins-Revisada)***.

La *SCL-90-R* (Derogatis, 1994) resulta de la Checklist de Síntomas de Hopkins (*HSCL*; Derogatis, Lipman, Rickels, Uhlenbuth y Covi, 1974), habiéndose publicado la su primera forma en 1975 – *SCL-90-R*. La *HSCL* se elaboró con la finalidad de valorar cinco dimensiones clínicas. No obstante, algunos estudios de sus creadores (Derogatis, Lipman, Covi y Lipman, 1971, 1972) no corroboraron la posibilidad de cinco dimensiones y, así, se desarrolló la versión prototipo de la *SCL-90-R*, para la cual no se publicaron cualesquiera normas. La *SCL-90-R* surge, de esta forma, para valorar el nivel de severidad sintomatológica desde el punto de vista psicopatológico en pacientes psiquiátricos y no psiquiátricos, así como en sujetos sanos, reflejando, así, una medida del desajuste emocional.

Se trata de una medida multidimensional, de autoinforme, constituida por noventa ítems agrupados en nueve dimensiones: Somatización, Obsesiones-Compulsiones, Sensibilidad Interpersonal, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad Fóbica, Ideación Paranoide y Psicoticismo. Cada ítem (o síntoma) se barema de acuerdo con una escala puntuada (tipo Likert) en cuanto a frecuencia o gravedad (de 0 – nunca, a 4 – bastante). Además de las nueve dimensiones descritas, el *SCL-90-R* posee tres índices: el Índice Global de Síntomas (score combinado del número total de síntomas y su intensidad), el Total de Síntomas Positivos (traduce solamente el número de síntomas presentes) y el Índice de Síntomas (medida de intensidad ajustada al número de

síntomas presentes). Asimismo, existen, siete ítems adicionales que no están incluidos en ninguna de las nueve dimensiones, a pesar de su relevancia clínica. En cualquier caso, contribuyen al resultado final de la medida.

Existen dos formas de administración de la *SCL-90-R* (lápiz y papel y por ordenador), pero la instrucción es la misma. En la traducción para nuestro estudio utilizamos la siguiente instrucción: *A continuación encontrará una lista de problemas de los que las personas a veces se quejan. Por favor, lea cuidadosamente cada frase y señale el número que mejor describa cuánto le ha preocupado o le ha angustiado ese problema durante los últimos 7 días, incluyendo el de hoy. Elija sólo un número por cada problema y, si se equivoca, táchelo y señale el que mejor describe lo que siente* (adaptado de Derogatis, 1994).

La duración media de la prueba es, de acuerdo con el manual, de 12-15 minutos.

Desde el punto de vista de las calidades métricas, la *SCL-90-R* ha demostrado elevada robustez.

En lo que se refiere a la validez factorial, aunque en la construcción de la medida se haya producido la combinación de procedimientos clínicos, racionales, empíricos y analíticos para el desarrollo de las nueve dimensiones primarias y que Derogatis y Clearly (1977) hayan reclamado su verificación empírica, la cuestión no es inequívoca. En efecto, la validez estructural de la medida sugiere algunas reservas. Un conjunto de estudios con poblaciones psiquiátricas, clínicas no-psiquiátricas y sanas (Brophy, Norvell y Kiluk, 1988; Cyr, McKenna-Foley y Peacock, 1985; Rauter, Leonard y Swet; 1996; Schmitz, Hartkamp, Kiuse, Franke, Reister y Tress, 2000) sugirieron la unidimensionalidad de la escala, confirmada por análisis con recurso al modelo de Rasch (Olsen, Muertensen y Bech, 2004). No obstante, Derogatis y Cleary (1977) ya habían reconocido, por análisis de *procrustes*, que la verificación empírica de las

dimensiones tenía un buen ajuste en ocho de ellas y uno razonable en la novena dimensión. Asimismo, esta cuestión se ha constatado en algunos estudios (ej. De las Cuevas, Gonzalez De Rivera, Henry Benitez, Monterrey, Rodriguez-Pulido y Gracia Marco, 1991; Laloni, 2001) cuando sugieren una estructura con ocho dimensiones, pero donde la raíz propia de la primera dimensión era de 7 a 8 veces superiores a la segunda. A pesar de la discutible validez de su estructura, la *SCL-90-R* ha arrojado buenos indicadores de validez convergente, con las escalas adecuadas y similares del *MMPI-II* (Green, Handel y Arcsher, 2006) y con el *BDI* (Peveler y Fairburn, 1990), y de buena validez predictiva de comorbilidad psiquiátrica con el alcoholismo (Benjamim, Mossman, Graves y Sanders; 2006).

En lo que se refiere a la fidelidad, los datos son bastante consistentes. Derogatis (1994) señala adecuados índices de consistencia interna (entre $\alpha=.79$, para la Ideación Paranoide, y $\alpha=.90$, para la Depresión). En cuanto al método test/re-test, Derogatis y Savitz (1979) relatan valores elevados para una semana de intervalo ($.78 < r > .90$; más bajo para la Hostilidad y más alto para la Ansiedad Fóbica) y más modestos para un mes de intervalo ($.68 < r > .83$; más bajo para la Somatización y más alto para la Ideación Paranoide). Un estudio más reciente (Winjdaele et al., 2007) sugiere datos menos adecuados para la consistencia interna (entre $\alpha=.40$, para la Hostilidad, y $\alpha=.95$, para el Psicoticismo), pero igualmente robustos para el método test/re-test ($.78 < r > .90$; más bajo para la Hostilidad y más alto para la Ansiedad Fóbica).

La versión portuguesa utilizada (Baptista, 1993) revela valores adecuados tanto para la consistencia interna ($.77 < \alpha > .90$) como para la estabilidad temporal por el método test/re-test ($.78 < r > .90$). Soares, Moura, Carvalho y Baptista (2000) sugieren que los estudios realizados sobre la estructura factorial pusieron de relieve la concordancia

con la estructura dimensional derivada clínicamente (ver Derogatis y Savitz, 1977) y mostró invarianza en relación al género (ver Derogatis y Clearly, 1997).

Sintomatología de depresión: **BDI-II (Inventario de Depresión de Beck-II)**

El *BDI (Beck Depression Inventory)* constituye uno de los estándares de la valoración psicométrica de la severidad de la sintomatología depresiva. Así, el objetivo de su creación (Beck, Ward, Mendelson, Mock y Erbaugh, 1961) no fue el de diagnosticar clínicamente la depresión, sino el de valorar psicométricamente la severidad de sus síntomas. Partiendo del concepto de “cogniciones negativas” (Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979) y sobre todo del material verbal de los pacientes, la estructura del inventario pretende valorar la intensidad y la severidad de los síntomas fundamentados en conjuntos de afirmaciones que corresponden a ítems, los cuales traducen síntomas posibles de depresión. El inventario inicial era, tal como lo es actualmente, de autoinforme, constituido por 21 ítems sobre cómo se sentía el sujeto en la última semana que se bareman según una escala puntuada del tipo: 0 - *No me siento peor que cualquier otra persona*; 1 - *Me critico por mis debilidades*; 2 - *Me culpo por mis propios fallos*; y 3 - *Me acuso de todo lo malo que me sucede*. Algunos ítems, no obstante, tienen más opciones para un mismo valor, como por ejemplo: 0 - *No me siento insatisfecho conmigo mismo*; 1 - *Estoy desilusionado conmigo mismo*; 1 - *No me gusta*; 2 - *Estoy bastante insatisfecho conmigo*; y 3 - *Me odio*. De esta forma, cada ítem se barema de 0 a 3 y el resultado final es la suma de los baremos de los 21 ítems (0-63), teniendo en cuenta que los puntos de corte estándar son los siguientes: 0-9, ausencia o sintomatología depresiva mínima; 10-18, sintomatología depresiva ligera; 19-29, sintomatología depresiva moderada; y 30-63, sintomatología depresiva severa. Algunos

años más tarde, en 1978, el instrumento se revisó (*BDI-IA*; Beck, Rush, Shaw y Emery, 1979), eliminándose los ítems con la misma puntuación y los sujetos respondían de acuerdo con lo que sentían las dos últimas semanas en vez de durante la última semana, como lo hacían en la versión original. Finalmente, respondiendo a las características sintomatológicas y al tiempo de duración sugeridos por la Asociación Psiquiátrica Americana (dos semanas; APA, 1994), surgió una nueva versión del instrumento: *BDI-II* (Beck, Steer y Brown, 1996).

El *BDI-II* consiste, así, en un inventario con 21 ítems que valoran la intensidad de la depresión en pacientes y sujetos sanos. Cada ítem constituye una lista de 4 afirmaciones dispuestas en creciente severidad relativas a un determinado síntoma de depresión. Los ítems que se referían a síntomas correspondientes a pérdida de peso, cambios en la imagen de cuerpo y preocupaciones somáticas se sustituyeron por otros que relacionados con la agitación, sensación de inutilidad y dificultades de atención. Un ítem que valoraba el esfuerzo en el de trabajo se sustituyó por otro que valoraba la sensación de pérdida de energía. Los ítems que valoraban pérdida de sueño y pérdida de apetito también se revisaron para que valorasen cambios en esas funciones (aumento o disminución).

La edad de aplicación de esta versión se sitúa desde los 13 años y el tiempo de realización estimado es de 5 minutos. Manteniéndose el baremo de 0 a 3 puntos (amplitud del resultado de 0 a 63), se proponen nuevos puntos de corte: 0-13, ausencia o sintomatología mínima de depresión; 14-19, sintomatología depresiva ligera; 20-29, sintomatología depresiva moderada; y 29-63, sintomatología depresiva severa.

Desde el punto de vista de las calidades psicométricas, el BDI siempre se mostró adecuado en sus diferentes versiones.

En lo que se refiere a la validez de constructo, la validez convergente entre *BDI-IA* (Beck et al, 1979) y el *BDI-II* (Beck, Steer y Brown, 1996) fue demostrada en un estudio con pacientes psiquiátricos ambulatorios ($n=191$) (Beck, Steer, Ball y Ranieri, 1996). En efecto, tras la administración equilibrada de las dos versiones, intercalada con otra medida de valoración de desajuste emocional, como mínimo, se constató una correlación muy fuerte ($r=.93$, $p<.001$). En un estudio sobre la validez estructural del *BDI-II*, Steer, Ball, Ranieri y Beck (1999) llevaron a cabo un análisis de componentes principales en 210 pacientes adultos diagnosticados con alteraciones depresivas, de acuerdo con la DSM IV (APA, 1994). Se extrajeron dos factores interpretables: afectivo-somático y cognitivo. Esta solución bidimensional es consistente con la solución encontrada anteriormente por Beck, Steer y Brown (1996) y con otras en diferentes poblaciones y contextos clínicos ($n=133$; sudafricanos, tras intento de suicidio; Joe, Woolley, Brown, Ghahramanlou-Holloway y Beck, 2008; $n=391$; adolescentes brasileños; Paranhos, Argimon y Werlang, 2010). El análisis confirmatorio subsiguiente a los datos recogidos en los 210 pacientes adultos con alteración depresiva reveló un buen ajuste, reflejando una dimensión subyacente de segundo orden de depresión autodescrita, compuesta por dos factores de primer orden que representan síntomas cognitivos y síntomas no-cognitivos. Un estudio (Osman, Downs, Barrios, Kopper, Gutiérrez y Chiro, 1997), en una muestra no-clínica de 230 jóvenes adultos, habría propuesto un posible ajuste a un modelo tridimensional tras un análisis confirmatorio. No obstante, la perspectiva más corriente es la de considerar el modelo bidimensional ya citado.

En lo que se refiere a la fidelidad, los datos también sugieren elevada consistencia. En un estudio comparativo de las dos primeras versiones, en dos muestras de pacientes psiquiátricos ($n=598$ y $n=248$), Beck y Steer (1984) constataron adecuados

índices de consistencia interna ($\alpha=.88$ y $\alpha=.86$, respectivamente). Para la tercera versión, el *BDI-II*, en dos muestras (pacientes psiquiátricos y estudiantes universitarios), se describen coeficientes de consistencia interna más elevados ($\alpha=.92$ y $\alpha=.93$). Las correlaciones ítem-total se mostraron de moderadas a fuertes ($p<.05$, tras corrección de Bonferroni) y la estabilidad temporal, medida a través de la comparación de los resultados del *BDI-II* entre dos sesiones de psicoterapia con una semana de intervalo, mostró una correlación elevada ($r=.93$; $p<.001$), sin que se constatasen diferencias estadísticamente significativas [$t(25)=1,08$; n.s.] entre los resultados de la primera y de la segunda aplicación (Beck, Steer y Brown, 1996).

En lo que se refiere a la versión portuguesa, se encuentran publicados los resultados preliminares (Campos y Gonçalves, 2011). No obstante, como ya habían señalado Campos y Gonçalves (2004) los resultados manifiestan que la muestra de 479 estudiantes universitarios portugueses pertenecientes al estudio de validación del *BDI-II*, cuando es comparada con una muestra de estudiantes universitarios norteamericanos (Dozois, Dobson y Ahnberg, 1998) y con los resultados de la validación brasileira (Gorenstein, Andrade, Vieira Filho, Tung y Artes; 1999), presenta niveles significativamente más bajos de sintomatología, en términos medios ($p<.005$ y $p<.0001$, respectivamente). Como complemento a este dato, los autores sugieren la existencia de diferencias entre los géneros en diez ítems, donde el género femenino obtiene puntuaciones significativamente más elevadas, resultado consistente con la literatura sobre el *BDI* y sobre la prevalencia de la sintomatología depresiva (ejem. Page, 1999, para revisión).

Calidad de Vida

Cuestionario de Calidad de Vida – *SF-36*

El *SF-36* surgió en el ámbito del proyecto *IQOLA* (International Quality of Live Assessment), siendo desarrollado por Ware y Sherbourne (1992). Se trata de una versión breve de valoración de la percepción de la salud, con la intención de medir el estado de salud de poblaciones y sujetos con y sin enfermedad, permitiendo la comparación entre diversos estados de salud. Está constituido por 36 cuestiones integradas en ocho dimensiones de estado general de la salud física y mental: funcionamiento físico, limitaciones al desempeño físico, dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones al desempeño emocional y salud mental. Permite un resultado para cada una de estas dimensiones, así como resultados de conjunto tanto para la salud física como para la salud mental y también un índice de utilidad de salud (transición en salud). La primera dimensión – funcionamiento físico –, compuesta por 10 ítems, tiene como objetivo la medida de la capacidad para la ejecución de actividades físicas, desde las más sencillas a las más extenuantes. La segunda – limitaciones al desempeño físico –, con 4 ítems, tiene como objetivo valorar las limitaciones percibidas y autodescritas con relación a la calidad y a la cantidad de trabajo ejecutado. La tercera dimensión – dolor corporal –, con 2 ítems, tiene como objetivo valorar la forma en que ésta interfiere en las actividades diarias, así como su intensidad y molestia. La cuarta dimensión – percepción de salud general –, con 5 ítems, valora la percepción general de salud así como la resistencia a la enfermedad y apariencia sana percibidas. La quinta dimensión – vitalidad –, con 4 ítems, tiene como objetivo valorar la energía y el cansancio que influyen en el bienestar. La sexta dimensión – funcionamiento social –, con 2 ítems, pretende valorar el impacto de los problemas físicos y emocionales en la calidad y cantidad de actividades sociales. La séptima dimensión – limitaciones al desempeño emocional – con 3 ítems, valora las limitaciones percibidas y autodescritas con relación a la calidad y a la cantidad de

trabajo ejecutado. Finalmente, la octava dimensión – salud mental –, con 5 ítems, pretende valorar problemas de naturaleza emocional y/o comportamental, esencialmente de naturaleza depresiva y/o ansiosa. Estas ocho dimensiones se agrupan en dos grandes componentes: Salud Física y Salud Mental. El componente Salud Física engloba las dimensiones: funcionamiento físico, limitaciones al desempeño físico, dolor corporal y percepción de salud general. El componente Salud Mental engloba las dimensiones: vitalidad, funcionamiento social, limitaciones al desempeño emocional y salud mental.

La *SF-36* se puede autoaplicar a través del ordenador, por un entrevistador entrenado, ya sea personalmente o por teléfono. Desde el punto de vista de la edad, se puede administrar desde los 14 años hasta la tercera edad, a ambos sexos, y tiene un tiempo de aplicación aproximado de 5-10 minutos. Las respuestas deben corresponder a un período de 4 semanas anterior a su cumplimentación. Sus ítems se bareman a través de una escala puntuada (ordinal), variable para cada dimensión, que permite la suma total para cada dimensión.

Sus calidades métricas, ampliamente estudiadas, demuestran elevada robustez. Desde el punto de vista de la validez estructural, el análisis de componentes principales confirmó su bidimensionalidad (Salud Física y Salud Mental) con varianzas asociadas entre el 80-85% en diversas muestras en EEUU y en otros nueve países (Ware, Kosinski y Keller, 1994; Ware et al, 1998). Desde el punto de vista de la validez de criterio, Ware, Snow, Kosinski y Gandek (1993) presentan varios estudios con predicciones robustas a través de la aptitud física, la aptitud laboral y la utilización de cuidados de salud. En lo que se refiere a la fidelidad, dos métodos ensayados nos proporcionan evidencias de su robustez. La consistencia interna presenta valores elevados para la generalidad de las dimensiones ($\alpha > .80$), con excepción de la dimensión funcionamiento social ($\alpha = .76$). No obstante, no se puede olvidar que esta dimensión sólo posee 2 ítems,

lo que, en gran medida, justifica su menor robustez en cuanto a consistencia interna (Hill y Hill, 2000). La estabilidad temporal (test-retest) también presentó valores bastante robustos para la generalidad de las dimensiones ($.73 < r > .93$).

Existen traducciones y validaciones para más de 50 países (<http://www.musc.edu/dfm/RCMAR/SF36.htm>).

En Portugal, Ferreira llevó a cabo su validación (2000a, 2000b). A partir de la equivalencia semántica obtenida por la traducción, el autor efectuó una traducción inversa y obtuvo una versión de consenso interjueces especialistas en la lengua y en el ámbito de estudio. Desde el punto de vista de las calidades métricas, la versión portuguesa aparenta la misma robustez que la generalidad de las versiones e incluso que los estudios originales. En lo que respecta a la fidelidad se presentan datos para la consistencia interna ($.60 < \alpha > .87$; más baja para funcionamiento social) y de reproductibilidad a una semana ($.45 < r > .79$) bastante adecuados. Los datos de la validación de contenido también muestran indicadores bastante adecuados, en la medida en que ponen de relieve relaciones ítem-total de escala moderados a elevados ($r > .40$), tests de consistencia interna con tasas de éxito general entre el 90% y el 100% (con excepción de la dimensión funcionamiento social) y tests de discriminación con tasas de éxito general del 56% al 100%.

Están disponibles los valores normativos para la población portuguesa por género, edad, estado civil, nivel de escolaridad y tipo de ocupación (Ferreira y Santana, 2003).

6.5. Procedimiento

Tras la valoración y aprobación del proyecto de tesis por el Departamento Psicología Básica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de

la Facultad de Psicología de la Universidad de Salamanca, entramos en contacto con tres hospitales públicos (dos en la región de Lisboa, hospital de Santa Maria y hospital de Santa Marta, y uno en la región de la Beira Interior – hospital de Covilhã) y dos clínicas privadas (en la región de Lisboa, Clínica del Sueño y Clínica y Psicología en Campo Pequeno). El proyecto de tesis fue enviado a las comisiones de ética de las respectivas instituciones, acompañado de un *curriculum vitae* del investigador y de un ejemplar de consentimiento informado. Tras la autorización de las respectivas comisiones de ética, se contactó con las consultas de sueño, de otorrinolaringología y de neumonología.

Los sujetos diagnosticados de AOS fueron seleccionados por los médicos responsables de las citadas consultas, tras el resultado de la polisomnografía nocturna, suministrándose el IAH correspondiente. La muestra seleccionada fue de 68 pacientes diagnosticados de AOS, que participaron voluntariamente en el estudio después de conocer los objetivos del estudio y de haber leído y firmado el consentimiento informado. De esta muestra de pacientes, sólo 40 cumplían los criterios de inclusión.

Con relación al protocolo de valoración utilizado para la recogida de datos, éste fue objeto de una construcción previa basada en las pruebas que contenían tareas cuya métrica se adecuaba a los constructos a valorar, de acuerdo con lo señalado en el capítulo *Descripción de las Variables*.

La evaluación se llevó a cabo de forma individualizada y siguiendo el mismo orden para todos los participantes: informe biográfico e historial clínico, *Mini-Mental State Examination (MMSE)*, *Escala de Somnolencia de Epworth (ESE)*, Cuestionario del riesgo de apnea (*CRAS*), Índice de Actividades Básicas de la Vida Diaria de *Barthel*, Índice de *Lawton y Brody* –Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (*IADL*), *SF-36*, *BDI-II*, *SCL-90-R*, Batería de Evaluación Frontal (*FAB*), *Color Trail Test 1 y 2*, *Stroop*

Color y Color/Palabra, Wisconsin Card Sorting Test, Tareas de Generación Semántico-Fonética– nombre de animales y letra P y Fluidez de Acciones y *Span* de Dígitos (al inverso). Los instrumentos de valoración se aplicaron de acuerdo con las instrucciones de los respectivos manuales.

Para reclutar al grupo de sujetos sin diagnóstico de AOS, se invitó a participar sujetos sanos (sin diagnóstico clínico y polisomnográfico) con características socio-demográficas semejantes a las del grupo de sujetos diagnosticados de AOS. Este reclutamiento se realizó recurriendo a diferentes círculos sociales del investigador y compañeros de trabajo (Universidades, Empresas y Ayuntamientos). Una vez seleccionados, el procedimiento para la valoración de estos sujetos fue exactamente el mismo que para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS.

Después de recoger los datos, se introdujeron en el *SPSS-19 (Statistical Package for Social Sciences, version 19)* y se realizaron los análisis estadísticos.

6.6. Consideraciones éticas para la realización del presente estudio

En este estudio sólo se incluyeron pruebas de papel y lápiz frecuentemente utilizadas en la práctica clínica neuropsicológica, por lo que no existió ningún riesgo para los participantes.

Con el objetivo de asegurar la confidencialidad, los protocolos se numeraron para identificar a los sujetos y se guardaron en un archivo para este efecto en el gabinete clínico del investigador, sin ningún dato de identificación personal, con excepción de la edad y del sexo.

Todos los participantes leyeron y firmaron el consentimiento informado en el que: a) se describía el objetivo del estudio y los principales procedimientos a utilizar, b) se subrayaba que la participación en el estudio era absolutamente voluntaria y sin ningún

coste para el sujeto, c) que el sujeto se podía negar a participar o podía interrumpir su participación en cualquier momento sin tener que dar explicaciones para ello, d) se explicaba que no correría ningún riesgo físico y que no percibiría ninguna retribución económica por su participación, e) se reiteraba la confidencialidad de sus datos personales, y f) se facilitaría un informe de los resultados de la valoración a los sujetos que lo solicitasen.

6.7. Análisis estadísticos realizados

En primer lugar se realizó el test de *Shapiro-Wilk*, alternativa al test de *Kolmogorov-Smirnov*, para estudiar la distribución (normal o no) de todas las variables evaluadas en los 3 grupos estudiados (Grupo de comparación; AOS leve-moderada; AOS severa). Elegimos el test de *Shapiro-Wilk* porque proporciona una mejor potencia que el test de *Kolmogorov-Smirnov*, incluso después de la corrección de Lilliefors (Ghasemi y Zahedias, 2012; Razali y Wah, 2011; Steinskog, Tjøstheim y Kvamstø, 2007), y además de la dimensión de la muestra (Razali y Wah, 2011; Yap y Sim, 2011).

(a) Para comprobar las hipótesis relacionadas con el *objetivo general 1*, y de acuerdo con los resultados obtenidos previamente (distribución normal o no), realizamos un análisis de varianza (*ANOVA de un factor*) o el test de *Kruskal Wallis* (*ANOVA no paramétrica*) con la finalidad de evaluar las diferencias entre sujetos normales, sujetos diagnosticados de AOS de grado leve a moderado y sujetos diagnosticados de AOS de grado severo en los **rendimientos ejecutivos globales**, en la **memoria de trabajo**, en la **fluidez verbal**, en la **flexibilidad cognitiva**, en la **programación**, en la **sensibilidad a la interferencia**, en la **inhibición**, en el **razonamiento abstracto**, en la **capacidad atencional** y en la **velocidad de procesamiento**. Para comprobar las diferencias observadas a partir de la prueba *ANOVA*

de un factor se ha procedido a un análisis detallado con una prueba *post-hoc* (Tuckey HSD). Para particularizar las diferencias observadas a partir de la prueba *Kruskal Wallis* se ha procedido a *comparaciones apareadas* (Mann Whitney; corrección de Bonferroni).

(b) Para comprobar las hipótesis relacionadas con el *objetivo general 2*, y de acuerdo con los resultados obtenidos en el test de *Shapiro-Wilk*, (distribución normal o no), realizamos un análisis de varianza (*ANOVA de un factor*) o el test de *Kruskal Wallis* (*ANOVA no paramétrica*) con la finalidad de evaluar las diferencias entre sujetos normales, sujetos diagnosticados de AOS de grado leve a moderado y sujetos diagnosticados de AOS de grado severo en el **ajuste emocional** general y **depresión** y en la **calidad de vida** y sus ocho dimensiones (**funcionamiento físico, limitaciones al desempeño físico, dolor corporal, percepción de salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones al desempeño emocional y salud mental**). Para particularizar las diferencias observadas a partir de la prueba *ANOVA de un factor* se ha procedido a un análisis detallado con una prueba *post-hoc* (Tuckey HSD). Para particularizar las diferencias observadas a partir de la prueba *Kruskal Wallis* se ha procedido a *comparaciones apareadas* (Mann Whitney; corrección de Bonferroni).

(c) Para comprobar las hipótesis relacionadas con el *objetivo general 3*, se ha realizado un análisis del coeficiente de correlación bivariada (de *Pearson* o de *Spearman*, de acuerdo con la distribución de las variables), entre los **rendimientos ejecutivos globales**, la **memoria de trabajo**, la **fluidez verbal**, la **flexibilidad cognitiva**, la **programación**, la **sensibilidad a la interferencia**, la **inhibición**, el **razonamiento abstracto**, la **capacidad atencional** y la **velocidad de procesamiento** y el **ajuste emocional** (**depresión y ajuste emocional global**) y la **calidad de vida**, en sujetos diagnosticados de AOS de diferentes grados de severidad.

CAPÍTULO 7. RESULTADOS

CAPÍTULO 7 - Resultados

-
- 7.1. Análisis de normalidad de las variables en estudio**
 - 7.2. Funciones ejecutivas**
 - 7.3. Ajuste emocional**
 - 7.4. Calidad de vida**
 - 7.5. Funciones ejecutivas y ajuste emocional.**
 - 7.6. Funciones ejecutivas y calidad de vida**
-

7. RESULTADOS

7.1. Análisis de normalidad de las variables en el estudio

En las tablas 18 (componentes de las FE), 19 (ajuste emocional) y 20 (calidad de vida) se presentan los resultados obtenidos para la prueba *Shapiro-Wilk*.

Tabla 18. Tests a la normalidad (Variables relativas a las **Funciones Ejecutivas**)

Variable	Normales	AOS leve-moderada	AOS severa
	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)
FAB-Resultado Global	.852 (.006)	.876 (.015)	.952 (.984)
Dígitos al inverso	.887 (.023)	.756 (.000)	.877 (.016)
Fluidez verbal fonética	.938 (.220)	.957 (.489)	.893 (.030)
Fluidez verbal semántica	.967 (.684)	.973 (.820)	.969 (.739)
Fluidez de acciones	.962 (.584)	.980 (.928)	.949 (.351)
Porcentaje de respuestas perseverativas	.905 (.052)	.718 (.000)	.943 (.268)
Porcentaje de errores perseverativos	.925 (.123)	.984 (.978)	.979 (.918)
Número de categorías completadas en el WCST	.905 (.052)	.872 (.013)	.916 (.084)
Ítem programación de la FAB (series motoras)	.447 (.000)	.590 (.000)	.543 (.000)
Ítem control inhibitorio de la FAB	.654 (.000)	.759 (.000)	.515 (.000)
Respuestas casi fallo en el CTT1	.354 (.000)	.388 (.000)	.447 (.000)
Respuestas casi fallo en el CTT2	.351 (.000)	.657 (.000)	.312 (.000)
Ítem sensibilidad a la interferencia de la FAB	.510 (.000)	.762 (.000)	.685 (.000)
Índice de interferencia del CTT	.960 (.545)	.862 (.009)	.918 (.091)
Ítem semejanzas de la FAB	.809 (.001)	.786 (.001)	.868 (.011)
Número total de ensayos en el WCST	.537 (.000)	.440 (.000)	.430 (.000)
Porcentaje de respuestas correctas del WCST	.954 (.427)	.941 (.246)	.960 (.547)
Número de respuestas correctas en el Stroop Color/Palabra	.900 (.042)	.925 (.126)	.946 (.308)
Tiempo utilizado en segundos en el CTT2	.880 (.018)	.878 (.017)	.944 (.280)

Sh/W – Shapiro-Wilk; FAB –Batería de Evaluación Frontal; CTT – Color Trail Test; WCST Wisconsin Card Sorting Test

Tabla 19. Tests de normalidad (Variables relativas al **Ajuste Emocional**)

Variable	Normales	AOS leve-moderada	AOS severa
	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)
Puntuación obtenida en el BDI-II	.838 (.003)	.861 (.008)	.832 (.003)
Puntuación obtenida en el Índice Global de Síntomas del SCL90-R	.866 (.010)	.922 (.106)	.922 (.107)

Sh/W – Shapiro-Wilk; SCL90-R – Symptoms Checklist-90-Revised; BDI – II – Beck Depression Inventory – II

Tabla 20. Tests de normalidad (Variables relativas a la **Calidad de Vida**)

Variable	Normales	AOS leve-moderada	AOS severa
	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)	Sh/W (p sig)
Puntuación global del SF-36	.898 (.038)	.969 (.728)	.945 (.299)
Subescala funcionamiento físico del SF-36	.812 (.001)	.905 (.050)	.658 (.000)
Subescala limitaciones al desempeño físico del SF-36	.434 (.000)	.784 (.001)	.563 (.000)
Subescala dolor corporal del SF-36	.772 (.000)	.866 (.010)	.916 (.083)
Subescala percepción de salud general del SF-36	.967 (.682)	.929 (.150)	.957 (.486)
Subescala vitalidad de la SF-36	.881 (.019)	.903 (.047)	.925 (.125)
Subescala funcionamiento social del SF-36	.773 (.000)	.882 (.019)	.725 (.000)
Subescala limitaciones al desempeño emocional del SF-36	.447 (.000)	.713 (.000)	.483 (.000)
Subescala salud mental del SF-36	.946 (.309)	.938 (.224)	.889 (.026)

Sh/W – Shapiro-Wilk

Para comprobar la normalidad de la distribución de las variables en los grupos evaluados hay que tener en cuenta que para $p < .05$ la distribución no es normal y para $p > .05$ la distribución es normal (nivel de significancia del 95%).

7.2. Funciones ejecutivas.

Rendimientos ejecutivos globales

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la puntuación total obtenida en la *FAB* ($\chi^2_{(2)}=10,172$; $p=.006$). Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 40,28, de 23,48 para el grupo de AOS leve-moderada y de 27,75 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas (test de Mann Whitney con corrección de Bonferroni) encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos normales vs sujetos diagnosticados de AOS severa ($p=.006$). No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de sujetos normales vs sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada y entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs AOS severa. ($p > .05$) (Ver tabla 21).

Tabla 21. Comparaciones apareadas para la puntuación total global de la Batería de Evaluación Frontal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,288	.066
AOS severa vs Grupo de comparación	3,068	.006
AOS leve-moderada vs AOS severa	0,781	1,000

Memoria de trabajo

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la **memoria de trabajo**, medida con el *span* de dígitos al inverso ($\chi^2_{(2)}=9,906$; $p=.007$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 40,13, de 26,70 para el grupo de AOS leve-moderada y de 24,68 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.011$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa y sujeto normales ($p=.036$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada y AOS severa. ($p >.05$) (Ver tabla 22).

Tabla 22. Comparaciones apareadas para el *Span* de Dígitos al inverso (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,896	.011
AOS severa vs Grupo de comparación	2,516	.036
AOS leve-moderada vs AOS severa	-0,380	1,000

Fluidez verbal

La variable **fluidez verbal** ha sido medida con las pruebas de a) *generación fonética* (palabras por la letra "P"), b) *semántica* (animales) y c) *fluidez de acciones* (verbos).

a) En la tarea de fluidez verbal fonética, existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=11,640$; $p=.003$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 41,33, de 25,70 para el grupo de AOS leve-moderada y de 24,48 para los sujetos con AOS severa.

Las diferencias se encuentran entre los sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.014$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa y sujeto normales ($p=.007$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada y AOS severa. ($p >.05$) (Ver tabla 23).

Tabla 23. Comparaciones apareadas para la Generación Fonética – letra P (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,837	.014
AOS severa vs Normales	3,060	.007
AOS leve-moderada vs AOS severa	0,222	1,000

b) No hemos encontrado un efecto estadístico significativo del grupo en la tarea de *fluidez verbal semántica (nombre de animales)* ($F_{(2,59)}=3,052$; $p=.055$).

c) Hemos encontrado un efecto estadísticamente significativo del grupo en la tarea de *fluidez de acciones - verbos* ($F_{(2,59)}=6,269$; $p=.003$).

Tabla 24. ANOVA de un factor. Generación semántico (animales) y fluidez de acciones (verbos)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	sig.
Generación Semántica	Inter-grupos	130,888	2	65,444	3,052	,055
	intra-grupos	1222,150	57	21,441		
	Total	1353,038	59			
Categoría Animales	Inter-grupos	171,721	2	85,861	6,269	,003
	intra-grupos	780,699	57	13,696		
	Total	952,421	59			

Los sujetos normales son los que presentan puntuaciones más elevadas ($M=12,70$; $DE=4,32$), seguidos de los diagnosticados de AOS leve-moderada ($M=9,92$; $DE=3,33$) y, con peores rendimientos, los diagnosticados de AOS severa ($M=8,65$; $DE=3,38$). En la prueba *Tuckey HSD* encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.003$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre sujetos normales vs sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada ni, tampoco, entre los grupos de AOS de diferente severidad ($p >.05$). (Ver tabla 25).

Tabla 25: HSD de Tukey. Generación semántica (animales) y fluidez de acciones (verbos)

Variable Dependiente	(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	sig.	Intervalo de confianza al 95%	
						Límite inferior	Límite superior
Fluidez de Acciones	Comparación	AOS l-m	2,78475	1,17032	,053	-,0315	5,6010
		AOS severa	4,05000*	1,17032	,003	1,2337	6,8663
	AOS l-m	Comparación	-2,78475	1,17032	,053	-5,6010	,0315
		AOS severa	1,26525	1,17032	,530	-1,5510	4,0815
	AOS severa	Comparación	-4,05000*	1,17032	,003	-6,8663	-1,2337
		AOS l-m	-1,26525	1,17032	,530	-4,0815	1,5510

*. La diferencia de medias es significativa a nivel de .05

AOS l-m – Apnea Obstructiva de Sueño leve-moderada

Flexibilidad cognitiva

La variable **flexibilidad cognitiva** ha sido medida con las siguientes variables:

a) *porcentaje de respuestas perseverativas*, b) *errores perseverativos* y c) *número de categorías completadas en el WCST*.

a) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el *porcentaje de respuestas perseverativas en el WCST* ($\chi^2_{(2)}=1,410$; $p=.494$).

b) Hemos encontrado un efecto estadísticamente significativo del grupo en el *porcentaje de errores perseverativos en el WCST* ($F_{(2,59)}=4,680$; $p=.013$) (Ver tabla 26).

Tabla 26. ANOVA de un factor. Porcentaje de errores perseverativos en el Wisconsin Card Sorting Test

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
inter-grupos	2878,747	2	1439,374	4,680	,013
intra-grupos	17531,619	57	307,572		
Total	20410,366	59			

Los sujetos normales son los que tienen un menor *porcentaje de errores perseverativos* ($M=33,38$; $DE=14,74$), seguidos de los que padecen AOS leve-moderada ($M=46,81$; $DE=20,53$), siendo aquellos con AOS severa los que presentan mayor *porcentaje de errores perseverativos* ($M=49,07$; $DE=16,85$).

En la prueba *Tukey HSD* encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.048$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.017$). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AOS de diferente severidad ($p > .05$). (ver tabla 27).

Tabla 27: HSD de Tukey. Porcentaje de errores perseverativos en el Wisconsin Card Sorting Test

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias(I-J)	Error estándar	sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Comparación	AOS l-m	-13,43106*	5,54592	,048	-26,7769	-,0853
	AOS severa	-15,69389*	5,54592	,017	-29,0397	-2,3481
AOS leve a moderada	Comparación	13,43106*	5,54592	,048	,0853	26,7769
	AOS severa	-2,26284	5,54592	,912	-15,6086	11,0830
AOS severa	Comparación	15,69389*	5,54592	,017	2,3481	29,0397
	AOS l-m	2,26284	5,54592	,912	-11,0830	15,6086

*. La diferencia de media es significativa a nivel de .05

AOS l-m – Apnea Obstructiva de Sueño leve-moderada

c) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del grupo en el número de categorías completadas en el WCST ($\chi^2_{(2)}=2,260$; $p=.323$).

Programación motora

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del grupo en la puntuación obtenida en el apartado de **programación motora** de la FAB ($\chi^2_{(2)}=1,567$; $p=.457$).

Sensibilidad a la interferencia

La variable **sensibilidad a la interferencia** ha sido medida a través de la *sensibilidad a la interferencia a través de:* a) apartado 4 de la FAB, y b) índice de interferencia del CTT

a) Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del grupo en la *sensibilidad a la interferencia de la FAB* ($\chi^2_{(2)}=7,740$; $p=.024$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 37,70, de 24,53 para el grupo de AOS leve-moderada y de 29,38 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.021$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos de sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni, tampoco, entre los grupos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (ver tabla 28).

Tabla 28. Comparaciones apareadas para la sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la Batería de Evaluación Frontal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,703	.021
AOS severa vs Grupo de comparación	1,701	.367
AOS leve-moderada vs AOS severa	-1,003	.948

b) No hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el *índice de interferencia del CTT* ($\chi^2_{(2)}=.150$; $p=.928$).

Inhibición

La variable **inhibición** ha sido medida a través de del a) *apartado 5 de la FAB*, b) de las *respuestas casi fallo del CTT1* y c) *respuestas casi fallo del CTT2*

a) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para el apartado *control inhibitorio de la FAB* ($\chi^2_{(2)}=4,730$; $p=.094$).

d) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del grupo en las *respuestas casi fallos del CTT1* ($\chi^2_{(2)}=.226$; $p=.893$).

e) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas del grupo en las *respuestas casi fallos del CTT2* ($\chi^2_{(2)}=5,060$; $p=.080$).

Razonamiento abstracto

La variable razonamiento abstracto ha sido medida a través del a) *apartado de conceptualización de la FAB*, y b) *Número total de ensayos* y c) *Porcentaje de respuestas correctas del WCST*.

a) Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el *rendimiento en apartado de conceptualización de la FAB* ($\chi^2_{(2)}=10,729$; $p=.005$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 37,70, de 24,53 para el grupo de AOS leve-moderada y de 29,38 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que las diferencias significativas se encuentran entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.005$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.049$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 29).

Tabla 29. Comparaciones apareadas para el Ítem 1 de la Batería de Evaluación Frontal - Conceptualización (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	3,131	.005
AOS severa vs Grupo de comparación	2,398	.049
AOS leve-moderada vs AOS severa	-0,733	1,000

b) No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el *número total de ensayos del WCST* ($\chi^2_{(2)}=,816$; $p=.665$).

c) No hemos observado cualquier efecto estadísticamente significativo del grupo en el *porcentaje de respuestas correctas del WCST* ($F_{(2,59)}=,030$; $p=.971$).

Capacidad atencional

La variable **capacidad atencional** ha sido medida a través de las de las *respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo* en el *Stroop Color/Palabra*.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el número respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra ($\chi^2_{(2)}=6,966$; $p=.032$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 38,90, de 26,13 para el grupo de AOS leve-moderada y de 26,48 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas no hemos encontramos diferencias particulares entre los grupos (Ver tabla 30).

Tabla 30. Comparaciones apareadas para el Número de respuestas correctas o ítems completados en la tarea Stroop Color/Palabra (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,317	.062
AOS severa vs Grupo de comparación	2,553	.073
AOS leve-moderada vs AOS severa	-0,063	1,000

Velocidad de procesamiento

La variable **velocidad de procesamiento** ha sido medida a través del *Tiempo en segundos* empleado en el *Color Trail Test 2*. Encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en esta variable ($\chi^2_{(2)}=7,727$; $p=.021$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 21,70, de 35,00 para el grupo de AOS leve-moderada y de 34,00 para los sujetos con AOS severa

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.022$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre los grupos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 31).

Tabla 31. Comparaciones apareadas para el tiempo en segundos en el Color Trail Test 2 (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	-2,554	.032
AOS severa vs Grupo de comparación	-2,228	.078
AOS leve-moderada vs AOS severa	0,326	1,000

7.3. Ajuste Emocional

Ajuste emocional general

El **ajuste emocional general** ha sido evaluado a través de la puntuación *global del SCL-90-R (Índice general de síntomas)*. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en esta variable ($\chi^2_{(2)}=17,170$; $p=.000$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 18,10, de 40,65 para el grupo de AOS leve-moderada y de 32,75 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.000$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.024$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (ver tabla 32).

Tabla 32. Comparaciones apareadas para el ajuste emocional general – SCL90-R (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	-4,083	.000
AOS severa vs Grupo de comparación	-2,653	.024
AOS leve-moderada vs AOS severa	1,430	.458

Síntomatología de depresión

La presencia de **síntomatología de depresión** ha sido evaluada a través de la puntuación total obtenida en la *BDI-II*. Nuestros análisis muestran que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=14,663$; $p=.001$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 18,38, de 35,95 para el grupo de AOS leve-moderada y de 37,18 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.004$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.002$).

No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p > .05$) (Ver tabla 33).

Tabla 33. Comparaciones apareadas para la sintomatología depresiva – BDI-II (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	-3,196	.004
AOS severa vs Grupo de comparación	-3,419	.002
AOS leve a moderada vs AOS severa	-0,223	1.000

7.4. Calidad de vida

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el la puntuación total obtenida en la escala SF-36 ($\chi^2_{(2)}=15,192$; $p=.001$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 42,53, de 21,80 para el grupo de AOS leve-moderada y de 27,18 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.001$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.016$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p > .05$) (Ver tabla 34).

Tabla 34. Comparaciones apareadas para la calidad de vida global (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	3,755	.001
AOS severa vs Grupo de comparación	2,781	.016
AOS leve-moderada vs AOS severa	-0,974	.990

Funcionamiento físico

En la subescala *de funcionamiento físico* de la SF-36, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=8,862$; $p=.012$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 37,83, de 21,78 para el grupo de AOS leve-moderada y de 31,90 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.010$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 35).

Tabla 35. Comparaciones apareadas para el funcionamiento físico (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,944	.010
AOS severa vs Grupo de comparación	1,087	.832
AOS leve-moderada vs AOS severa	-1,857	.190

Limitaciones en el desempeño físico

En la subescala de *limitaciones en el desempeño físico* de la *SF-36* existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=9,884$; $p=.007$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 35,15, de 21,88 para el grupo de AOS leve-moderada y de 34,48 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.016$) y entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad ($p=.024$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales. ($p >.05$) (Ver tabla 36).

Tabla 36. Comparaciones apareadas para las limitaciones al desempeño físico (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,791	.016
AOS severa vs Grupo de comparación	0,142	1.000
AOS leve-moderada vs AOS severa	-2,649	.024

Dolor Corporal

En la subescla de **dolor corporal** de la *SF-36*, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=9,806$; $p=.007$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 39,98, de 23,90 para el grupo de AOS leve-moderada y de 27,63 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.008$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 37).

Tabla 37. Comparaciones apareadas para el dolor corporal (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,991	.008
AOS severa vs Grupo de comparación	2,998	.065
AOS leve-moderada vs AOS severa	-0,693	1,000

Percepción de la Salud General

En la subescala de **percepción de la salud general**, de la *SF-36*, encontramos un efecto estadísticamente significativo del grupo ($F_{(2,59)}=10,911$; $p=.000$) (ver tabla 38).

Tabla 38. ANOVA de un factor. Percepción de salud general

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
inter-grupos	432,900	2	216,450	10,911	.000
intra-grupos	1130,750	57	19,838		
Total	1563,650	59			

Los sujetos normales son los que tienen un mejor *percepción de salud general* ($M=21,95$; $DE=2,19$), seguidos de los que padecen AOS leve-moderada ($M=17,60$; $DE=3,80$), siendo aquellos con AOS severa los que presentan peor percepción de salud general ($M=15,50$; $DE=6,35$).

En la prueba *Tuckey HSD* encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.000$) y entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ($p=.009$).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de AOS de diferente severidad ($p > .05$). (Ver tabla 39).

Tabla 39: HSD de Tukey. Percepción de salud general

(I) Grupo	(J) Grupo	Diferencia de medias(I-J)	Error estándar	sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Comparación	AOS l-m	6,45000*	1,408464	,000	3,0606	9,8394
	AOS severa	4,35000*	1,408464	,009	,9606	7,7394
AOS leve-moderada	Comparación	-6,45000*	1,408464	,000	-9,8394	-3,0606
	AOS severa	-2,10000	1,408464	,303	-5,4894	1,2894
AOS severa	Comparación	-4,35000*	1,408464	,009	-7,7394	-,9606
	AOS l-m	2,10000	1,408464	,303	-1,2894	5,4894

*. La diferencia de media es significativa a nivel de .05
AOS l-m – Apnea Obstructiva de Sueño leve-moderada

Vitalidad

En la subescala de **vitalidad** de de la *SF-36* encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=11,958; p=.003$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 40,70, de 21,93 para el grupo de AOS leve-moderada y de 28,88 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.002$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p > .05$) (Ver tabla 40).

Tabla 40. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	3,420	,002
AOS severa vs Grupo de comparación	2,154	,094
AOS leve-moderada vs AOS severa	-1,266	,617

Funcionamiento Social

En el **funcionamiento social** evaluado por de la *SF-36*, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=7,791$; $p=.020$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 36,15, de 22,48 para el grupo de AOS leve-moderada y de 32,88 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.023$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 41).

Tabla 41. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,673	.023
AOS severa vs Grupo de comparación	0,640	1.000
AOS leve-moderada vs AOS severa	-2,022	.126

Limitaciones en el desempeño emocional

En la subescala de **limitaciones al desempeño emocional** de la *SF-36* encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($\chi^2_{(2)}=8,498$; $p=.014$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 35,13, de 23,23 para el grupo de AOS leve-moderada y de 33,15 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.020$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 42).

Tabla 42. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,720	.020
AOS severa vs Grupo de comparación	0,451	1,00
AOS leve-moderada vs AOS severa	-2,268	.070

Salud Mental

En la subescala de **salud mental** de la *SF-36*, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la *salud mental* ($\chi^2_{(2)}=8,037$; $p=.018$).

Las medias de ordenaciones para los sujetos normales es de 37,55, de 22,13 para el grupo de AOS leve-moderada y de 31,83 para los sujetos con AOS severa.

En las comparaciones apareadas encontramos que sólo existen diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada vs sujetos normales ($p=.015$). No encontramos diferencias significativas entre sujetos diagnosticados de AOS severa vs sujetos normales ni entre sujetos diagnosticados de AOS de diferente severidad. ($p >.05$) (Ver tabla 43).

Tabla 43. Comparaciones apareadas para la vitalidad (Test de Mann Whitney; corrección de Bonferroni)

Grupos	Z	p sig ajustado
AOS leve-moderada vs Grupo de comparación	2,804	.015
AOS severa vs Grupo de comparación	1,041	.894
AOS leve a moderada vs AOS severa	-1,763	.234

7.5. Funciones Ejecutivas y Ajuste Emocional

Rendimientos ejecutivos globales

Hemos encontrado correlaciones negativas, estadísticamente significativas, entre la puntuación total obtenida en la FAB y la puntuación obtenida en el *BDI-II* ($\rho = -.60$; $p=.002$) y la obtenida en la *SCL-90-R* ($r = -.61$; $p=.005$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada. Puntuaciones más bajas en la FAB se asocian con la presencia de más síntomas depresivos y menor ajuste emocional global. No

hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre estas variables para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 44).

Tabla 44: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre los rendimientos ejecutivos globales y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	r (sig)
FAB -Rendimiento Global	-.60 (.002)	-.61 (.005)	-.40 (.079)	-.34 (.148)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB -Batería de Evaluación Frontal;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; r - coeficiente de correlación de Pearson

Memoria de Trabajo

No hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en la tarea el span de dígitos al inverso y la puntuación obtenida en el BDI-II y en el SCL-90-R, ni para el grupo de sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada ni para los diagnosticados con AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 45)

Tabla 45: Coeficiente de correlación (Spearman) entre la memoria de trabajo y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Span de dígitos al inverso	-.20 (.398)	-.24 (.317)	-.23 (.335)	.08 (.735)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman;

Fluidez verbal

a) Hemos encontrado correlaciones negativas estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en la tarea de *fluidez verbal fonética* y la puntuación obtenida en el BDI-II ($\rho = -.68$; $p = .001$) y en la SCL-90-R ($r = -.51$; $p = .022$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada. Peores puntuaciones en esta tarea de *fluidez verbal fonética* se asocian con mayor presencia de sintomatología depresiva y peor ajuste emocional global. No obstante, no hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas para la *fluidez verbal fonética* en el grupo de diagnosticados de AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 46)

b) No existe relación estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en la tarea de *fluidez verbal semántica* y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R, en ambos grupos. ($p > .05$) (Ver tabla 46)

Tabla 46: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la fluidez verbal (fonética, semántica y de acciones) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS l-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	r (sig)	ρ (sig)	r (sig)
Fluidez verbal fonética	-.68 (.001)	-.51 (.022)	-.23 (.327)	-.21 (.957) ^a
Fluidez verbal semántica	-.21 (.386)	-.26 (.272)	-.13 (.599)	-.02 (.950)
Fluidez de acciones	-.31 (.188)	-.24 (.301)	.04 (.868)	.13 (.595)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; r - coeficiente de correlación de Pearson; ^a ρ de Spearman

c) Tampoco hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones en en la prueba de *fluidez de acciones* y las puntuaciones obtenidas en el BDI-II y en la SCL-90-R, en ambos grupos. ($p > .05$) (Ver tabla 46)

Flexibilidad cognitiva

a) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el *porcentaje de respuestas perseverativas* y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 47).

b) Encontramos correlación positiva estadísticamente significativa entre el *porcentaje de errores perseverativos* en el WCST y la puntuación obtenida en la SCL-90-R ($r = .46$; $p = .041$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa; un mayor *porcentaje de errores perseverativos* se asocia a un peor *ajuste emocional global*. No hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre esta variable y la puntuación obtenida en el BDI-II, para ambos grupos ($\rho > .05$), y en la SCL-90-R, para los diagnosticados de AOS leve-moderada ($r > .05$) (Ver tabla 47).

c) En cuanto al ítem *número de categorías completadas en el WCST* no hemos verificado correlaciones estadísticamente significativas con la puntuación obtenida en la

escala BDI-II ($\rho > .05$) y con la SCL-90-R ($r > .05$) en ninguno de los grupos. (Ver tabla 47).

Tabla 47: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la flexibilidad cognitiva (porcentaje de respuestas perseverativas, porcentaje de errores perseverativos y número de categorías completadas en el WCST) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	r (sig)	ρ (sig)	r (sig)
Porcentaje de respuestas perseverativas WCST	.10 (.666)	.33 (.155) ^a	.02 (.939)	.17 (.482)
Porcentaje de errores perseverativos WCST	-.01 (.952)	.26 (.276)	.10 (.681)	.46 (.041)
Número de categorías completadas WCST	.14 (.561)	.19 (.427) ^a	-.16 (.503)	-.07 (.762)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; WCST - Wisconsin Card Sorting Test

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; r - coeficiente de correlación de Pearson; ^a ρ de Spearman

Programación Motora

No hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en el apartado de programación motora de la FAB y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R, ni para el grupo de sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada ni para los diagnosticados con AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 48)

Tabla 48: Coeficiente de correlación (Spearman) entre la programación (ítem programación de la FAB) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Programación - ítem 3 de la FAB	-.35 (.126)	-.30 (.204)	-.18 (.454)	-.37 (.107)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB : Batería de Evaluación Frontal;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman

Sensibilidad a la interferencia

a) Existen correlaciones negativas estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el apartado de *sensibilidad a la interferencia de la FAB* y la puntuación obtenida en el BDI-II ($\rho = -.64$; $p = .002$) y en la SCL-90-R ($\rho = -.62$; $p = .004$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada; o sea, cuanto menor es la sensibilidad a la interferencia más sintomatología depresiva y peor ajuste emocional global se observa. No hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas en el grupo de diagnosticados de AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 49)

b) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el *Índice de interferencia del CTT* y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($r > .05$; $\rho > .05$). (Ver tabla 49)

Tabla 49: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la sensibilidad a la interferencia (sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la FAB y índice de interferencia del CTT) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Sensibilidad a la interferencia -ítem 4 de la FAB	-.64 (.002)	-.62 (.004)	-.18 (.437)	-.35 (.131)
Índice de interferencia del CTT	-.04 (.865)	.19 (.436) ^{a)}	-.13 (.563)	-.14 (.554) ^{a)}

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB - Batería de Evaluación Frontal; CTT - Color Trail Test

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

Inhibición

a) En relación a la capacidad de inhibición (apartado 5 de la FAB) y las puntuaciones obtenidas en el BDI-II y en la SCL-90-R, no existen correlaciones estadísticamente significativas en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 50)

b) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el *número de respuestas casi fallo* en el CTT1 y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R, en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 50)

c) No existen correlaciones estadísticamente significativas entre el *número de respuestas casi fallo* en el CTT2 y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 50)

Tabla 50: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la inhibición (control inhibitorio – ítem 5 de la FAB, número de respuestas casi fallo CTT1 y número de respuestas casi fallo CTT2) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Control inhibitorio - ítem 5 de la FAB	-.44 (.052)	-.28 (.225)	.21 (.382)	-.07 (.780)
Número de respuestas casi fallo CTT1	.06 (.813)	.06 (.796)	-.16 (.507)	-.02 (.919)
Número de respuestas casi fallo CTT2	.13 (.584)	.08 (.748)	-.36 (.122)	.08 (.726)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB - Batería de Evaluación Frontal; CTT - Color Trail Test

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

Razonamiento abstracto

a) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida en el apartado *conceptualización de la FAB* y la puntuación

obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 51)

b) No existen correlaciones estadísticamente significativas entre el *número total de ensayos* en el WCST y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 51)

c) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el *porcentaje de respuestas correctas* en el WCST y la puntuación obtenida en el BDI-II y en la SCL-90-R en ninguno de los grupos ($\rho > .05$). (Ver tabla 51)

Tabla 51: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre el razonamiento abstracto (conceptualización – ítem 1 de la FAB, número total de ensayos en el WCST y porcentaje de respuestas correctas en el WCST) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS I-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Conceptualización - ítem 1 de la FAB	-.34 (.145)	-.42 (.080)	.36 (.121)	-.09 (.704)
Número total de ensayos en el WCST	.14 (.564)	.17 (.468)	.22 (.352)	.16 (.501)
Porcentaje de respuestas correctas en el WCST	-.34 (.148)	-.14 (.272) ^{a)}	-.10 (.676)	-.17 (.470) ^{a)}

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; WCST - Wisconsin Card Sorting Test; FAB - Batería de Evaluación Frontal

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

Capacidad atencional

Hemos encontrado correlaciones negativas estadísticamente significativas entre el *número de respuestas o ítems completados en el límite de tiempo* en el Stroop Color/Palabra y la puntuación obtenida en el BDI-II ($\rho = -.58$; $p = .007$) y en la SCL-90-R ($r = -.54$; $p = .015$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada. Por lo tanto, cuanto mayor es el *número de respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo* en la tarea Stroop Color/Palabra, menos síntomas depresivos y mejor ajuste emocional se observa en estos sujetos. En lo que respecta al grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa solo hemos encontrado correlaciones negativas estadísticamente significativas entre el *número de respuestas o ítems completados en el límite de tiempo* en el Stroop Color/Palabra y la puntuación obtenida en el BDI-II ($\rho = -.48$; $p = .033$), pero no con la SCL-90-R ($r > .05$). (Ver tabla 52).

Tabla 52: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la capacidad atencional (respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS l-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Respuestas correctas o ítems completos en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra	-.58 (.007)	-.54 (.015) ^{a)}	-.48 (.033)	-.36 (.112) ^{a)}

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

Velocidad de procesamiento

En cuanto al *tiempo en segundos* empleado en el CTT2, hemos encontrado correlaciones positivas estadísticamente significativas con la puntuación obtenida en el BDI-II ($\rho=.57$; $p=.009$) y en la SCL-90-R ($r=.58$; $p=.007$), para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada, pero no para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa ($\rho>.05$; $r>.05$). En el grupo de sujetos con AOS leve-moderada se observa que cuanto más tiempo los sujetos emplean en el CTT2, más síntomas depresivos y mayor desajuste emocional global presentan. (Ver tabla 53)

Tabla 53: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la velocidad de procesamiento (tiempo en segundos en el Color Trail Test 2) y el ajuste emocional (BDI-II y SCL90-R)

	AOS l-m		AOS severa	
	BDI-II	SCL-90-R (IGS)	BDI-II	SCL-90-R (IGS)
	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)	ρ (sig)
Tiempo en segundos en el Color Trail Test 2	.57 (.009) ^{a)}	.58 (.007)	.18 (.455)	.26 (.270) ^{a)}

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada;

BDI-II - Inventario de Depresión de Beck; SCL-90-R (IGS) - Índice General de Síntomas del SCL-90-R;

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

7.6. Funciones Ejecutivas y Calidad de Vida

Rendimientos ejecutivos globales

Hemos encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la puntuación total obtenida en la FAB y la puntuación obtenida en la escala SF-36 (*calidad de vida global*) ($r=.54$; $p=.015$) para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa, y para el grupo de sujetos con AOS de leve a moderada ($\rho=.56$; $p=.010$).

Puntuaciones más elevadas en la FAB se asocian con mejor *calidad de vida global* (Ver tabla 54)

Tabla 54: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre los rendimientos ejecutivos globales (rendimiento global en la FAB) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	r (sig)
FAB -Rendimiento Global	.56 (.010)	.54 (.015)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB -Batería de Evaluación Frontal;
CV - Calidad de Vida Global
r - coeficiente de correlación de Pearson; ρ - coeficiente de correlación de Spearman

Memoria de trabajo

No hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en la tarea el *span de dígitos al inverso* y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*), ni para el grupo de sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada ni para los diagnosticados con AOS severa ($p > .05$). (Ver tabla 55)

Tabla 55: Coeficiente de correlación (Spearman) entre la memoria de trabajo (rendimiento en el span de dígitos al inverso) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Span de dígitos al inverso	.10 (.670)	.24 (.316)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada;
CV - Calidad de Vida Global
 ρ - coeficiente de correlación de Spearman;

Fluidez verbal

En cuanto a la **fluidez verbal**:

a) Hemos encontrado correlaciones positivas estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida en la tarea de *fluidez verbal fonética (letra P)* y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($r = .57$; $p = .009$) para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve a moderada, y para el grupo de sujetos con AOS severa ($\rho = .67$; $p = .001$); Así, para ambos grupos, puntuaciones más elevadas en la fluidez verbal fonética (letra P) se asocian con mejor *calidad de vida global* (Ver tabla 56)

b) No hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en la tarea de *fluidez verbal semántica (Animales)* y la puntuación

obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*), ni para el grupo con AOS leve-moderada ni para el grupo con AOS severa ($p > .05$); (Ver tabla 56)

c) Hemos encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en la tarea de *fluidez verbal de acciones* (*Verbos*) y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($r = .48$; $p = .034$) para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada, pero no para el grupo de sujetos con AOS severa ($r > .05$). Por lo tanto, para los sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada, puntuaciones más elevadas en la *fluidez verbal de acciones* se asocian con mejor *calidad de vida global* (Ver tabla 56)

Tabla 56: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la fluidez verbal (fonética, semántica y de acciones) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	r (sig)	r (sig)
Fluidez verbal fonética	.57 (.009)	.67 (.001) ^{a)}
Fluidez verbal semántica	.22 (.359)	.23 (.330)
Fluidez de acciones	.48 (.034)	.38 (.103)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada;

CV - Calidad de Vida Global

r - coeficiente de correlación de Pearson; a) coeficiente de correlación de Spearman

Flexibilidad cognitiva

a) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida en el *porcentaje de respuestas perseverativas* en el WCST y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($r > .05$) para ninguno de los grupos estudiados (Ver tabla 57)

b) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida en el *porcentaje de errores perseverativos* en el WCST y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($r > .05$, $p > .05$) para ninguno de los grupos estudiados (Ver tabla 57)

c) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación obtenida en el *número de categorías completadas* en el WCST y la

puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($r > .05$) para ninguno de los grupos estudiados (Ver tabla 57)

Tabla 57: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la flexibilidad cognitiva (porcentaje de respuestas perseverativas, porcentaje de errores perseverativos y número de categorías completadas en el WCST) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS I-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	r (sig)
Porcentaje de respuestas perseverativas WCST	.18 (.456)	-.02 (.937)
Porcentaje de errores perseverativos WCST	-.36 (.121) ^a	.31 (.188)
Número de categorías completadas WCST	-.15 (.534)	-.07 (.770)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada; WCST - Wisconsin Card Sorting Test

CV - Calidad de Vida Global

r - coeficiente de correlación de Pearson; ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^a r de Pearson

Programación motora

No hemos encontrado correlación estadísticamente significativa entre entre la puntuación obtenida en la tarea **programación motora** (*apartado 3 de la FAB*) y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ($\rho > .05$) para ninguno de los grupos estudiados (Ver tabla 58)

Tabla 58: Coeficiente de correlación (Spearman) entre la programación (rendimiento en el ítem programación de la FAB) y la calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS I-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Programación - ítem 3 de la FAB	.13 (.592)	.14 (.552)

AOS I-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada; FAB - Batería de Evaluación Frontal ;

CV - Calidad de Vida Global

ρ - coeficiente de correlación de Spearman

Sensibilidad a la interferencia

a) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el apartado *sensibilidad a la interferencia* de la FAB y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($r > .05$) (Ver tabla 59)

b) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el *índice de interferencia* del CTT y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($r > .05$; $\rho > .05$) (Ver tabla 59)

Tabla 59: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la sensibilidad a la interferencia (sensibilidad a la interferencia – ítem 4 de la FAB, índice de interferencia del CTT) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Sensibilidad a la interferencia - ítem 4 de la FAB	.44 (.052)	.12 (.619)
Índice de interferencia del CTT	.06 (.803)	-.20 (.422) ^{a)}

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB - Bateria de Evaluación Frontal; CTT - Color Trail Test

CV - Calidad de Vida

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

Inhibición

a) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre entre las puntuaciones obtenidas en el apartado *control inhibitorio* de la FAB y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($\rho > .05$) (Ver tabla 60)

b) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre entre las puntuaciones obtenidas en el *número de respuestas casi fallo* en el CTT1 y *numero de respuestas casi fallo CTT2*) y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($\rho > .05$) (Ver tabla 60)

c) No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el *numero de respuestas casi fallo* en el CTT2 y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($\rho > .05$) (Ver tabla 60)

Tabla 60: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la inhibición (control inhibitorio – ítem 5 de la FAB, número de respuestas casi fallo CTT1 y numero de respuestas casi fallo CTT2) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Control inhibitorio - ítem 5 de la FAB	.34 (.148)	.10 (.677)
Número de respuestas casi fallo CTT1	-.07 (.777)	.22 (.353)
Número de respuestas casi fallo CTT2	-.11 (.649)	-.05 (.844)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve-moderada; FAB - Bateria de Evaluación Frontal; CTT - Color Trail Test

CV - Calidad de Vida

ρ - coeficiente de correlación de Spearman

Razonamiento abstracto

En cuanto al **razonamiento abstracto**:

a) Hemos encontrado correlaciones positivas estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el apartado *Conceptualización* de la FAB y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada ($\rho=.51$; $p=.022$) y para los diagnosticados de AOS severa ($\rho=.50$; $p=.025$); o sea, para ambos grupos, puntuaciones más elevadas en el apartado *conceptualización* se asocian con mejor *calidad de vida global*; (Ver tabla 61)

b) No hemos verificado correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones obtenidas en el *número total de ensayos* en el WCST y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($\rho>.05$); (Ver tabla 61)

c) No hemos verificado correlaciones estadísticamente significativas entre el entre las puntuaciones obtenidas en el *porcentaje de respuestas correctas* en el WCST y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para ninguno de los grupos estudiados ($r>.05$). (Ver tabla 61)

Tabla 61: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre el razonamiento abstracto (conceptualización – ítem 1 de la FAB, número total de ensayos en el WCST y porcentaje de respuestas correctas en el WCST) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Conceptualización - ítem 1 de la FAB	.51 (.022)	.50 (.025)
Número total de ensayos en el WCST	-.04 (.862)	.20 (.391)
Porcentaje de respuestas correctas en el WCST	.14 (.567) ^{a)}	-.07 (.784) ^{a)}

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada; WCST - Wisconsin Card Sorting Test; FAB - Batería de Evaluación Frontal

CV - Calidad de Vida

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

Capacidad atencional

En cuanto a la **capacidad atencional**, hemos encontrado una correlación positiva estadísticamente significativa entre el *número de respuestas o ítems completados en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra* y la puntuación obtenida en y la puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa ($r=.47$; $p=.038$), pero no para aquellos

diagnosticados de AOS leve-moderada ($r > .05$). Así, en el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa, más *respuestas correctas o ítems completados* en la tarea *Stroop Color/Palabra* mejor calidad de vida se observa en estos sujetos (Ver tabla 62)

Tabla 62: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la capacidad atencional (respuestas correctas o ítems completados en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	r (sig)	r (sig)
Respuestas correctas o ítems completos en el límite de tiempo en el Stroop Color/Palabra	.36 (.117)	.47 (.038)

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada;

CV - Calidad de Vida

r - coeficiente de correlación de Pearson

Velocidad de procesamiento

En cuanto a la **velocidad de procesamiento**, no hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre el *tiempo en segundos* empleado en la tarea Color Trail Test 2 y puntuación obtenida en el SF-36 (*calidad de vida global*) ni para el grupo de sujetos diagnosticados de AOS severa, ni para el grupo de sujetos con AOS leve-moderada ($r > .05$). (Ver tabla 63)

Tabla 63: Coeficiente de correlación (Pearson y Spearman) entre la velocidad de procesamiento (tiempo en segundos en el Color Trail Test 2) y calidad de vida (resultado global de la SF-36)

	AOS l-m	AOS severa
	CV	CV
	ρ (sig)	ρ (sig)
Tiempo en segundos en el Color Trail Test 2	-.33 (.156)	-.14 (.562) ^{a)}

AOS l-m - Apnea Obstructiva del Sueño leve a moderada;

CV - Calidad de Vida

ρ - coeficiente de correlación de Spearman; ^{a)} coeficiente de correlación de Pearson

CAPÍTULO 8 –DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

Se formularon tres objetivos generales: 1) estudiar las funciones ejecutivas y sus diferentes componentes en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad, comparándolos con sujetos normales con características sociodemográficas similares; 2) analizar el ajuste emocional (AE) y la calidad de vida (CV) en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad, tomando como grupo de comparación sujetos normales con características sociodemográficas similares; y 3) analizar la relación entre funcionamiento ejecutivo, ajuste emocional y calidad de vida en sujetos diagnosticados de AOS de diferente grado de severidad.

En relación al primer objetivo, las hipótesis formuladas hacen referencia a que los sujetos diagnosticados de AOS, de diferentes grados de severidad, obtienen peores rendimientos en las FE y sus diferentes componentes que los sujetos del grupo de comparación; y los sujetos diagnosticados con AOS severa presentan peores rendimientos que los sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada.

En los **rendimientos ejecutivos globales** sólo pudimos confirmar diferencias entre sujetos normales frente a sujetos diagnosticados de AOS severa. Estos resultados son consistentes con la literatura que respalda el déficit en el funcionamiento ejecutivo en sujetos diagnosticados con AOS cuando son comparados con sujetos normales (ejem. Andreou, Vlachos y Mankanikas, 2012; Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo, 1991; Bucks, Olaithe y Eastwood, 2012; Findley, Barth, Powers, Wilhoit, Boyd y Suratt, 1986; Greenberg, Watson y Deptula, 1987; Kielb, Ancoli-Israel, Rebok y Spira, 2012; Saunamäki, Himanen, Polo y Jehkonen, 2009; Sforza y Roche, 2012; Vaessen, Overeem y Sitskoorn, 2014). No obstante, no se observaron diferencias entre los grupos de sujetos diagnosticados de distinta severidad de AOS para el funcionamiento ejecutivo. A este propósito conviene recordar que los grupos diagnosticados con AOS

no se diferenciaron en lo que respecta a la somnolencia diurna, a la edad y a la escolaridad, siendo homogéneos con relación a estas variables. Así y de acuerdo con los modelos de Knoepke y Aloia (2009) y de Bebee y Gozal (2002) es probable que los sujetos diagnosticados con AOS severa tengan mayor hipoxemia y mayor fragmentación del sueño, en la medida en que, teniendo más eventos respiratorios por hora de sueño y mayor duración por evento, podrán presentar mayor insaturación de oxígeno. En esta perspectiva, Levi (2013) sugiere que, en adultos con AOS, la hipoxemia parece afectar más a las FE que la fragmentación del sueño. Siendo así, es probable que los sujetos diagnosticados de AOS severa tengan mayores índices de hipoxemia, manteniéndose homogéneos en los dos grupos clínicos en otros factores potencialmente diferenciadores (somnolencia diurna, además de la edad y escolaridad), lo que no permitió distinguirlos a través del índice de severidad utilizado – el IAH.

En lo que se refiere a la **memoria de trabajo**, nuestros resultados ponen de manifiesto bajos rendimientos en ambos grupos clínicos, cuando son comparados con el grupo de sujetos normales, lo cual está en concordancia con gran parte de la literatura (Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo, 1991; Bebee y Gozal, 2002; Beebe, Groesz, Wells, Nichols y McGee, 2003; Ferini-Strambi, et al.; 2003; Feuerstein, Naëgele, Pepin y Levy, 1997; Naëgelé, Pepin, Levy, Bonnet, Pelat y Feuerstein, 1998; Saunamäki y Jehkonen, 2007a; Verstraeten, 2007; Verstraeten, Cluydts, Pevernagie y Hoffman, 2004; Wallace y Buchs, 2013). Sin embargo, los grupos diagnosticados de AOS de diferente severidad no difieren con respecto a la memoria de trabajo. Estos resultados son similares a dos estudios que evaluaron la memoria de trabajo en sujetos diagnosticados de AOS, comparándolos con sujetos sanos, (Kim, Young, Matthews, Weber, Woodward y Palta, 1997; Twigg et al, 2010) donde tampoco se observaron efectos de la severidad. Twigg et. al (2010) concluyeron que, solamente la escolaridad, se mostró predictora de la memoria de trabajo, pero la severidad, evaluada por el IAH y

por la somnolencia diurna, no mostró ninguna predicción. En nuestro estudio, por un lado, los grupos clínicos son homogéneos en términos de somnolencia diurna y de escolaridad y, por otro, el IAH tampoco mostró diferencias entre los grupos. Una interpretación posible para este resultado puede encontrarse en el estudio de Archbold, Borghesani, Mahurin, Kapur y Landis (2009), donde a través de fMRI en sujetos diagnosticados de AOS moderada a severa, observaron relación entre el nivel de activación del lóbulo parietal y cerebelo con la severidad de la AOS. Estos datos sugieren una compensación regional en la que el córtex parietal aumenta su activación y las regiones cerebelosas la disminuyen (activación compensatoria). Asimismo, parece que cuanto más severa es la AOS, más evidente se puede mostrar esta activación compensatoria.

En cuanto a la **fluidez verbal**, los sujetos con AOS (leve-moderada y severa) presentan rendimientos por debajo de lo esperado, en tareas de fluidez verbal fonética. En la fluidez de acciones solamente los sujetos con AOS severa presentan resultados por debajo de lo esperado. Estos resultados en fluidez verbal son consistentes con parte de la literatura, en particular los relacionados con la fluidez fonética (Bawden, Oliveira y Caramelli, 2011; Saunamäki y Jehkonen, 2007a; Saunamäki, Himanen, Polo y Jehkonen, 2009; Twigg et al, 2010). Con relación a estos resultados hay que señalar que las tareas de fluidez verbal, a menudo se utilizan para medir diferentes dominios del funcionamiento ejecutivo (Saunamäki y Jehkonen, 2007a). Yang, Zhang, Gao, Wang y Meng (2012), por ejemplo, han estudiado el efecto de tres componentes del funcionamiento ejecutivo comúnmente denominados de cambio de estrategia (“set shifting”), actualización (“updating”) e inhibición (“inhibition”) (Myiake et al, 2000) en la fluidez verbal. Encontraron que las componentes cambio de estrategia y inhibition tenían un papel similar en la fluidez fonética y la fluidez semántica. Pero, la fluidez semántica se asoció más a la actualización de la memoria. Por otro lado, Robinson,

Shallice, Bozzali y Cipolotti (2012) muestran que, además de la sensibilidad de varios tests de fluidez verbal a las lesiones del lóbulo frontal, los pacientes con lesiones en la circunvolución frontal inferior izquierda muestran mayor déficit en la fluidez fonética que en fluidez semántica. Este hallazgo apoya la idea de que las funciones frontales comprenden un conjunto de procesos cognitivos especializados, soportado por las regiones frontales distintas. De acuerdo con estos resultados están los de un meta-análisis de Crepaldi et al (2013) sobre las evidencias neuro-funcionales de sustantivos y verbos. Encontraron distintos grupos (*clusters*) funcionales para los sustantivos y para los verbos en función de distintas tareas.

En cuanto a la severidad, no hemos observado diferencias entre los sujetos diagnosticados de AOS, es decir, no ha sido posible distinguir los sujetos con AOS de diferente severidad en relación a la fluidez verbal.

Con respecto a la **flexibilidad cognitiva** sólo hemos constatado diferencias entre los sujetos normales y los sujetos con AOS de diferente severidad para el porcentaje de errores perserverativos en el *WCST*. Los sujetos con AOS mostraron un mayor porcentaje de errores perserverativos que los sujetos normales, lo que sugiere una menor flexibilidad cognitiva en estos sujetos. Este resultado es consistente con los trabajos de Beebe y Gozal (2002), Saunamäki y Jehkonen (2007a) e Saunamäki, Himanen, Polo y Jehkonen (2009). Al contrario de un estudio realizado por Chen, Yang y Chen (2012), en nuestro estudio sólo una de las tareas utilizadas para evaluar la flexibilidad cognitiva diferenció los grupos (porcentaje de errores perserverativos). No obstante, en el estudio de Chen et al (2012), los sujetos con AOS se diferenciaron de los sujetos sanos en las tres tareas que utilizaron para evaluar la flexibilidad cognitiva (porcentaje de respuestas perserverativas, porcentaje de errores perserverativos y número de categorías completadas). Pero en este estudio sólo participaron sujetos diagnosticados de AOS con severidad moderada a severa ($IAH > 15$). En cuanto a la severidad, no hemos observado

diferencias entre los sujetos diagnosticados de AOS, es decir, no ha sido posible distinguir los sujetos con AOS de diferente severidad en relación a la flexibilidad cognitiva.

Con respecto a la **programación motora**, algunos estudios sugieren que es uno de los componentes de la FE que más se ve afectado en los pacientes con AOS (Beebe y Gozal, 2002; Knoepe y Aloia, 2009; Saunamäki y Jehkonen, 2007a) e, incluso, con mayor resistencia al tratamiento con CPAP (Bédard, Montplaisir, Richer, Rouleau y Malo, 1991; Ferini-Strambi et al., 2003; Naëgelé, Pepin, Levy, Bonnet, Pelat y Feuerstein, 1998). En nuestro estudio esto no se constató. Una interpretación para este resultado reside en fragilidad de la medida utilizada para su valoración. Se utilizó un apartado de la FAB *-series motoras (programación)-* una medida que valora de forma general este aspecto, no lo suficientemente robusta y sensible para la valoración de este componente, como lo sería, por ejemplo, la Torre de Londres.

Con relación a la **inhibición**, tampoco se constataron diferencias significativas. Este resultado es consistente con los estudios que ponen el énfasis en el fraccionamiento de la función ejecutiva y que controlan las comorbilidades de la AOS (Borges et al, 2013; Yang et al 2012). Estos estudios sugieren que si los dominios son estudiados de forma independiente y se controlan las principales comorbilidades, el control inhibitorio no presenta déficit en sujetos con diagnóstico de AOS.

Se constataren diferencias entre los grupos estudiados en una de las tareas utilizadas para valorar el dominio **sensibilidad a la interferencia**, en sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada, cuyo rendimiento se mostró por debajo de lo esperado. No obstante, no ha sido posible distinguir los sujetos con AOS de diferente severidad con relación a las variables inhibición y sensibilidad a la interferencia. Estos resultados son consistentes con los de Hrubos-Strom et al. (2012).

En lo que se refiere al dominio **razonamiento abstracto**, sólo verificamos diferencias entre los sujetos normales y los sujetos con AOS de diferente severidad en una de las tareas utilizadas de la FAB (conceptualización). Los sujetos diagnosticados de AOS (tanto leve a moderada, como severa), presentan rendimientos por debajo de lo esperado. Canessa et al (2011) lo citan como uno de los dominios más afectados. No obstante, otros estudios (Chen et al, 2012; Twigg et al, 2010) muestran que este componente de las FE no difiere objetivamente entre sujetos diagnosticados de OSA y sujetos normales, constituyendo, así, una queja cognitiva subjetiva y no un déficit cognitivo objetivo (Vaessen, Overeem y Sitskoorn, 2014).

La **capacidad atencional** también se ha señalado como uno de los aspectos más afectados en sujetos con AOS (Tulek, Atalay, Kanat y Suerdem, 2013; Verstraeten, 2007; Verstraeten, Cluydts, Pevernagie y Hoffman, 2004). En nuestro estudio observamos diferencias entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada y sujetos normales en el número de respuestas correctas en el *Stroop* color/palabra-. No hemos observado diferencias en los rendimientos en esta tarea entre los sujetos con AOS de diferente grado de severidad. Tulek et al (2013) demostraron que, los sujetos con AOS presentaba déficits en la atención focal (pero no en procesos tipo *Stroop*), resultado que es consistente con otros estudios (Chen et al, 2012; Twigg et al, 2010). Algunos estudios vinculan los déficits atencionales en la AOS a la excesiva somnolencia diurna (Verstraeten, 2007; Verstraeten, Cluydts, Pevernagie y Hoffman, 2004). Como ya se ha mencionado, en nuestro estudio, la variable somnolencia diurna no distingue entre sujetos con AOS de diferente severidad. Pues bien, de acuerdo con estos estudios, si no encontramos diferencias entre los grupos para la somnolencia diurna no se puede esperar diferencias para el dominio capacidad atencional.

En relación a la **velocidad de procesamiento** de la información, observamos diferencias entre sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada y sujetos normales, en

el tiempo empleado en el *CTT2*. Tampoco se fue posible observar distinguir los sujetos con AOS de diferente severidad para este dominio. En una reciente revisión (Kilpinen, Saunamäki y Jehkonen, 2013) éste se considera uno de los componentes más afectados en sujetos con OSA, tanto al ser comparados con sujetos normales como cuando se utilizan valores normativos. Naismith, Winter, Gotsopoulos, Hickie y Cistulli (2004) encontraron que una disminución en la velocidad de procesamiento se asoció con una peor calidad del sueño, más síntomas somáticos y mayores niveles de ansiedad. No obstante, utilizando tareas semejantes a las de nuestro estudio, algunas investigaciones no han encontrado diferencias entre sujetos con AOS y sujetos normales (Chen et al, 2012; Twigg et al, 2010).

En general, los sujetos con diagnóstico de AOS presentan rendimientos por debajo de lo esperado en el funcionamiento ejecutivo en relación al grupo de comparación (sujetos normales). Los componentes evaluados presentan un estándar diverso de resultados. Los rendimientos en el funcionamiento ejecutivo global sólo se ven afectados en los sujetos con AOS severa; los componentes sensibilidad a la interferencia, capacidad atencional y velocidad de procesamiento sólo están significativamente afectados en sujetos con AOS leve-moderada; la memoria de trabajo, fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y razonamiento abstracto están significativamente afectados tanto en sujetos con AOS leve-moderada como en sujetos con AOS severa; y la programación motora y el control inhibitorio son normales. Cuando se comparan los rendimientos ejecutivos en sujetos con AOS de diferente grado de severidad (leve-moderada y severa) no encontramos diferencias entre los sujetos.

Las investigaciones recientes han demostrado que diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo en sujetos con AOS no se diferencian de sujetos normales cuando las comorbilidades más frecuentes están controladas (Borges, Ginani, Hachul, Cintra, Tufik y Pompéia, 2013). Se ha sugerido que los sujetos con AOS manifiestan

déficits en algunos componentes de las FE en tareas de evaluación neurocognitiva y relatan (subjetivamente) una repercusión leve a moderada sobre la memoria, atención y control emocional (Chen et al, 2012).

El hecho de que hay componentes afectados en las FE en sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada, cuando los comparamos con sujetos diagnosticados de AOS severa y sujetos normales es inesperado (sensibilidad a la interferencia, capacidad atencional y velocidad de procesamiento). Probablemente, estos componentes pueden verse más afectados por otros índices que la somnolencia diurna o AHI (por ejemplo, hipoxemia o múltiples despertares nocturnos). Este resultado sugiere la necesidad de seguir investigando las asociaciones entre las variables polisomnográficas (ejem. IAH, SaO₂, ERAM, RDI) y las variables conductuales (ejem. la somnolencia subjetiva y objetiva).

Por otro lado, nuestros resultados señalan que los rendimientos ejecutivos en pacientes con AOS no difieren en función del grado de severidad del cuadro clínico.

A propósito de la ausencia de diferencias en función de la severidad hay que recordar que los sujetos con AOS tampoco se diferenciaron en términos de somnolencia diurna, edad, escolaridad y se controlaron las principales comorbidades (obesidad, diabetes y síndrome metabólico, ictus, enfermedades cardiovasculares). Así, estos resultados parecen subrayar la relevancia de la somnolencia diurna y el control de las principales comorbidades en el funcionamiento cognitivo en la AOS. Con relación a la somnolencia diurna, el modelo de interpretación de las posibles incidencias de la hipoxemia, de la fragmentación del sueño y de la excesiva somnolencia sobre el funcionamiento cognitivo observado en pacientes con AOS (Knoepe y Aloia, 2009), podría explicar algunas de las cuestiones planteadas. La excesiva somnolencia afecta de forma directa al funcionamiento cognitivo de los pacientes diagnósticos de AOS. La hipoxemia y la fragmentación del sueño, derivadas de los eventos respiratorios

producidos en la AOS, inciden, tanto directa como indirectamente (por provocar también excesiva somnolencia diurna), sobre los rendimientos cognitivos. De esta forma, nuestros resultados concuerdan con este modelo, en la medida en que, ante la ausencia de diferencias entre los grupos en la somnolencia diurna, tampoco se han observado diferencias entre los grupos con respecto a las FE. Borges, Ginani, Hachul, Cintra, Tufik y Pompéia (2013) mostraron que no existen diferencias significativas entre grupos de diferente severidad de AOS en los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo y que el IAH no se correlaciona con ninguno de ellos, concluyendo que, en ausencia de comorbilidades, la AOS no implica defecto cognitivo. Nuestros resultados son sumamente consistentes con los de este estudio, en la medida en que controlamos las comorbilidades más frecuentes y el IAH tampoco mostró diferencias entre los grupos para los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo.

En relación al segundo objetivo las hipótesis planteadas señalan que los sujetos diagnosticados de AOS, de diferentes grados de severidad, presentan peor **ajuste emocional** y **calidad de vida** que los sujetos sanos y que los sujetos con AOS severa peor que los diagnosticados de AOS leve-moderada.

Nuestros resultados sugieren que los sujetos con diagnóstico de AOS de diferente severidad presentan un menor **ajuste emocional** y más sintomatología depresiva que los sujetos sanos, resultados coincidentes con parte de la literatura (Baran, y Richert, 2003; Dumitru et al, 2011; Ishman, Cavey, Mettel y Gourin, 2010; McCall, Harding y O'Donovan, 2006; Schröder y O'Hara, 2005; Surani, Rao, Surani, Guntupalli y Subramanian, 2013). Sin embargo, no fue posible distinguir los sujetos con AOS de diferente severidad en el ajuste emocional global y en la sintomatología depresiva. A este propósito, algunos estudios muestran resultados poco robustos (correlaciones muy frágiles con el IAH, como máximo) tanto para la depresión

(Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhad, 2012; Dominici y Da Mota-Gomes, 2009; Dumitru et al, 2011; McCall, Harding y O'Donovan, 2006) como para la ansiedad (Asghari, Mohammadi, Kamrava, Tavakoli y Farhadi, 2012; Borak, Cieslicki, Koziej, Matuszewski y Zielinski, 1996), no estando claro el papel que desempeñan la ansiedad y la depresión en la AOS (Álvaro, Roberts y Harris, 2013; Andrews y Oei, 2004).

En relación a la **calidad de vida**, tampoco se observaron los resultados esperados.

Cuando se comparan los datos con sujetos sanos, en aspectos relacionados con el funcionamiento físico, el dolor corporal, vitalidad, el funcionamiento social, las limitaciones del desempeño emocional y la salud mental, estos sólo afectan significativamente a los sujetos con AOS leve-moderada; la calidad de vida global y la percepción de salud general se encontraban significativamente por debajo tanto en sujetos con AOS leve-moderada como en sujetos con AOS severa; sólo se han verificado diferencias en las limitaciones al desempeño físico en función de la severidad de la AOS. Al contrario de lo esperado, las limitaciones en el desempeño físico es más evidente en los sujetos con AOS leve-moderada. En el general, la literatura (Antic et al, 2011; Avlonitou, Kapsimali, Varouchakis, Vardavas y Behrakis, 2012; Lopes, Esteves, Bittencourt, Tufik y Mello, 2008; Moyer, Sonnad, Garetz, Helman y Chervin, 2001; Sateia, 2003) apunta a una calidad de vida inferior en los pacientes con AOS, cuando son comparados con sujetos controles. No obstante, también apunta a variables confusionales (ejem. obesidad, diabetes, ictus, enfermedades cardiovasculares) en la relación entre la AOS y la calidad de vida (Atkenson y Basner, 2008; Pamidi, Knutson, Ghods y Mokhlesi, 2012; Guglielmi, Sánchez, Jurado-Gámez, Buela-Casal y Bardwell, 2011; Yang, Hla, McHorney, Havighurst, Badr y Weber, 2000).

El hecho de que los sujetos con AOS leve-moderada presenten rendimientos ejecutivos más bajos en algunos componentes, peor ajuste emocional y en algunos dominios de la calidad de vida, es inesperado y paradójico.

Tal resultado puede interpretarse a través del uso exclusivo del IAH como medida de severidad. El IAH presenta problemas complejos de medida. Es un índice de Apneas e hipopneas y no solamente un índice de Apneas. Pues bien, siendo así, si un paciente A que obtuvo en una polisomnografía nocturna un IAH=32 (con 22 apneas y 18 hipopneas), se compara con un paciente B con IAH=29 (con 27 apneas y 2 hipopneas), el paciente B tendrá un diagnóstico de AOS severa y el paciente A tendrá un diagnóstico de AOS moderada. Los IAH de severidad leve a moderada (11-30) son potencialmente más variables (en dos medidas polisomnográficas) que los IAH extremos (muy ligeros o muy severos) y la utilización de una única medida de este índice, en una única polisomnografía, puede desvirtuar la clasificación de la severidad de la AOS (Westbrook et al, 2007). Así, los sujetos que obtengan en una primera polisomnografía, un IAH de leve a moderado (11-30) podrán, en una segunda polisomnografía, obtener un IAH severo. En nuestro estudio, el 37,5% de los sujetos diagnosticados con AOS ($n=40$) tenían un IAH entre 11 y 30 (15 de los sujetos incluidos en el grupo diagnosticado con AOS de leve a moderada). Más de un tercio de los sujetos presentó un IAH de leve a moderado y, por tanto, potencialmente variable, dado que podrá haber influido en el resultado, en la medida en que la media del IAH en este grupo es de 18,46 (DE=8,73).

Otra interpretación para este dato puede estar relacionada con el uso de los nuevos criterios de la AASM para la codificación de las hipopneas y su impacto en el IAH – criterio de Chicago, criterio alternativo o criterio recomendado (Ruehland, Rochford, O'Donoghue, Pierce, Singh y Thornton, 2009). Los sujetos diagnosticados

con AOS que integran nuestra muestra fueron reclutados en diferentes hospitales que usan distintos sistemas de codificación para las hipopneas.

Otro dato que puede haber afectado a este resultado se refiere al tipo de IAH valorado (posicional o no posicional). Los sujetos fueron valorados por polisomnografías no posicionales y el IAH resultante (IAH general) es la media de los eventos respiratorios por hora del sueño (independientemente de la posición más frecuente y duradera en la que duerma el sujeto). A pesar de que este IAH general esté considerado el menos variable, y por tanto el más fidedigno, también se sabe que el porcentaje de sujetos con elevada variabilidad en el IAH valorado en exclusiva posición de supino (posición que favorece más eventos respiratorios; AASM, 1997, 2001) es muy superior a la de los sujetos con elevada variabilidad en el IAH general (que incluye todas las posiciones del sueño), exceptuando los casos en los que la posición de supino excede el 35% más de una noche (Westbrook et al., 2007). A pesar de que no hemos tenido acceso a la valoración de la posición más frecuente del sueño en los sujetos estudiados, es posible que este factor haya afectado más en los sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada. Este indicador presenta problemas tanto en su concepción (pues no se trata de un índice que incluya exclusivamente episodios apneicos sino también hipoapneicos, sin ponderarlos) como en su estabilidad como medida (los índices medios son mucho más variables que los índices extremos). Nuestros resultados apuntan, a la necesidad de que se reconsidere este indicador, ya sea como medida de severidad o como prueba diagnóstica exclusiva, sin otros indicadores polisomnográficos y/o sintomatológicos y, sobre todo, estudiar su asociación, esencialmente con los niveles saturación de oxígeno y número de despertares.

En las hipótesis relacionadas con el tercer objetivo se planteó, que en los sujetos diagnosticados de AOS de diferentes grados de severidad, el funcionamiento ejecutivo se asociaba con el ajuste emocional y con la calidad de vida. Es decir, se esperaba que

cuanto mejores fuesen los rendimientos ejecutivos, mejor sería el ajuste emocional y mejor sería la calidad de vida percibida.

En lo que se refiere a las relaciones entre el funcionamiento ejecutivo y el ajuste emocional (depresión y ajuste emocional general), se verificó un estándar heterogéneo tanto en lo que concierne a los diferentes componentes ejecutivos, como en lo que respecta a la severidad. La memoria de trabajo, programación motora y razonamiento abstracto no mostraron ninguna asociación con el ajuste emocional, en ninguno de los grupos. Los rendimientos ejecutivos globales, la capacidad atencional y velocidad de procesamiento de la información mostraron asociaciones con el ajuste emocional en ambos grupos. Así, en ambos grupos, cuanto mejores son los rendimientos ejecutivos generales, la capacidad atencional y la velocidad de procesamiento, menos sintomatología depresiva y mayor ajuste emocional se observa. La fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y sensibilidad a la interferencia se asociaron al ajuste emocional solamente en el grupo de sujetos diagnosticados de AOS leve-moderada. En los sujetos con nivel de severidad leve-moderada, cuanto mejor sean los rendimientos en tareas de fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y sensibilidad a la interferencia, menos sintomatología depresiva y mayor ajuste emocional se observa.

A pesar de que la literatura no presenta datos robustos sobre la relación entre AOS y ajuste emocional (Álvarez, Roberts y Harris, 2013; Andrews y Oei, 2004), nuestros resultados sugieren que algunos componentes del funcionamiento ejecutivo no se asocian con el ajuste emocional, como otros lo hacen independientemente de la severidad y otros se asocian de acuerdo con la severidad. En cuanto a los componentes que no se asocian con el ajuste emocional, nuestros resultados son consistentes con los de Chen, Yang y Chen (2011). Estos autores no verificaron ninguna asociación entre los rendimientos cognitivos y las quejas subjetivas (autoevaluadas, donde se encontraban medidas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo, el ajuste emocional y las

actividades de la vida diaria). No obstante, en nuestro estudio han aparecido asociaciones independientes de la severidad y algunas exclusivas para el grupo de severidad leve-moderada. En general, excluyendo la memoria de trabajo, la programación y el razonamiento abstracto, los resultados parecen reflejar diferentes maneras de tratar con las dificultades generadas por la AOS (síntomas y quejas subjetivas), en función de las características de los sujetos. Así, como sugieren Bardwell, Ancoli-Israel y Dismdale (2001) las asociaciones de los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo al ajuste emocional en función de la severidad y la asociación de los rendimientos frontales globales en ambos grupos de severidad sugiere la presencia de diferentes estilos de afrontamiento (*coping styles*) para estos sujetos, dado que el conocimiento por parte de los pacientes con AOS de su problema orgánico de salud tiene un fuerte impacto emocional (Gonçalves, Paiva, Ramos, y Guilleminault, 2004).

En lo que se refiere a la asociación entre el funcionamiento ejecutivo y la calidad de vida, también se constató un estándar heterogéneo tanto en lo que concierne a los componentes, como en lo que se refiere a la severidad. La memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, programación motora y sensibilidad a la interferencia no mostraron ninguna asociación con la calidad de vida, en ninguno de los grupos. Los rendimientos ejecutivos globales, la fluidez verbal y el razonamiento abstracto mostraron asociaciones con la calidad de vida en ambos grupos. Así, cuanto mejores sean los rendimientos ejecutivos globales, la fluidez verbal y el razonamiento abstracto, mejor es la calidad de vida percibida. La capacidad atencional se ha asociado a la calidad de vida solamente en el grupo de AOS severa y la velocidad de procesamiento en el grupo de severidad leve-moderada. Así, para el grupo de mayor severidad, cuanto mayor es la capacidad atencional, mejor es la calidad de vida percibida y, para el grupo

de menor severidad, cuanto menor sea la velocidad de procesamiento mejor es la calidad de vida percibida.

Nuestros resultados presentan un estándar de relación entre funcionamiento ejecutivo y calidad de vida que también es heterogéneo. Tal como para el ajuste emocional, los resultados parecen reflejar diferentes maneras de tratar con las dificultades generadas por la AOS (síntomas y quejas subjetivas), de acuerdo con las dificultades más frecuentes en el día a día (físicas, emocionales y sociales). Así, una vez más, los resultados de nuestro estudio identifican diferentes asociaciones del funcionamiento ejecutivo a la calidad de vida, independientes de la severidad y otras relacionadas con la severidad.

En cuanto a las FE, serán necesarias más investigaciones sobre los determinantes de la somnolencia diurna (que pueden ser variados, como, por ejemplo, la narcolepsia, el insomnio o los simples déficits de sueño) y sus asociaciones a las FE y las especificidades en la AOS, sobre todo en su relación con la hipoxemia y los despertares (Knoepe y Aloia, 2009). Así, hay que discernir en los modelos de Knoepe y Aloia (2009) o de Beebe y Gozal (2002) cuál de los tres factores tendrá más impacto en la AOS (hipoxemia, somnolencia diurna, múltiples despertares). Para eso será necesario llevar a cabo investigaciones donde se comparen sujetos con diagnóstico de AOS (donde la hipoxemia, la somnolencia diurna y los despertares están presentes) con grupos de sujetos donde sólo una de las condiciones sea prevalente (ej. narcolepsia – esencialmente, somnolencia diurna, insomnio – esencialmente, múltiples despertares; Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica – esencialmente, hipoxemia). Asimismo, será necesario utilizar como criterio para la severidad más medidas polisomnográficas (ej. número de despertares e insaturación de oxígeno) o, eventualmente, crear una medida compuesta de severidad a partir de valores estandarizados de diferentes medidas polisomnográficas.

Nuestros resultados también permiten una reflexión sobre el posible papel del FE en la regulación emocional. De acuerdo con las ya reiteradas preocupaciones de Struss y Alexander (2000) y con la sugerencia de Ardila (2008) referente al papel del FE en la regulación emocional y socioafectiva, en el caso de la AOS es primordial seguir investigando este problema. El hecho de que los grupos se diferencien con respecto al ajuste emocional y a la calidad de vida, aunque de forma inversa a lo esperado, así como de que se observen diferentes asociaciones entre distintos componentes del funcionamiento ejecutivo y aquellas variables, de acuerdo con la severidad de la perturbación, constituye un importante estímulo para seguir estudiando el papel que las FE pueden tener sobre el ajuste emocional y psicoafectiva de los enfermos con AOS.

CAPÍTULO 9. CONCLUSIONES

9. CONCLUSIONES

Funcionamiento ejecutivo

- Los rendimientos en tareas de fluidez verbal semántica, programación motora y control inhibitorio en sujetos con AOS (leve-moderada y severa) son normales, cuando son comparados con los obtenidos por sujetos sin AOS.
- Los participantes con AOS severa presentan rendimientos más bajos en tareas de fluidez de acciones que los sujetos con AOS leve-moderada y que los sujetos normales.
- Los sujetos con AOS leve-moderada, presentan rendimientos en tareas de fluidez de acciones normales, cuando son comparados con los obtenidos en sujetos sin AOS.
- Los rendimientos en tareas que evalúan sensibilidad a la interferencia, capacidad atencional y velocidad de procesamiento se encuentran por debajo de lo esperado en sujetos con AOS leve-moderada y en en sujetos con AOS severa, cuando son comparados con sujetos sin AOS.
- Los rendimientos en tareas de memoria de trabajo, fluidez verbal fonética, flexibilidad cognitiva y razonamiento abstracto se encuentran por debajo de lo esperado tanto en sujetos con AOS leve-moderada, como en sujetos con AOS severa.
- Cuando se comparan entre si los sujetos con AOS leve-moderada y AOS severa no existen diferencias en los rendimientos observados en los diferentes componentes del funcionamiento ejecutivo evaluados en este trabajo (memoria de trabajo, fluidez verbal, flexibilidad cognitiva, programación motora, sensibilidad a la interferencia, inhibición, razonamiento abstracto, capacidad atencional y velocidad de procesamiento).

Ajuste emocional

- Los sujetos con AOS de diferente grado de severidad (leve-moderada y severa) presentan un menor ajuste emocional global y más sintomatología depresiva que los sujetos sin AOS.
- Los sujetos con AOS de diferente grado de severidad (leve-moderada y severa) no difieren entre ellos en relación al ajuste emocional global y la presencia de sintomatología depresiva.

Calidad de vida

- Los resultados de las subescalas del SF-36 de funcionamiento físico, dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones al desempeño emocional y salud mental están por debajo de lo esperado en los sujetos con AOS leve-moderada, cuando son comparados con sujetos normales. Cuando el grado de severidad de la AOS es severo, los resultados son similares a los observados en los participantes sin AOS.
- Los resultados de las subescalas del SF-36 sobre calidad de vida global y percepción de salud general se encuentran por debajo de lo esperado tanto en sujetos con AOS leve-moderada, como en sujetos con AOS severa, cuando son comparados con sujetos sin AOS.
- Los sujetos con AOS leve-moderada presentan más limitaciones en el desempeño físico de la subescla SF-36, que los sujetos diagnosticados con AOS severa.

Funcionamiento ejecutivo y ajuste emocional

- Los rendimientos en tareas de memoria de trabajo, programación motora y razonamiento abstracto no están relacionados ni con el ajuste emocional ni con la

sintomatología depresiva en los pacientes con AOS independientemente del grado de severidad.

- Los rendimientos en tareas que evalúan capacidad atencional y velocidad de procesamiento presentan una relación directa con el ajuste emocional global tanto en sujetos con AOS leve-moderada, como en sujetos con AOS severa.
- Los rendimientos en tareas de fluidez verbal semántica, flexibilidad cognitiva y sensibilidad a la interferencia presentan una relación positiva solamente en el grupo de sujetos diagnosticados con AOS leve-moderada.

Funcionamiento ejecutivo y calidad de vida

- Los componentes de memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, programación motora y sensibilidad a la interferencia no están relacionados con la severidad de la AOS.
- Los rendimientos en tareas de fluidez verbal y de razonamiento abstracto están relacionados con la calidad de vida que presentan los pacientes con AOS de diferente grado de severidad.
- Los rendimientos en tareas que evalúan la capacidad atencional está relacionada de manera directa con la calidad de vida solamente en el grupo de AOS severa.
- La velocidad de procesamiento está relacionada negativamente con la calidad de vida solamente en el grupo de severidad leve-moderada.

Conclusión general y futuras investigaciones

El IAH no parece constituir una medida fidedigna de la severidad de la AOS para el estudio de variables neuropsicológicas y socioemocionales. Su concepción (no se trata de un índice que incluya exclusivamente episodios apneicos sino también hipoapneicos, sin diferenciarlos y sin ponderar) y su variabilidad como medida

(esencialmente en los valores entre 11 y 30) sugieren la necesidad de reconsiderar este indicador, ya sea como medida de severidad o como prueba diagnóstica exclusiva, sin otros indicadores polisomnográficos y/o sintomatológicos. Asimismo, sería también necesario estudiar su asociación con otros indicadores como los niveles saturación de oxígeno y el número de despertares. Una limitación importante de este estudio es que a los sujetos del grupo de comparación no se les ha realizado polisomnografía.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

- AASM (1990). *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual (ICSD)*. Rochester Minn: American Academy of Sleep Medicine in association with European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research and Latin American Sleep Society
- AASM (1997). *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. (ICSD). Update*. Rochester Minn: American Academy of Sleep Medicine in association with European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research and Latin American Sleep Society
- AASM (2001). *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. (ICSD.) Revised*. Rochester Minn: American Academy of Sleep Medicine in association with European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research and Latin American Sleep Society.
- AASM (2005) *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Classification of Sleep Disorders Manual. 2nd edition (ICD2)*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- AASM (2014). *The International Classification of Sleep Disorders. Third edition (ICSD3)*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine
- Ackermann, S., Hartmann, F., Papassotiropoulos, A., Quervain, D., & Rasch, B. (2013). Associations between basal cortisol levels and memory retrieval in healthy young individuals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25, 1896-1907.
doi:10.1162/jocn_a_00440.
- Addison-Brown, K.J., Letter, A.J., Yaggi, K., McClure, L.A., Unverzagt F.W., Howard, V.J., (...) Wadley, V.G. (2014). Age differences in the association of obstructive sleep apnea

- risk with cognition and quality of life. *Journal of Sleep Research*, 23, 69-76. doi: 10.1111/jsr.12086.
- Afonso, M.J. (2004). WAIS-III: Estudo metrológico da primeira forma experimental portuguesa. In C. Machado, L. Almeida, M. Gonçalves, & V. Ramalho (Orgs.), *Avaliação Psicológica: Formas e Contextos*, 10, 104-113. Braga: Psiquilíbrios.
- Aihara, K., Oga, T., Harada, Y., Chihara, Y., Handa, T., Tanizawa, K., (...) Chin, K. (2012). Analysis of anatomical and functional determinants of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 16, 473-481. doi:10.1007/s11325-011-0528-7.
- Akashiba, T., Kawahara, S., Akahoshi, T., Omori, C., Saito, O., Majima, T., & Horie, T. (2002). Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 122, 861-865.
- Albuquerque, M.L. (2002). Síndromes Frontais. Avaliação do lobo frontal (LF) e as suas conexões. *Psicologia*, 14, 123-155.
- Alchanatis, M., Deligiorgis, N., Zias, N., Amfilochiou, A., Gotsis, E., Karakatsani, A., & Papadimitriou, A. (2004). Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnea: a proton MR spectroscopy study. *European Respiratory Journal*, 6, 980-986. doi:10.1183/09031936.04.00127603.
- Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A., Dionellis, G. & Orphanidou, D. (2005). Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *Journal of Sleep Research*, 14, 69-75. doi:10.1111/j.1365-2869.2004.00436.x.
- Aldrich, M. S. (1999). *Sleep Medicine*. Contemporary Neurology Series. Oxford: Oxford University Press
- Allison, T. & Cicchetti, D. (1976). Sleep in mammals: ecological and constitutional correlates. *Science*, 4266, 732-734. doi:10.1126/science.982039

- Allison, T., Van Twyver, H., & Goff, W. R. (1972), Electrophysiological studies of the echidna. *Tachyglossus aculeatus*. I. Waking and sleep. *Archives Italiennes de Biologie*, *110*, 145—84.
- Allada, R. & Siegel, J.M. (2008). Unearthing the phylogenetic roots of sleep. *Current Biology*, *18*, R670-679
- Alphen, B., Yap, M., Kirszenblat, L., Kottler, B. & Swinderen, B. (2013). A Dynamic Deep Sleep Stage in *Drosophila*. *The Journal of Neuroscience*, *33*, 6917– 6927.
doi:10.1523/JNEUROSCI.0061-13.2013.
- Aloia, M.S., Arnedt, J.T., Smith, L., Skrekas, J., Stanchina, M., & Millman, R.P. (2005). Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, *6*, 115-121.
- Alvaro, P.K., Roberts, R.M., & Harris, J.K. (2013). A Systematic Review Assessing Bidirectionality between Sleep Disturbances, Anxiety, and Depression. *Sleep*, *36*, 1059-1068.
- Amzica, F. & Steriade, M. (1997) The K-complex: its slow (<1 Hz) rhythmicity and relation with delta waves. *Neurology*, *49*, 952-959.
- Anandam, A., Akinnusi, M., Kufel, T., Porhomayon, J., & El-Solh, A.A. (2013). Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep and Breathing*, *17*, 227-234.
- Andreou, G., Vlachos F., & Mankanikas, K. (2012). Neurocognitive Deficits in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). In Th. Heinbockel (Ed). *Neuroscience*, (93-114) ISBN: 978-953-51-0617-3, InTech, doi:10.5772/33845.
- Andrews, J.G. & Oei, T.P.S. (2004). The roles of depression and anxiety in the understanding and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clinical Psychology Review*, *24*, 1031-1049.

- Antic, N.A., Catcheside, P., Buchan, C., Hensley, M., Naughton, M.T., Rowland, S., (...) McEvoy, R.D. (2011). The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*, 34, 111–119.
- APA. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3rd ed., text rev). Washington, DC: APA.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: APA.
- APA. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed., text rev.). Washington, DC: APA.
- APA. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: APA
- Araújo, F., Pais Ribeiro, J., Oliveira, A., & Pinto, C. (2007). Validação do Índice de Barthel numa amostra de idosos não institucionalizados. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 25, 59-66.
- Araújo, F., Pais Ribeiro, J.L., Oliveira, A., Pinto, C., & Martins, T. (2008). Validação da escala de Lawton e Brody numa amostra de idosos não institucionalizados. *Actas do 7º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde* (655-659). Porto: Universidade do Porto.
- Archbold, K.H., Borghesani, P.R., Mahurin, R.K., Kapur, V.K., & Landis, C.A. (2009). Neural activation patterns during working memory tasks and OSA disease severity: preliminary findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5, 21-27.
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68, 92-99. doi:10.1016/j.bandc.2008.03.003.
- Ardila, A., Galeano, L.M., & Rosselli, M. (1998). Toward a model of neuropsychological activity. *Neuropsychology Review*, 8, 171-190. doi:10.1023/A:1021618218943.

- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., & Öberg, G. (2006). Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). *International Journal of Psychology, 41*, 324-332. doi:10.1080/00207590500345542.
- Ardila, A. & Pineda, D.A. (2000). Factor structure of nonverbal cognition. *International Journal of Neuroscience, 104*, 125-144. doi:10.3109/00207450009035013.
- Ardila, A., Rosselli, M., & Bateman, J.R. (1994). Factorial structure of cognitive activity. *Behavioral Neurology, 7*, 49-58.
- Ardila, A., Surloff, Ch., & Mark, V.W. (2007). *Dysexecutive syndromes*. San Diego CA: Medlink Neurology.
- Areza-Fegyveres, R., Kairalla, R.A., Carvalho, C.R., & Nitrini, R. (2010). Cognition and chronic hypoxia in pulmonary diseases. *Dementia Neuropsychologia, 4*, 14-22.
- Arnau, R.A. & Thompson, B. (2000). Second order confirmatory factor analysis of the WAIS-III. *Assessment, 7*, 237-246. doi:10.1177/107319110000700304.
- Aron, A.R., Fletcher, P.C., Bullmore, E.T., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (2004). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience, 6*, 115–116.
- Aschoff, J (1965). Circadian rhythms in man. A self-sustained oscillator with an inherent frequency underlies human 24-hour periodicity. *Science, 148*, 1427-1432.
- Aserinsky, E. & Kleitman, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science, 118*, 273-274.
- Asghari, A., Mohammadi, F., Kamrava, S.K., Tavakoli, S., & Farhadi, M. (2012). Severity of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 269*, 2549-2553.

- Atkenson, A. & Basner, R.C. (2008). Quality of life in sleep apnea. In J.C. Verster, S.R. Pandi-Perumal, & D.L. Streiner (eds), *Sleep and Quality of Life in Medical Illness* (79-91). USA: Humana Press.
- Atkinson, R.C. & Shiffrin, R.M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In K.W. Spence, & J.T. Spence, (Eds.) *The Psychology of Learning and Motivation*. Vol 2. (89–195). New York: Academic Press.
- Avlonitou, E., Kapsimalis, F., Varouchakis, G., Vardavas, C.I., & Behrakis, P. (2012). Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep and Breathing*, *16*, 563-569. doi:10.1007/s11325-011-0543-8.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working Memory*. New York: Oxford University Press.
- Baddeley, A.D. (1988). But what the hell is it for? In M. M. Gruneberg, P. E. Morris, & R. N. Sykes (Eds.), *Practical aspects of memory: Current research and issues: Vol. 1: Memory in everyday life* (3–18). Chichester, England: Wiley.
- Baddeley, A.D. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology*, *49*, 5-28. doi:10.1080/027249896392784.
- Baddeley, A.D. & Hitch, G. (1974). Working Memory. In G.H. Bower, (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation*. Vol. 8. (47–89). New York: Academic Press.
- Baddeley, A.D., Thomson, N., & Buchanan, M. (1975). Word length and the structure of short term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *14*, 575–589.
- Baldo, J.V. & Shimamura, A.P. (1998). Letter and category fluency in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychology*, *12*, 259-257. doi:10.1037/0894-4105.12.2.259.
- Baldo, J.V., Schwartz, S., Wilkins, D., & Dronkers, N.F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*, 1-5

- Banich, M.T. (2004). *Cognitive Neuroscience and Neuropsychology* (2nd ed.). Boston: Houghton-Mifflin.
- Baños, J. & Franklin, L.M. (2002). Factor structure of the Mini-Mental State Examination in adult psychiatric inpatients. *Psychological Assessment*, *14*, doi:10.1037/1040-3590.14.4.397
- Baptista, A (1993). *A Génese da Perturbação de Pânico*. Tese de doutoramento não publicada, submetida no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto.
- Baran, A.S. & Richert, A.C. (2003). Obstructive sleep apnea and depression. *CNS Spectrums*, *8*, 128-34.
- Bardwell, W.A, Moore, P., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J.E. (2003). Fatigue in obstructive sleep apnea is driven by depressive symptoms and not apnea severity. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 350-355. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.350.
- Bardwell, W.A., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J.E. (2007). Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: a replication study. *Journal of Affective Disorders*, *97*, 181-186.
- Barkley, R.A. (2000). Genetics of childhood disorders: XVII. ADHD, Part I: The executive functions and ADHD. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*, *39*, 1064-1068.
- Barnes, J.J., Dean, A.J., Nandam, L.S., O'Connell, R.G., & Bellgrove, M.A. (2011). The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biological Psychiatry*, *69*, e127-143. doi:10.1016/j.biopsych.2010.12.040.
- Barry, D., Bates, M.E., & Labouvie, E. (2008). FAS and CFL forms of verbal fluency differ in difficulty: A meta-analytic study. *Applied Neuropsychology*, *15*, 97-106. doi:10.1080/09084280802083863.

- Basner, M., Rao, H., Goel, N., & Dinges, D.F. (2013). Sleep deprivation and neurobehavioral dynamics. *Current Opinions in Neurobiology*, 23, 854-863.
doi:10.1016/j.conb.2013.02.008.
- Basta, M., Lin, H.M., Pejovic, S., Sarrigiannidis, A., Bixler, E.O., & Vgontzas, A.N. (2008). Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: Sex differences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4, 19-25.
- Bawden, F.C., Oliveira, C.A., & Caramelli, P. (2011). Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 69, 585-589.
- Bear, M.F., Connors, B.W., & Paradiso, M.A. (2001). *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso* (2ª ed). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., & Anderson, S.W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7-15.
- Bechara, A., Tranel, D., & Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123, 2189-2202.
- Beck, A.T., Rush, A.J., Shaw, B.F., & Emery, G. (1979). *Cognitive Therapy of Depression*. New York: Guilford.
- Beck, A.T. & Steer, R.A. (1984). Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of Clinical Psychology*, 40, 1365-1367. doi: 10.1002/1097-4679(198411).
- Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories - IA and - II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67, 588-597. doi:10.1207/s15327752jpa6703_13.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.

- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
- Bédard, M.A., Montplaisir, J., Richer, F., Rouleau, I., & Malo, J. (1991). Obstructive sleep apnea syndrome: Pathogenesis of neuropsychological deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 13, 950-964. doi:10.1080/01688639108405110.
- 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, 1-16. doi:10.1046/j.1365-2869.2002.00289.x.
- Beebe, D.W., Groesz, L., Wells, C., Nichols, A., & McGee, K. (2003). The Neuropsychological Effects of Obstructive Sleep Apnea (OSA): A meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*, 26, 298–307.
- Bell-Pedersen, D., Cassone, V.M., Earnest, D.J., Golden, S.S., Hardin, P.E., Thomas, T.L., & Zoran, M.J. (2005). Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nature Reviews Genetics*, 6, 544-556.
- Benjamin, A.B., Mossman, D., Graves, N.S., & Sanders, R.D. (2006). Tests of a symptom checklist to screen for comorbid psychiatric disorders in alcoholism. *Comprehensive Psychiatry*, 47, 227–233. doi:10.1016/j.comppsy.2005.08.003.
- Benton, A.L. (1969). Development of a multilingual aphasia battery: Progress and problems. *Journal of the Neurological Sciences*, 9, 39–48.
- Benton, A.L. (1992). *Benton Visual Retention Test* (5th ed.). San Antonio: The Psychological Corporation
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1989). *Multilingual Aphasia Examination* (2nd ed.). Iowa City: AJA.

- Benton, A.L., Hamsher, K., & Sivan, A.B. (1976). *Multilingual Aphasia Examination*. Iowa City, IA: AJA.
- Berry, R.B., Budhiraja, R., Gottlieb, D.J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V.K., (...) Tangredi, M.M. (2012). Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15, 597-619. doi:10.5664/jcsm.2172.
- Biblia Sagrada. (1981). Lisboa: Edições da Palavra Viva.
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Ten Have, T., Tyson, K., & Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men, I: prevalence and severity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157, 144-148. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9706079
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Ten Have, T., Rein, J., Vela-Bueno, A., & Kales, A. (2001). Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 608-613. doi:10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
- Bledowski, C., Kaiser, J., & Rahm, B. (2010). Basic operations in working memory: Contributions from functional imaging studies. *Behavioural Brain Research*, 214, 172–179. doi:10.1016/j.bbr.2010.05.041.
- Bloch, K.E., Schoch, O.D., Zhang, J.N., & Rossi, E.W (1999). German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*, 66, 440-446. doi:10.1159/000029408.
- Blomm, J.W., Kaltenborn, W.T., & Quan, S.F. (1988). Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*, 4, 678-683. doi:10.1378/chest.93.4.678
- Bonsignore, M.R., Borel, A-L., Machan, E. & Grunstein, R. (2013). Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *European Respiratory Review*, 22, 353-364. doi:10.1183/09059180.00003413.

- Boone, B.K., Ponton, M.O., Gorsuch, R.L., Gonzalez, J.J., & Miller, B.L. (1998). Factor analysis of four measures of prefrontal lobe functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*, 585-595.
- Borak, J., Cieśliski, J.K., Koziej, M., Matuszewski, A., & Zielinski, J. (1996). Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research*, *5*, 123-127.
- Borbély, A. A. & Achermann, P. (2000) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. M. H. Kryger, T. Roth and W. C. Dement, W.B. (Eds) (377-390). Saunders Co., Philadelphia, PA.
- Borges, J.G., Ginani, G.E., Hachul, H.H., Cintra, F.D., Tufik, S., & Pompéia, S. (2013). Executive functioning in obstructive sleep apnea syndrome patients without comorbidities: Focus on the fractionation of executive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35*, 1094-1107.
doi:10.1080/13803395.2013.858661.
- Brickman, A., Paul, R.H., Cohen, R.A., Williams, L.M., MacGregor, K.L., Jefferson, A.L., & Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *5*, 561-573.
- Brophy, C.J., Norvell, N.K., & Kiluk, D.J. (1988). An examination of the factor structure and convergent and discriminant validity of the SCL-90R in an outpatient clinic population. *Journal of Personality Assessment*, *52*, 334 – 340. doi:10.1207/s15327752jpa5202_14.
- Browman, C.P., Sampson, M.G., Yolles, Gujavarty, K.S., Weiler, S.J., Walsleben, J.A., (...) Mitler, M.M. (1984). Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*, *85*, 435-438.
doi:10.1378/chest.85.3.435.

- Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., & McCarley, R.W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*, *92*, 1087-1187.
doi:10.1152/physrev.00032.2011.
- Bruce, Th. (2004). *Exploratory and Confirmatory Factor Analysis: Understanding Concepts and Applications*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Bucks R.S., Olaithe M., & Eastwood P. (2012). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology*, *18*, 61-70. doi:10.1111/j.14401843.2012.02255.x.
Review.
- Bull, R. & y Scerif, G. (2001). Executive functioning as a predictor of children's mathematics ability: Inhibition, switching, and working memory. *Developmental Neuropsychology*, *19*, 273–293. doi:10.1207/S15326942DN1903_3.
- Bunge, S.A., Dudukovic, N.M., Thomason, M.E., Vaidya, C.J., & Gabrieli, J.D. (2002). Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: Evidence from fMRI. *Neuron*, *33*, 301–311.
- Burke, T.M., Markwald, R.R., Chinoy, E.D., Snider, J.A., Bessman, S.C., Jung, C.M., & Wright, K.P. (2013). Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock. *Sleep*, *36*, 1617–1624. doi:10.5665/sleep.3110.
- Burgess, P.W. & Simons, J.S. (2005). Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. In P.W. Halligan & D.T. Wade (Eds.) *Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits* (211-231). Oxford University Press, Oxford.
- Burgess, P.W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B.A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*, 547-558.

- Burgess, H.J., Sharkey, K.M., & Eastman, C.I. (2002). Brightlight, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Medicine Review*, 6, 407–420.
- Burton, L., Henninger, D., & Hafetz, J. (2005). Gender differences in relationships of mental rotation, verbal fluency, and SAT scores to finger length ratios as hormonal indices. *Developmental Neuropsychology*, 28, 493-505. doi:10.1207/s15326942dn2801_3.
- Burruss, J.W., Hurley, R.A., Taber, K.H., Rauch, R.A., Norton, R.E., & Hayman, L.A. (2000). Functional neuroanatomy of the frontal lobe circuits. *Radiology*, 214, 227-230.
- Busch, M.R., Booth, J.E., McBride, A., Vanderploeg, R.D., Curtiss, G., & Duchnick, J.J. (2005). Role of executive functioning in verbal and visual memory. *Neuropsychology*, 19, 171-180. doi:10.1037/0894-4105.19.2.171.
- Buxbaum, S.G., Elston, R.C., Tishler, P.V., & Redline, S. (2002). Genetics of the apnea hypopnea index in caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genetic Epidemiology*, 22, 243-253. doi:10.1002/gepi.0170
- Cahali, M.B. (2007). Consequências da síndrome de apneia obstrutiva de sono. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73, 290. doi:10.1590/S0034-72992007000300001.
- Cakirer, B., Hans, M.G., Graham, G., Aylor, J., Tishler, P., & Redline, S. (2001). The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and african-americans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 947-950. doi:10.1164/ajrccm.163.4.2005136
- Campos, R.C. & Gonçalves, B. (2004) Alguns dados sobre a prevalência de sintomatologia depressiva na população universitária portuguesa. In C. Machado, L. Almeida, M. Gonçalves e V. Ramalho (Eds.), *Actas da X Conferência Internacional de Avaliação Psicológica: Formas e contextos* (pp. 50-53). Braga: Psiquilibrios Edições.

- Campos, R.C. & Gonçalves, B. (2011). The Portuguese version of Beck Depression Inventory-II (BDI-II): Preliminary psychometric data. *European Journal of Psychological Assessment, 27*, 258-264. doi:10.1027/1015-5759/a000072.
- Canessa, N., Castronovo, V., Cappa, S.F., Aloia, M.S., Marelli, S., Falini, A., (...) 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*, 1419-1426. doi:10.1164/rccm.201005-0693OC.
- Cano-Pumarega, I., Durán-Cantolla, J., Aizpuru, F., Miranda-Serrano, E., Rubio, R., Martínez-Null, C., (...) Barbé, F. (2011). Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 184*, 1299-1304. doi:10.1164/rccm.201101-0130OC.
- Capellini, I., Barton, R.A., McNamara, P., Preston, B. & Nunn C.L. (2008). A phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep. *Evolution, 62*, 1764-1776. doi:10.1111/j.1558-5646.2008.00392.x
- Caples, S.M., Gami, A.S., & Somers, & V.K. (2005). Obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine, 142*, 187-197. doi:10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00010
- Caporro, M., Haneef, Z., Yeh, H.J., Lenartowicz, A., Buttinelli, C., Parvizi, J., & Stern, J.M. (2012). Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clinical Neurophysiology, 123*, 303-309. doi:10.1016/j.clinph.2011.06.018.
- Carpenter, P.A., Just, M.A., & Reichle, E.D. (2000). Working memory and executive function: Evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology, 10*, 195-199.
- Carskadon, M.A. & Dement, W.C. (1977). Sleep tendency: an objective measure of sleep loss. *Sleep Research, 6*:200.

- Carskadon, M.A. & Dement, W.C. (2000). *Normal Human Sleep: An Overview. Principles and Practice of Sleep Medicine* (3rd ed.). Philadelphia: W.B. Saunders, 15-25.
- Carskadon, M.A. & Dement, W.C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In M.H. Kryger, T.Roth, & W.C. Dement (Eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th edition, (16-26). St.Louis: Elsevier Saunders.
- Carskadon, M.A., Dement, W.C., Mitler, M.M., Roth, T., Westbrook, P., & Keenan, S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 9, 519-524.
- Carskadon M.A. & Rechtschaffen A. (2005). Monitoring and staging human sleep. In: M.K. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. (1359-1377) Philadelphia: Elsevier.
- Cartwright, R.D., Lloyd, S., Lillie, J., & Kravitz, H. (1985). Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep*, 8, 87–94.
- Casale, M., Pappacena, M., Rinaldi, V., Bressi, F., Baptista, P., & Salvinelli, F. (2009). Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Current Genomics*, 10, 119-26. doi:10.2174/138920209787846998.
- Cassone, V.M. (1990). Effects of melatonin in vertebrates circadian systems. *Trends in Neuroscience*, 13, 457-464.
- Chan, R.C.K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E.Y.H. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 201 – 216. doi:10.1016/j.acn.2007.08.010.
- Chan, W., Coutts, S.B., & Hanly, P. (2010). Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and minor stroke: opportunity for risk reduction of recurrent stroke? *Stroke*, 41, 2973-2975. doi:10.1161/STROKEAHA.110.596759.

- Chaytor, N.S., Schmitter-Edgecombe, M., & Burr, R. (2006). Improving the ecological validity of executive functioning tests: Environmental demands and compensatory strategies. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*, 217-227. doi:10.1016/j.acn.2005.12.002
- Chen, N.H., Johns, M.W., Li, H.Y., Chu, C.C., Liang, S.C., Shu, Y.H., (...) Huang, P.C. (2002). Validation of a Chinese version of the Epworth Sleepiness Scale. *Quality of Life Research*, *11*, 817-821. doi:10.1023/A:1020818417949.
- Chen, C., Yang, C., & Chen, N. (2012). Objective versus subjective cognitive functioning in patients with obstructive sleep apnea. *The Open Sleep Journal*, *5*, 33-42.
- Chi, L., Comyn, F-L., Mitra, N., Reilly, M.P., Wan, F., Maislin, G., (...) Schwab, R.J. (2011). Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *European Respiratory Journal*, *38*, 348-358. doi:10.1183/09031936.00119210.
- Chiner, E., Arriero, J.M., Signes-Costa, J., Marco, J., & Fuentes, I. (1999). Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Archivos de Bronconeumologia*, *35*, 422-427.
- Chokroverty S. (2010). Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*, *131*, 126-140.
- Chung, H.J., Weyandt, L.L., & Swentozky, A. (2014). The Physiology of Executive Functioning. In S. Goldstein and J.A. Naglieri (eds.). *Handbook of Executive Functioning*. (13-27). New York: Springer Science+Business Media. doi:10.1007/978-1-4614-8106-5_2.
- Cistulli, P.A. (1996). Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnea: Implications for treatment. *Respirology*, *1*, 167-174. doi:10.1111/j.1440-1843.1996.tb00028.x.
- Clark, D.G., Wadley, V.G., Kapur, P., DeRamus, T.P., Singletary, B., Nicholas, A.P., (...) Deutsch, G. (2014). Lexical factors and cerebral regions influencing verbal fluency

- performance in MCI. *Neuropsychologia*, *54*, 98-111.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.010.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, *139*, 209–221.
- Coolidge, F.L., Thede, L.L., & Young, S.E. (2000). Heritability and the comorbidity of ADHD with behavioral disorders and executive function deficits: a preliminary investigation. *Developmental Neuropsychology*, *17*, 273-287.
- Collette, F. & Van der Linden, M., (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*, 105-125.
- Coolidge, F.L. & Wynn, T. (2001). Executive functions of the frontal lobes and the evolutionary ascendancy of Homo Sapiens. *Cambridge Archaeological Journal*, *11*, 255-260.
- Corbett, B.A., Constantine, L.J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit. *Psychiatry Research*, *166*, 210–222. doi:10.1016/j.psychres.2008.02.005.
- Corey, J.P., Houser, S.M., & Ng, B.A. (2000). Nasal congestion: a review of its etiology, evaluation, and treatment. *Ear, Nose, and Throat Journal*, *79*, 690-698.
- Corner, M. (2013). Call it sleep - what animals without backbones can tell us about the phylogeny of intrinsically generated neuromotor rhythms during early development. *Neuroscience Bulletin*, *29*, 373-80. doi:10.1007/s12264-013-1313-3
- Corner, M. & van der Togt, Ch. (2012). No phylogeny without ontogeny — a comparative and developmental search for the sources of sleep-like neural and behavioral rhythms. *Neuroscience Bulletin*, *28*, 25-38. doi:10.1007/s12264-012-1062-8

- Crepaldi, D., Berlingeri, M., Cattinelli, I., Borghese, N.A., Luzzatti, C., & Paulesu, E. (2013). Clustering the lexicon in the brain: A meta-analysis of the neurofunctional evidence on noun and verb processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 303.
doi:10.3389/fnhum.2013.00303
- Cyr, J.J., McKenna-Foley, J.M., & Peacock, E. (1985). Factor structure of the SCL-90-R: Is there one? *Journal of Personality Assessment*, 49, 571-578.
doi:10.1207/s15327752jpa4906_2.
- Dagher, A., Owen, A.M., Boecker, H., & Brooks, D.J. (1999). Mapping the network for planning: A correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain*, 122, 1973–1987. doi:10.1093/brain/122.10.1973.
- Daltro, C.H.C., Fontes, F.H.O., Santos-Jesus, R., Gregório, P.B., & Araújo, L.M.B. (2006). Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: Associação como obesidade, gênero e idade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 50, 74-81.
- Damásio, A. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. USA: Avon Books.
- Damásio, A.R. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 351, 1413–1420.
- Damásio, A. R. & Tranel, D. (1993). Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 4957-4960.
- Damásio, H., Grabowsky, T. J., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damásio, A. R. (1994). *The return of Phineas Gage: The skull of a famous patient yields clues about the brain*. *Science*, 264, 1102-1105.
- D'Ambrosio, C., Bowman, T., & Mohsenin, V. (1999). Quality of life in obstructive sleep apnea. *Chest*, 115, 123-129.

- Dancey, D.R., Hanly, P.J., Soong, C., Lee, B., & Hoffstein, V. (2001). Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest, 120*, 151-155.
- Daniele, A., Giustolisi, L., Silveri, M.C., Colosimo, C., & Gainotti, G. (1994). Evidence for a possible neuroanatomical basis for lexical processing of nouns and verbs. *Neuropsychologia, 32*, 1325-1341.
- Dahlin, E., Nyberg, L., Bäckman, L., & Neely, A.S. (2008). Plasticity of executive functioning in young and older adults: Immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and Aging, 23*, 720-730. doi:10.1037/a0014296.
- D'Elia, L.F., Satz, P., Uchiyama, C.L., & White, T. (1996). *Color Trails Test. Professional Manual*. USA: PAR.
- D'Elia, L. F., Satz, P., & Uchiyama, C. L. (1989). *The development and validity of the Color Figure Mazes: A measure of frontal dysfunction*. Unpublished manuscript.
- De Frias, C.M., Dixon, R.A., & Strauss, E. (2006). Structure of executive functioning tests in healthy older adults. *Neuropsychology, 20*, 206-214.
- Degache, F., Sforza, E., Dauphinot, V., Celle, S., Garcin, A., Collet, Ph., (...) Roche, R. and on behalf of the PROOF Study Group (2013). Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep, 36*, 501–507.
- De las Cuevas, C., Gonzalez De Rivera, J.L., Henry Benitez, M., Monterrey, A.L., Rodriguez-Pulido, F., & Gracia Marco, R. (1991). Análisis factorial de la versión española del SCL-90-R en la población general. *Anales de Psiquiatria, 7*, 93-96.
- De Lecea, L., Kilduff, T.S., Peyron, C., Gao, X., Foye, P.E., Danielson, P.E., (...) Sutcliffe, J.G. (1998). The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 95*, 322-327.
- Delis, D.C. (2012). *Delis-Rating of Executive Function (D-REF)*. USA: Pearson.

- Delis, D.C., Kaplan, E., & Kramer, J.H. (2001). *Delis–Kaplan Executive Function System*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Demakis, G.J. (2003). A meta-analytical review of the sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to frontal and lateralized frontal brain damage. *Neuropsychology, 17*, 255-264.
- Dement, W. & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. *Journal of Experimental Psychology, 53*, 339-346.
- Dempsey, J.A., Xie, A., Patz, D.S., & Wang, D. (2014). Physiology in medicine: Obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment - Considerations beyond airway anatomy. *Journal of Applied Physiology, 116*, 3-12. doi:10.1152/jappphysiol.01054.2013
- Denckla, M. B. (1996). A theory and model of executive function: A neuropsychological approach. In G. R. Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), *Attention, Memory, and Executive Function* (263 – 278). Baltimore, MD: Paul H. Brookes.
- Derderian, S.S., Bridenbaugh, R.H., & Rajagopal, K.R. (1988). Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest, 94*, 1023-1027.
- Derogatis, L.R. (1994). *Symptom Checklist 90-R: Administration, Scoring, and Procedures manual* (3rd ed.). Minneapolis, MN: National Computer Systems.
- Derogatis, L.R. & Savitz, K. (1999). The SCL-90-R, Brief Symptom Inventory and matching clinical rating scales. In M. E. Maruish (Ed.), *The Use of Psychological Testing for Treatment, Planning and Outcomes Assessment* (679-725). London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Derogatis, L.R. & Clearly, P.A. (1997). Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: A study in construct validation. *Journal of Clinical Psychology, 33*, 981-989. doi:10.1002/1097-4679(197710).

- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, L., & Rickels, K. (1971). Neurotic symptoms dimension as perceived by psychiatrists and patients of various social classes. *Archives of General Psychiatry*, 24, 454-464. doi:10.1001/archpsyc.1971.01750110066011.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Covi, L., & Rickels, K. (1972). Factorial invariance of symptom dimensions in anxious and depressive neuroses. *Archives of General Psychiatry*, 27, 659-665. doi:10.1001/archpsyc.1972.01750290069013.
- Derogatis, L.R., Lipman, R.S., Rickels, K., Uhlenhuth, E.H., & Covi, L. (1974). The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. *Behavioral Science*, 19, 1-15.
- Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders (1979). Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep*, 2, 1-154.
- Dicionario de Lingua Portuguesa da Academia das Ciências de Lisboa, 2003, Lisboa: Verbo.
- Dixon, J.B., Schachter, L.M., & O'Brien, P.E. (2005). Polysomnography before and after weight loss in severely obese patients with severe obstructive sleep apnea. *International Journal of Obesity*, 29, 1048-1054.
- Dixon, J.B., Schachter, L.M., O'Brien, P.E., Jones, K., Grima, M., Lambert, G., (...) Naughton, M.T. (2012). Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*, 308, 1142-1149.
- Dominici, M. & Da Mota-Gomes, M. (2009) Obstructive sleep apnea (OSA) and depressive symptoms. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67, 35-39.
- Dozois, D.J.A., Dobson, K.S., & Ahnberg, J.L. (1998). A psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II. *Psychological Assessment*, 10, 83-89.
- Dubocovich, M. L. (2007). Melatonin receptors: Role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*, 8(Suppl 3), 34-42. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.007

- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*, 1621-1626.
- Dumitru, S., Bratis, D., Gyftopoulos, S., Tselebis, A., Xazapis, I., Cronopoulo, K., & Kosmas, E. (2011). Anxiety, depression and alexithymia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal*, *38* (Suppl 55), 2252.
- Duncan, J. (1986). Disorganization of behaviour after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology*, *2*, 271–290. doi:10.1080/02643298608253360.
- Duncan, J. (1995). Attention, intelligence and the frontal lobes. In M.S. Gazzaniga (Ed.) *The Cognitive Neurosciences*. (721-733). Cambridge, MA: MIT Press.
- Duncan, J., Johnson, R., Swales, M., & Freer, C. (1997). Frontal lobes after head injury: Unity and diversity of function. *Cognitive Neuropsychology*, *14*, 713–741.
- Durán-Cantolla & Grupo Español de Sueño (2005). Consenso Nacional sobre el Síndrome de Apneas Hipopneas de Sueño. *Archivos de Bronconeumología*, *41* (Extraordinario 4),12-21.
- Durán, J., Esnaola, S., Rubio, R., & Iztueta, A. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. *163*, 685-689.
- Durmer, J.S. & Dinges, D.F. (2005). Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars in Neurology*, *25*, 117-129.
- Dutt, N., Janmeja, A.K., Mohapatra, P.R., & Singh, A.K. (2013). Quality of life impairment in patients of obstructive sleep apnea and its relation with the severity of disease. *Lung India*, *30*, 289–294. doi:10.4103/0970-2113.120603
- Dyken, M.E., Somers, V.K., Yamada, T., Ren, Z.Y., & Zimmerman, M.B, (1996). Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*, *27*, 401-407.

- Edwards, K.M., Kamat, R., Tomfohr, L.M., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J.E. (2014). Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol. *Sleep Medicine, 15*, 27-32. doi:10.1016/j.sleep.2013.08.789.
- Eguía, V.M. & Cascante, J.A. (2007). Sleep apnea-hypopnea syndrome. Concept, diagnosis and medical treatment. *Anales del sistema sanitario de Navarra, 30 (Suppl 1)*, 53-74. doi:10.4321/S1137-66272007000200005.
- Eggermont L.H., de Boer K., Muller M., Jaschke A.C., Kamp O., & Scherder E.J. (2012). Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart, 98*,1334-1340. doi:10.1136/heartjnl-2012-301682.
- Elias, M.F., Elias, P.K., Sullivan, L.M., Wolf, P.A., & D'Agostino, R.B. (2003). Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: The Framingham, heart study. International. *Journal of Obesity, 27*, 260-268. doi:10.1038/sj.ijo.802225.
- Elias, M.F., Goodell, A.L., & Dore, G.A. (2012). Hypertension and cognitive functioning.A perspective in historical context. *Hypertension, 60*, 260–268. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186429.
- Elliott, R. (2003). Executive functions and their disorders. Imaging in clinical neuroscience. *British Medical Bulletin, 65*, 49–59. doi:10.1093/bmb/65.1.49.
- Eslinger, P.J. & Damásio, A.R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: Patient EVR. *Neurology, 35*, 1731-1741.
- Eslinger, P.J., Moore, P., Anderson, Ch. & Grossman, M. (2011). Social Cognition, Executive Functioning, and Neuroimaging Correlates of Empathic Deficits in Frontotemporal Dementia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 23*, 74-82.
- Ferguson, K.A., Cartwright, R., Rogers, R., & Schmidt-Nowara, W. (2006). Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: A review. *Sleep, 29*, 244-262.

- Ferini-Strambi, L., Baietto, C., Di Giola, M. R., Castaldi, P., Castronovo, C., Zucconi, M., & Cappa, S. F. (2003). Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Research Bulletin*, *61*, 87-92.
- Fernandes, R. (2006). O sono normal. *Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP e da Universidade de São Paulo*, *39*, 157-168.
- Fernandes, S. (2009). *Adaptación del test de colores y palabras de Stroop en una muestra portuguesa. Influencia de la reserva cognitiva en la función ejecutiva de sujetos sanos y con enfermedad tipo alzheimer de inicio tardío*. Tesis Doctoral. Salamanca: Universidad de Salamanca.
- Ferreira, P.L. (2000a) Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte I: Adaptação cultural e linguística. *Acta Médica Portuguesa*, *13*, 55-66.
- Ferreira, P.L. (2000b) Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II: Testes de validação. *Acta Médica Portuguesa*, *13*, 119-127.
- Ferreira, P.L. & Santana, P. (2003). Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. *21*, 15-30.
- Feuerstein, C., Naëgelé, B., Pepin, J.L., & Levy, P. (1997). Frontal lobe-related cognitive functions in patients with sleep apnea syndrome before and after treatment. *Acta Neurologica Belgica*, *97*, 96-107.
- Fischer, Y., Kahn, M., & Mann, W.J. (2003). Multilevel temperature-controlled radiofrequency therapy of soft palate, base of tongue, and tonsils in adults with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, *113*, 1786–1791. doi:10.1097/00005537-200310000-00024

- Findley, L.J., Barth, J.T., Powers, D.C., Wilhoit, S.C., Boyd, D.G., & Suratt, P.M. (1986). Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*, *90*, 686-690.
- Findley, L.J., Unverzagt, M., Guchu, R., Fabrizio, M., Buckner, J., & Suratt, P. M. (1995). Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest*, *108*, 619-624.
- Fisk, J.E., & Sharp, C.A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *26*, 874-890.
- Fogel, S.M. & Smith, C.T. (2011). The function of the sleep spindle: A physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 1154–1165.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., & McHugh, P.R. (1975). Mini-Mental State. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189-198.
- Foulkes, W.D. (1962): Dream reports from different stages of sleep. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, *65*, 14-25.
- Frank, M.G., Waldrop, R.H., Dumoulin, M., Aton, S., & Boal, J.G. (2012) A Preliminary Analysis of Sleep-Like States in the Cuttlefish *Sepia officinalis*. *PLoS ONE*, *7*, e38125. doi:10.1371/journal.pone.0038125
- Franco-Pérez, J., Ballesteros-Zebadúa, P., Custodio, V., & Paz, C. (2012). Principales neurotransmisores involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia. *Revista de Investigación Clínica*, *64*, 182-191.
- Friedman, N.P., Miyake, A., Corley, R.P., Young, S.E., deFries, J.C., & Hewitt, J.K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological Science*, *17*, 172-179.

- Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., DeFries, J.C., Corley, R.P., & Hewitt, J.K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, *137*, 201-225. doi:10.1037/0096-3445.137.2.201.
- Gale, S. & Hopkins, R. (2004). Effects of hypoxia on the brain: Neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 60-71.
- Gall, R., Isaac, L., & Kryger, M. (1993). Quality of life in mild obstructive sleep apnea. *Sleep*, *16*, 59-61.
- Gami, A.S., Caples, S.M., & Somers, V.K., (2003). Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *32*, 869-894.
- Gami, A.S., Rader, S., Svatikova, A., Wolk, R., Herold, D.L., Huyber, C., (...) Somers, V.K. (2007). Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. *Chest*, *131*, 118-121.
- Garcia-Rill, E. (1997). Disorders of the reticular activating system. *Medical Hypotheses*, *49*, 379–387. doi:10.1016/S0306-9877(97)90083-9
- Gastaut, H., Tassinari, C.A., & Duron, B. (1966). Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Research*, *1*, 167-86.
- Gay, P.C. (2008). Complex Sleep Apnea: It Really Is a Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *4*, 403–405.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., & Mangun, G.R. (2002). *Cognitive Neuroscience. The Biology of Mind* (2nd ed.). New York: Norton.

- Geoffroy, M.C., Hertzman, C., Li, L., & Power, C. (2012). Morning salivary cortisol and cognitive function in midlife: evidence from a population based birth cohort. *Psychological Medicine*, *42*, 1763-1773. doi:10.1017/S00332917111002704.
- Gerashchenko, D., Kohls, M.D., Greco, M., Waleh, N.S., Salin-Pascual, R., Kilduff, T.S., (...) Shiromani, P.J. (2001). Hypocretin-2-Saporin Lesions of the Lateral Hypothalamus Produce Narcoleptic-Like Sleep Behavior in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, *21*, 7273–7283.
- Gerashchenko, D., Blanco-Centurion, C., Greco, M.A., & Shiromani, P.J. (2003). Effects of lateral hypothalamic lesion with the neurotoxin hypocretin-2-saporin on sleep in Long-Evans rats. *Neuroscience*, *116*, 223-235.
- Gerbing, D. & Hamilton, J. (1996). Viability of exploratory factor analysis as a precursor to confirmatory factor analysis. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, *3*, 62-72.
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M., Leitão, O., Castro-Caldas, A., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination (MMSE). *Revista Portuguesa de Neurologia*, *3*, 9-10.
- Gerton, B., Brown, T., Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., Holt, J., & Olsen, R. (2004). Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, *42*, 1781–1787. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.04.023.
- Ghasemi, A. & Zahedias, S. (2012). Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, *10*, 486-489. doi:10.5812/ijem.3505.
- Gil, R. (2002). *Neuropsicologia*. Barcelona: Masson.
- Gilbert, S.J. & Burgess, P.W. (2008). Executive function. *Current Biology*, *18*, R110-114.

- Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., (...) Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109, 14681-14686. doi:10.1073/pnas.1206608109.
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S.A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M.Z., (...) Le Gall, D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116, 100-105. doi:10.1016/j.jad.2008.10.028.
- Goldberg, E. (2001). *The Executive Brain: Frontal Lobes and the Civilized Mind*. New York: Oxford University Press.
- Goldberg, E., Podell, K., Bilder, R., & Jaeger, J. (2000). *The Executive Control Battery*. Melbourne, Australia: PsychPress.
- Goldman, B.N. Axelrod, R.K. Heaton, Chelune, G.J., Curtiss, G., Kay, G.G., & Thompson, L.L. (1996). Latent structure of the WCST with the standardization sample. *Assessment*, 3, 73-78.
- Goldman-Rakic, P. S. (1992). Working memory and the mind. *Scientific American*, 267, 110–117.
- Goldstein, S. & Naglieri, J.A. (Eds) (2014). *Handbook of Executive Functioning*. New York: Springer Science + Springer Media.
- Goncalves, M.A., Paiva, T., Ramos, E., & Guilleminault, C. (2004). Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest*, 125, 2091-2096.
- Gorenstein, C., Andrade, L., Vieira Filho, A.H., Tung, T.C. & Artes, R. (1999). Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *Journal of Clinical Psychology*, 55, 553-62.
- Gottlieb, D.J., Yenokyan, G., Newman, A.B., O'Connor, G.T., Punjabi, N.M., Quan, S.F., (...) Shahar, E. (2010). Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary

- heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, *122*, 352-360.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
- Gourovitch, M. L., Kirkby, B. S., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., Gold, J.M., Esposito, G.,
(...) Berman, K.F. (2000). A comparison of rCBF patterns during letter and semantic
fluency. *Neuropsychology*, *14*, 353-360.
- Grant, D.A. & Berg, E.A. (1948). A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease
of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of
Experimental Psychology*, *38*, 404-411. doi:10.1037/h0059831.
- Green, B.A., Handel, R.W., & Archer, R.P. (2006). External correlates of the MMPI-2 content
component Scales in mental health inpatients. *Assessment*, *13*, 80-97.
- Greenberg, G.D., Watson, R.K., & Deptula, D. (1987). Neuropsychological dysfunction in sleep
apnea. *Sleep*, *10*, 254-262.
- Greve, K.W., Brooks, J., Crouch, J.A., Williams, M.C., & Rice, W.J. (1997), Factorial structure
of the Wisconsin Card Sorting Test. *British Journal of Clinical Psychology*, *36*, 283-
285. doi:10.1111/j.2044-8260.1997.tb01414.x.
- Greve, K.W., Ingram, F., & Bianchini, K.J. (1998). Latent structure of the Wisconsin Card
Sorting Test in a clinical sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *13*, 597-609.
- Greve, K.W., Stickle, T.R., Love, J., Bianchini, K.J., & Stanford, M.S. (2005). Latent structure
of the Wisconsin Card Sorting Test: a confirmatory factor analytic study. *Archives of
Clinical Neuropsychology*, *20*, 355-364. doi:10.1016/j.acn.2004.09.004.
- Grunstein, R., Wilcox, I., Yang, T.S., Gould, Y., & Hedner, J. (1993). Snoring and sleep
apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *International Journal
of Obesity and Related Metabolic Disorders*, *17*, 533-540.

- Guerreiro, M., Silva, A.P., Botelho, A., Leitão, O., Castro-Caldas, A., & Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa na tradução da “mini mental state examination” (mmse). *Revista portuguesa de neurologia*, 1, 9-10.
- Guglielmi, O., Sánchez, A.I., Jurado-Gámez, B., Buela-Casal, G., & Bardwell, W.A. (2011). Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. [artículo en castellano]. *Revista de Neurologia*, 52, 515-521.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., Dement, & W.C. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annual Review of Medicine*, 27, 465-484. doi:10.1146/annurev.me.27.020176.002341.
- Gurd, J. M., Amunts, K., Weiss, P. H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J.C., & Flink, J.R. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: An fMRI study with clinical implications. *Brain*, 125, 1024–1038.
- Ha, S., Hirai, H., & Tsoi, K. (2014). Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: A meta-analysis of randomized trials. *Sleep Medicine Reviews*, 18, 19–24. doi:10.1016/j.smrv.2013.05.003
- Haas, L.F. (2003). Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 9 doi:10.1136/jnnp.74.1.9.
- Haas, D.C., Foster, G.L., Nieto, F.J., Redline, S., Resnick, H.E., Robbins, J.A., (...) Pickering, T.G. (2005). Age-dependent association between sleep disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*, 111, 614-621.
- Hamdan, A.C. & Pereira, A.P.M. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções executivas: Considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 22, 386-393.

- Hardin, P.E., Hall, J.C. & Rosbash, M. (1990). Feedback of the *Drosophila* period gene product on circadian cycling of its messenger RNA levels. *Nature*, *343*, 536–540.
- Harrison, J.E., Buxton, P., Husain, M., & Wise, R. (2000). Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *British Journal of Clinical Psychology*, *39*, 181-191.
- Harvey, P.O., Le Bastard, G., Pochon, J.B., Levy, R., Allilaire, J.F., Dubois, B., & Fossati, P. (2004). Executive functions and updating of the contents of working memory in unipolar depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 567–576.
doi:10.1016/j.jpsychires.2004.03.003.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and Expanded*. USA: PAR.
- Hedner, J., Bengtsson-Boström, K., Peker, Y., Grote, L., Råstam, L., & Lindblad, U. (2006). Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *European Respiratory Journal*, *27*, 564-570.
- Henry, J.D. & Crawford, J.R. (2004). Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 608-622.
doi:10.1017/S1355617704104141.
- Hill, M. M. & Hill, A. (2000). *Investigação por Questionário*. Edições Sílabo, Lda. Lisboa.
- Hilleret, H., Jeunet, E., Osiek, C., Mohr, S., Blois, R., & Bertschy, G. (2001). Mania resulting from continuous positive airways pressure in a depressed man with sleep apnea syndrome. *Neuropsychobiology*, *43*, 221-224.
- Hobson, J.A. (1990). Sleep and dreaming. *Journal of Neuroscience*, *10*, 371-382.
- Hofstein, V. (2002). Relationship between smoking and sleep apnea in clinic population. *Sleep*, *25*, 519-524.

- Hornberger, M., Geng, J., & Hodges, J.R. (2011). Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, *134*, 2502-2512. doi:10.1093/brain/awr173
- Hough, S., Graham, L.B., Turner, E.A., Larkin, E.K., & Epstein, L.J. (2000). Depression in Patients with Obstrutive Sleep Apnea. Selected Division 22 Symposia and Paper/Poster Presentation from the Annual Convencion of the American Psychological Association, 4-8.
- Hrubos-Strøm, H., Randby, A., Namtvedt, S.K., Kristiansen, H.A., Einvik, G., Benth, J., (...) Kværner, K.J. (2011). A Norwegian population-based study on the risk and prevalence of obstructive sleep apnea. The Akershus Sleep Apnea Project (ASAP). *Journal of Sleep Research*, *20(1 PT 2)*, 162-170. doi:10.1111/j.1365-2869.2010.00861.x.
- Hrubos-Strøm, H., Nordhus, I.H., Einvik, G., Randby, A., Omland, T., Sundet, K., (...) Dammen, T. (2012). Obstructive sleep apnea, verbal memory, and executive function in a community-based high-risk identified by the Berlin Questionnaire Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep and Breathing*, *16*, 223–231. doi:10.1007/s11325-011-0493-1.
- Hsueh, I.P., Lee, M.M., & Hsieh, C.L. (2001). Psychometric characteristics of the Barthel activities of daily living index in stroke patients. *Journal of the Formosan Medical Association*, *100*, 526-532.
- Hull, R., Martin, R.C., Beier, M., Lane, D., & Hamilton, A.C. (2008). Executive function in older adults: A structural equation modeling approach. *Neuropsychology*, *22*, 508-522.
- Hunter, S.J. & Sparrow, E.P. (Eds) (2012). *Executive Function and Dysfunction. Identification, Assessment and Treatment*. New York: Cambridge University Press.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S.F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, (1st ed.). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.

- Ip, M.S., Lam, B., Tang, L.C., Lauder, I.J., Ip, T.Y., & Lam, W.K. (2004). A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest, 125*, 127-134.
- Ishman, S.L., Cavey, R.M., Mettel, T.L., & Gourin, C.G. (2010). Depression, sleepiness, and disease severity in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope, 120*, 2331-2335. doi:10.1002/lary.21111.
- Jackson, M.L., Stough, C., Howard, M.E., Spong, J., Downey, L.A., & Thompson, B. (2011). The contribution of fatigue and sleepiness to depression in patients attending the sleep laboratory for evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing, 15*, 439-455. doi:10.1007/s11325-010-0355-2.
- Jan, Y.W., Chen, C.W., & Chen, N.H. (2003). The subjective cognitive impairment rating scale (SCIRS): an instrument for self evaluation of cognitive impairments in patients with sleep spnea. *Sleep, 27*, A678.
- Jódar-Vicente, M. (2004). Funciones cognitivas del lóbulo frontal. *Revista de Neurologia, 39*, 178-182.
- Joe, S., Woolley, M.E., Brown, G.K., Ghahramanlou-Holloway, M., & Beck, A.T. (2008). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II in low-income, African American suicide attempters. *Journal of Personality Assessment, 90*, 521-523. doi:10.1080/00223890802248919
- Johns, M.W. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep, 15*, 376-381.
- Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep, 14*, 540-5.
- Jones, B.E. (1993). The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Progress in Brain Research, 98*, 61-71

- Jones, B.E. (2005). From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26, 578-586.
- Jones, K. & Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 5, 63-75.
- Jurkowlaniec, E, Pracki, T., Trojnar, W., & Tokarski, J. (1996). Effect of lateral hypothalamic lesion on sleep-waking pattern and EEG power spectra in the rat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 56, 249–253.
- Kales, A., Caldwell, A.B., Cadieux, R.J., Vela-Bueno, A., Ruch, L.G., & Mayes, S. (1985). Obstructive sleep apnea, II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *Journal of Chronic Diseases*, 38, 427-434.
- Kalinchuk, A.V., McCarley, R.W., Stenberg, D., Porkka-Heiskanen, T., & Basheer, R. (2008). The role of cholinergic basal forebrain neurons in adenosine-mediated homeostatic control of sleep: lessons from 192 IgG-saporin lesions. *Neuroscience*, 157, 238-53. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.08.040.
- Karkoulias, K., Lykouras, D., Sampsonas, F., Karaivazoglou, K., Sargianou, M., Drakatos, P., (...) Assimakopoulos, K. (2013). The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17, 531-536.
- Kashyap, R., Hock, L.M., & Bowman, T.J. (2001). Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 5, 167-172.
- Kassubek, J., Juengling, F.D., Kioschies, T., Henkel, K., Karitzky, J., Kramer, B., (...) Landwehrmeyer, G.B. (2004). Topography of cerebral atrophy in early Huntington's disease: a voxel based morphometric MRI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 213-220. doi:10.1136/jnnp.2002.009019.

- Katz, I., Stradling, J., Slutsky, A.S., Zamel, N., & Hoffstein, V. (1990). Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *American Review of Respiratory Disease*, *141*, 1228-1231.
- Kawaguchi, Y., Fukumoto, S., Inaba, M., Koyama, H., Shoji, T., Shoji, S., & Nishizawa, Y. (2011). Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity*, *19*, 276-282. doi:10.1038/oby.2010.170
- Kent, B.D., Ryan, S., & McNicholas, W.T. (2010). The genetics of obstructive sleep apnoea. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, *16*, 536-542. doi:10.1097/MCP.0b013e32833ef7fe.
- Keil, K. & Kaszniak, A. W. (2002). Examining executive function in individuals with brain injury: a review. *Aphasiology*, *16*, 305–336.
- Kiefer, M., Ahlegian, M., & Spitzer, M. (2005). Working memory capacity, indirect semantic priming, and Stroop interference: Pattern of interindividual prefrontal performance differences in healthy volunteers. *Neuropsychology*, *19*, 332-344. doi:10.1037/0894-4105.19.3.332.
- Kielb, S.A., Ancoli-Israel, S., Rebok, G.W., & Spira, A.P. (2012). Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): Current clinical knowledge and impact of treatment. *Neuromolecular Medicine*, *14*, 180-193. doi:10.1007/s12017-012-8182-1.
- Killgore, W.D. (2010). Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*, *185*, 105-29. doi:10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5.
- Killgore, W.D., Grugle, N.L., Reichardt, R.M., Killgore, D.B., & Balkin, T.J. (2009). Executive functions and the ability to sustain vigilance during sleep loss. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *80*, 1-7.

- Kilpinen, R., Saunamäki, T., & Jehkonen, M. (2014). Information processing speed in obstructive sleep apnea syndrome: A review. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*, 209-218. doi:10.1111/ane.12211.
- Kim, H.C., Young, T., Matthews, C.G., Weber, S.M., Woodward, A.R., & Palta, M. (1997). Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *156*, 1813-1819.
- Kim, K.S., Kim, J.H., Park, S.Y., Won, H.R., Lee, H.J., Yang, H.S., & Kim, H.J. (2012). Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *8*, 367–374. doi:10.5664/jcsm.2024.
- Kinney, H. C., Korein, J., Panigrahy, A., Dikkes, P., & Goode, R. (1994). Neuropathological Findings in the Brain of Karen Ann Quinlan – The Role of the Thalamus in the Persistent Vegetative State. *The New England Journal of Medicine*, *330*, 1469–1475.
- Knigh, R.T. & Grabowesky, M. (1995). Escape from linear time. : Prefrontal cortex and conscious experience. In M. S. Gazzaniga (Ed), *The Cognitive Neurosciences*. (1357–1371). Cambridge MA: MIT press.
- Knoepke, C.E., & Aloia, M.S. (2009). Proposed mechanisms of cognitive dysfunction in obstructive sleep apnea. *Primary Psychiatry*, *16*, 51-56.
- Koenigs, M., Barbey, A.K., Postle, B.R., & Grafman, J. (2009). Superior Parietal Cortex Is Critical for the Manipulation of Information in Working Memory. *Journal of Neuroscience*, *29*, 14980-14986. doi:10.1523/JNEUROSCI.3706-09.2009.
- Kokmen, E., Naessens, J.M., & Offord, K. (1987). A short test of mental status: Description and preliminary results. *Mayo Clinic Proceedings*, *62*, 281-288. doi:10.1016/S0025-6196(12)61905-3.
- Kolb, B. & Whishaw, I.Q. (2004). *An Introduction to Brain and Behavior* (2nd ed.). New York: Worth Publishers

- Kolb, B. & Wishaw, I.Q. (2003). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. (5th ed.). New York: Worth Publishers
- Konecny, T., Kara, T., & Somers, V.K. (2014). Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*, *63*, 203-209. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00613.
- Kotterba, S., Rasche, K., Widdig, W., Duscha, C., Blombach, S., Schultze-Werninghaus, G., & Malin, J.P. (1998). Neuropsychological investigations and event related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *Journal of the Neurological Sciences*, *159*, 45-50.
- Koo, D.L., & Kim, J. (2013). The Physiology of Normal Sleep. *Hanyang Medical Reviews*, *33*, 190-196. doi:10.7599/hmr.2013.33.4.190.
- Kosmidis, M.H., Vlahou, C.H., Panagiotaki, P., & Kiosseoglou, G. (2004). The verbal fluency task in the Greek population: normative data, and clustering and switching strategies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *10*, 164-172.
- Kramer, J.H., Munga, D., Possin, K.L., Rankin, K.P., Boxer, A.L., Rosen, H.J., (...) Widmeyer, M. (2014). NIH EXAMINER: conceptualization and development of an executive function battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *20*, 11-19. doi:10.1017/S1355617713001094.
- Krieger, A.C. & Redeker, N.S. (2002). Obstructive sleep apnea syndrome: its relationship with hypertension. *Journal of Cardiovascular Nursing*, *17*, 1-11.
- Kryger, M.H. (1985). Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine*, *6*, 555-562.
- Kuna, S.T., Reboussin, D.M., Borradaile, K.E., Sanders, M.H., Millman, R.P., Zammit, G., (...) Foster, G.D., and Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. (2013). Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*, *36*, 641A-649A.

- Kushida, C.A., Efron, B., & Guilleminault, C. (1997). A predictive morphometric model for obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*, *127*, 581-587.
- Kushida, C.A., Littner, M.R., Hirshkowitz, Morgenthaler, T.I., Alessi, C.A., Bailey, D. (...) Wise, M.S., and American Academy of Sleep Medicine (2006). Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*, *29*, 375-380.
- Laakso, J., Herrala, J., Mäkinen, R., Rantala, T., Lahdensuo, A., Ojanen, M., & Hasan, J. (1999). Impairment of quality of time and performance in mild form of sleep related breathing disorder. *Sleep and hypnosis*, *1*, 163–172.
- Ladera, V., Sargento, P., Perea, M.V., & Pastor, A. (2012). Validez del cuestionario de riesgo de apnea del sueño. Poster presentado en la *LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología*, Barcelona, 20-24 de noviembre.
- Laloni, D. T. (2001). *Escala de avaliação de sintomas SCL-90-R: Adaptação, precisão e validade*. Tese de Doutorado não-publicada, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP.
- Lam, J.C., Sharma, S.K., & Lam, B. (2010). Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian Journal of Medical Research*, *131*, 165-170.
- Lamar, M., Zonderman, A. B., & Resnick, S. (2002). Contribution of specific cognitive processes to executive functioning in an aging population. *Neuropsychology*, *16*, 156-162.
- Larkin, E.K., Elston, R.C., Patel, S.R., Tishler, P.V., Palmer, L.J., Jenny, N.S., & Redline S. (2005). Linkage of serum leptin levels in families with sleep apnea. *International Journal of Obesity*, *29*, 260–267. doi:10.1038/sj.ijo.0802872.

- Latzman, R.D. y Markon, K.E. (2010). The factor structure and age-related factorial invariance of the Delis–Kaplan Executive Function System (D-KEFS). *Assessment*, *17*, 172–184. doi:10.1177/1073191109356254.
- Laufs, H., & Krakow, K. (2013). Methodology of combined EEG and fMRI. In E. Nofzinger, P. Maquet, & M.J. Thorpy (Eds). *Neuroimaging of Sleep and Sleep Disorders*. (82-89). New York: Cambridge University Press.
- Lau, E.Y., Eskes, G.A., Morrison, D.L., Rajda, M., & Spurr, K.F. (2010). Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Journal of International Neuropsychological Society*, *16*, 1077-1088. doi:10.1017/S1355617710000901.
- Lavie, P. (1992). Beyond Circadian Regulation: Ultradian Components of Sleep-Wake Cycles. In Stampi, C. (Ed). *Why We Nap: Evolution, chronobiology, and Functions of Polyphasic and Ultrashort Sleep* (102-117), Boston: Birkhäuser. doi:10.1007/978-1-4757-2210-9_8.
- Lavie, P (2003). Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Medicine Reviews*, *12*, 5–17. doi:10.1016/j.smr.2007.07.008.
- Lawton, M.P. & Brody, E.M. (1969). Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, *9*, 179-186.
- Lee M.G., Hassani O.K., Alonso A., & Jones B.E. (2005). Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *The Journal of Neuroscience*, *25*, 4365-4369.
- Lehto, J. E., Juujärvi, P., Kooistra, L., & Pulkkinen, L. (2003). Dimensions of executive functioning: Evidence from children. *British Journal of Developmental Psychology*, *21*, 59–80. doi:10.1348/026151003321164627.

- Leśniak, M., Bak, T., Czepiel, W., Seniów, J., & Członkowska, A. (2008). Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26, 356-363. doi:10.1159/000162262.
- Levi, A. (2013). *Differentiating the Effects of Chronic-Intermittent Hypoxemia and Sleep Fragmentation on Executive Functioning in Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea*. PsyD Dissertation. Colorado: The University of the Rockies, 86 pages.
- Lezak, M.D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297. doi:10.1080/00207598208247445.
- Lezak, M. (2005). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press: Oxford.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., & Loring, D.W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. (4th ed.) New York: Cambridge University Press.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Bigler, E.D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lim, J. & Dinges, D.F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological Bulletin*, 136, 375-389. doi:10.1037/a0018883.
- Lim, W., Bardwell, W.A., Lored, J.S., Ancoli-Israel, S., Morgan, E.E., Heaton, R.K., & Dimsdale, J.E. (2007). Neuropsychological Effects of 2-Week Continuous Positive Airway Pressure Treatment and Supplemental Oxygen in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 380-386.
- Lin, Y.N., Li, Q.Y., & Zhang, X.J. (2012). Interaction between smoking and obstructive sleep apnea: not just participants. *Chinese Medical Journal*, 125, 3150-3156.
- Lindberg, E., Taube, A., Janson, C., Gislason, T., Svärdsudd, K., & Boman, G. (1998). A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest*, 114, 1048-1055.

- Liu, A., Kushida, C.A., & Reaven, G.M. (2012). Risk for obstructive sleep apnea in obese, non-diabetic adults varies with insulin resistance status. *Sleep and Breathing*, *17*, 333–338.
doi:10.1007/s11325-012-0696-0
- Loomis, A.L., Harvey E.N., & Hobart, G.A. (1937). Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, *21*, 127.
- Lopes, C., Esteves, A.M., Bittencourt, L.R.A., Tufik, S., & Mello, M.T. (2008). Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *41*, 908-913.
doi:10.1590/S0100-879X2008005000036.
- Lopez-Jimenez, F., Sert-Kuniyoshi, F.H., Gami, A., & Somers, V.K. (2008). Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest*, *133*, 793-804.
doi:10.1378/chest.07-0800.
- Lourenço, R., Sargento, P., Perea, M.V., & Ladera, V. (2006). La sensibilidad de los tests frontales en la función ejecutiva: la influencia del sexo, edad y escolaridad. *Revista de Neurología*, *21*, 635.
- Luria, A.R. (1973). *The Working Brain*. USA: Penguin Books.
- Luria, A. R. (1980). *Higher Cortical Functions in Man* (2nd ed.). New York: Basic Books.
(Original publicado em 1966).
- Luyster, F.S., Strollo, P.J., Zee, P.C., & Walsh, J.K. (2012). Sleep: a health imperative. *Sleep*, *35*, 727-734. doi:10.5665/sleep.1846
- Macey, P.M., Henderson, L.A., Macey, K.E., Alger, J.R., Frysinger, R.C., Woo, M.A., (...) Harper, R.M. (2002). Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *166*, 1382-1387.

- Machado, T.H., Fichman, H.C., Santos, E.L., Carvalho, V.A., Fialho, P.P., Koenig, A.M., (...) Caramelli, P. (2009). Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dementia and Neuropsychologia*, 3, 55-60.
- Mahoney, F. & Barthel, D. (1965). Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.
- Malloy, P.F., Cohen, R.A., & Jenkins, M.A. (1998). Frontal lobe function and dysfunction. In P.J. Snyder y P.D. Nussbaum (Eds). *Clinical Neuropsychology: A Pocket Handbook for Assessment*. (573-590). Washington DC: APA.
- Manzella, D., Parillo, M., Razzino, T., Gnasso, P., Buonanno, S., Gargiulo, A., (...) Paolisso, G. (2002). Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *International Journal of Obesity*, 26, 370–375. doi:10.1038/sj/ijo/0801939.
- Marin, J.M., Agusti, A., Villar, I., Forner, M., Nieto, D., Carrizo, S.J., (...) Jelic. S. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, 307, 2169-2176. doi:10.1001/jama.2012.3418.
- Martin, S.E., Engleman, H.M., Deary, I.J., & Douglas, N.J. (1996). The effect of sleep fragmentation on daytime function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153, 1328- 1332.
- Mataro, M., Jurado, M.A., Garcia-Sanchez, C., Barraquer, L., Costa-Jussa, F., & Yunque, C. (2001). Long-term effects of bilateral frontal brain lesion: 60 years after injury with an iron bar. *Archives of Neurology*, 58, 1139-1142.
- Mattis S. (1988). *Dementia Rating Scale*. Odessa, FL: PsychologicalAssessment Resources Inc.
- McCall, W.V., Harding, D., & O'Donovan, C. (2006). Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15, 424-426.
- McCarley, R.W. (2007). Neurobiology of rem and nrem sleep. *Sleep Medicine*, 8, 302-330.

- McDowell, I. & Newell, C. (1996). *Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires*. Oxford University Press, New York.
- McMahon, J.P., Foresman, B.H., & Chisholm, R.C. (2003). The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *Wisconsin Medical Journal*, *102*, 36-43.
- McNamara, P., Johnson, P., McLaren, D., Harris, E., Beauharnais, C., & Auerbach, S. (2010). Rem and NRem Sleep mentation. *International Review of Neurobiology*, *92*, 69-86. doi:10.1016/S0074-7742(10)92004-7.
- Miceli, G., Silveri, M.C., Nocentini, U., & Caramazza, A. (1988). Patterns of dissociation in comprehension and production of nouns and verbs. *Aphasiology*, *1*, 351-358.
- Mignot, E., Taheri, S., & Nishino, S. (2002). Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nature Neuroscience*, *5*, 1071-1075. doi:10.1038/nn944.
- Miller, G.A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, *63*, 81-97. doi:10.1037/h0043158.
- Millman, R.P., Carlisle, C.C., McGarvey, S.T., Eveloff, S.E., & Levinson, P.D. (1995). Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*, *107*, 362-366. doi:10.1378/chest.107.2.362.
- Mitchell, R.L.C. & Phillips, L.H. (2007). The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia*, *45*, 617-629. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.030.

- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M.J., Wizki, A.H., Howerter, A., & Wager, T.D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49–100.
- Miyake, A. & Friedman, N.P. (2012). The nature and organization of individual differences in executive functions: Four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science*, *21*, 8–14. doi:10.1177/0963721411429458.
- Monchi, O., Ko, J.H., & Strafella, A.P. (2006). Striatal dopamine release during performance of executive functions: A [11C] raclopride PET study. *Neuroimage*, *33*, 907–912.
- Morgenthaler, T.I., Kagramanov, V., Hanak, V., & Decker, P.A. (2006). Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*, *29*, 1203-1209.
- Mortimore, I.L., Marshall, I., Wraith, P.K., Sellar, R.J., & Douglas, N.J. (1998). Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *157*, 280-283.
- Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., (...) Dorffner, G. (2009). Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep*, *32*, 139-149.
- Moruzzi, G. y Magoun, H.W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *1*, 455-473.
- Moscovitch, M. (1994). Cognitive resources and dual-task interference effects at retrieval in normal people: The role of the frontal lobes and medial temporal cortex. *Neuropsychology*, *8*, 524-534.
- Mountain, M.A. & Snow, W.G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test as a measure of frontal pathology: A review. *Clinical Neuropsychologist*, *7*, 108–118.

- Moyer, C.A., Sonnad, S.S., Garetz, S.L, Helman, J.I., & Chervin, R.D. (2001). Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Sleep Medicine*, 2, 477-491. doi:10.1016/S1389-9457(01)00072-7.
- Mullerpattan, J.B. & Udwadia, Z.F. (2012). Impact of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) on quality of life of patients and their spouses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185, Meeting Abstracts
doi:10.1164/ajrcmconference.2012.185.1_MeetingAbstracts.A5045.
- Mummery, C.J., Patterson, K., Hodges, J.R., & Wise, R.J. (1996). Generating ‘tiger’ as an animal name or a word beginning with T: Differences in brain activation. *Proceedings of the Royal Society of Biological Psychiatry*, 263, 989–995.
- Murillo-Rodriguez, E., Arias-Carrion, O., Zavala-Garcia, A., Sarro-Ramirez, A., Huitron-Resendiz, S., & Arankowsky-Sandoval, G. (2012). Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 12, 38-54.
- Muzur, A., Pace-Schott, E., & Hobson, J. (2002). The prefrontal cortex in sleep. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 475-481.
- Naëgelé, B., Pepin, J.L., Levy, P., Bonnet, C., Pellat, J., & Feuerstein, C. (1998). Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep*, 21, 392-397.
- Naëgelé, B., Thouvard, V., Pépin, J.L., Lévy, P., Bonnet, C., Perret, J.E., (...) Feuerstein, C. (1995). Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep*, 18, 43-52.
- Naismith, S., Winter, V., Gotsopoulos, H., Hickie, I., & Cistulli, P. (2004). Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: Differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26, 43-54.

- Nakayama-Ashida, Y., Takegami, M., Chin, K., Nakamura, T., Takahashi, K., Wakamura, T., (...) Kadotani, H. (2008). Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep*, *31*, 419-425.
- Neill, A.M., Angus, S.M., Sajkov, D., & McEvoy, R.D. (1997). Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *155*, 199-204.
- Nelson, H.E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, *12*, 313-323. doi:10.1016/S0010-9452(76)80035-4.
- Newman, S.D., Carpenter, P.A., Varma, S., & Just, M.A. (2003). Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia*, *41*, 1668–1682. doi:10.1016/S0028-3932(03)00091-5.
- Newman, A.B., Nieto, F.I., Guidry, U., Lind, B.K., Redline, S., Pickering, T.G., & Quan SF; and Sleep Heart Health Study Research Group. (2001). Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Epidemiology*, *154*, 50-59. doi:10.1093/aje/154.1.50.
- Nikodemova, M., Finn, L., Mignot, E., Salzieder, N., & Peppard, P.E. (2013). Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ϵ 4 carriers. *Sleep*, *36*, 873-880. doi:10.5665/sleep.2714.
- Nishibayashi, M., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Suzuki, K., & Hirata, K. (2008). Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *4*, 242-247.
- Norman, D. A. & Shallice, T. (1980). *Attention to Action. Willed and Automatic Control of Behavior (Chip report 99)*. San Diego: University of California

- O'Connor, G.T., Caffo, B., Newman, A.B., Quan, S.F., Rapoport, D.M., Redline, S., (...) Shahar, E. (2009). Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179, 1159-1164. doi:10.1164/rccm.200712-1809OC.
- Odhuba, R.A., van der Broek, M.D., & Johns, L.C. (2005). Ecological validity of measures of executive functioning. *The British Journal of Clinical Psychology*, 44, 269-278. doi:10.1348/014466505X29431.
- O'Donoghue, F.J., Wellard, R.M., Rochford, P.D., Dawson, A., Barnes, M., Ruehland, W.R., (...) Jackson, J.D. (2012). Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. *Sleep*, 35, 41–48. doi:10.5665/sleep.1582.
- Okamura, H., Miyake, S., Sumi, Y., Yamaguchi, S., Yasui, A., Muijtjens, M., (...) van der Horst, G.T. (1999). Photic induction of mPer1 and mPer2 in Cry-deficient mice lacking a biological clock. *Science*, 286, 2531-2534.
- Ohayon, M.M., Carskadon, M.A.; Guilleminault, Ch., & Vitiello, M.V. (2004). Meta-Analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27, 1255-1273.
- Olsen, L.R., Mortensen, E.L., & Bech, P. (2004). Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 96–103.
- Osman, A., Downs, W.R., Barrios, F.X., Kopper, B.A., Gutierrez, P.M., & Chiros, C.E. (1997). Factor structure and psychometric characteristics of the Beck Depression Inventory-II. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 19, 359-376.
- Osterrieth, P.A. (1944). Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286–356.

- Oveisgharan, S., Shirani, S., Ghorbani, A., Soltanzade, A., Baghaei, A., Hosseini, S., & Sarrafzadegan, N. (2006). Barthel index in a Middle-East country: Translation, validity and reliability. *Cerebrovascular Diseases*, 22, 350-354.
- Pack, A.I., Gislason, T., & Hakonarson, H. (2004). Linkage to apnea-hypopnea index across the life-span: is this a viable strategy? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170, 1260-1261.
- Page, S. (1999). Two studies of gender and reporting differences with the Beck Depression Inventory. *Current Research in Social Psychology*, 4, 146-159.
- Paiva, T. & Penzel, Th. (2011). *Centro de Medicina do Sono: Manual Prático*. Lisboa: Lidel
- Palmer, L.J., Buxbaum, S.G., Larkin, E.K., Patel, S.R., Elston, R.C., Tishler, P.V., & Redline, S. (2003). A whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *American Journal of Human Genetics*, 72, 340-350.
- Palmer, L.J., Buxbaum, S.G., Larkin, E.K., Patel, S.R., Elston, R.C., Tishler, P.V., & Redline, S. (2004). Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169, 1314-1321.
- Pamidi, S., Knutson, K.L., Ghods, F., & Mokhlesi, B. (2011). Depressive symptoms and obesity as predictors of sleepiness and quality of life in patients with REM-related obstructive sleep apnea: cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep*, 12, 827-831. doi:10.1016/j.sleep.2011.08.003.
- Pamidi, S. & Tasali, E. (2012). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: is there a link? *Frontiers in Neurology*, 13,126. eCollection.
- Paranhos, M.E., Argimon, I.I.L., & Werlang, B.S.G. (2010). Propriedades psicométricas do Inventário de Depressão de Beck-II (BDI-II) em adolescentes. *Avaliação Psicológica*, 9, 383-392.

- Parish, J.M. & Lyng, P.J. (2003). Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, *11*, 942–947. doi:10.1378/chest.124.3.942.
- Pasquali, R., Colella, P., Cirignotta, F., Mondini, S., Gerardi, R., Buratti, P., (...) Melchionda, N. (1990). Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *International Journal of Obesity*, *14*, 207-217.
- Pedrosa, R.P., Krieger, E.M., Lorenzi-Filho, G., & Drager, L.F. (2011). Avanços Recentes do Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono na Hipertensão Arterial Sistêmica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *97*, 40-47.
- Peppard, P., Austin, D., & Brown, R. (2007). Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *3*, 265-270.
- Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., & Skatrud, J. (2000). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine*, *342*, 1378-1384.
- Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, *284*, 3015-3021.
- Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M., Cappa, S. F. & Fazio, F. (1999). Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia*, *37*, 293-306.
- Perea, M.V. & Ladera, V. (1994). Análisis de la denominación siguiendo categorías semânticas y fonémicas. *Revista de Logopedia, Fonologia y Audiologia*, *14*, 156-162.

- Perea, M.V., Sargento, P., Ladera, V., & Pastor, A. (2012). Síndrome de apnea obstructiva del sueño y sintomatología depresiva. Poster presentado en la *LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología*, Barcelona, 20-24 de noviembre.
- Peveler, R.C. & Fairburn, M.G. (1990). Measurement of neurotic symptoms by self-report questionnaire: Validity of the SCL-90-R. *Psychological Medicine*, 20, 873-879.
- Phillips A.J.K., Robinson P.A., Kedziora D.J., & Abeysuriya R.G. (2010). Mammalian Sleep Dynamics: How Diverse Features Arise from a Common Physiological Framework. *PLoS Comput Biol*, 6, e1000826. doi:10.1371/journal.pcbi.1000826.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., & Tröster, A.I. (1999). Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia*, 37, 1499-1503.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., Koller W.C., & Tröster, A.I. (1999). Lexical, semantic, and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 21, 435-443.
- Piatt, A.L., Fields, J.A., Paolo, A.M., & Tröster, A.I. (2004). Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain and Language*, 89, 580-583.
- Pien, G. & Veasey, S.C. (2013). Obstructive Sleep Apnea and Menopause. In Attarian, H.P. & Viola-Saltzman, M. (Eds). *Sleep Disorders in Women: A Guide to Practical Management* (325-340), 2nd Ed. New York: Springer Science and Business Media. doi:10.1007/978-1-62703-324-4.
- Pillar, G. & Lavie, P. (1998). Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: Effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest*, 114, 697-703.
- Porto, C.S. (2003). Síndromes frontais: Avaliação neuropsicológica. In R. Nitrini, P. Caranelli, & L. L. Mansur (Eds.), *Neuropsicologia: Das Bases Anatômicas à Reabilitação* (73-87). São Paulo, SP: Editora da Universidade de São Paulo.

- Punjabi, N.M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG.
- Punjabi, N.M., Sorkin, J.D., Katzel, L.I., Goldberg, A.P., Schwartz, A.R., & Smith, P.L. (2002). Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165, 677-682.
- Purdy, M. (2011) Executive functions: Theory, assessment and treatment. In M. Kimbarow (Ed.), *Cognitive Communication Disorders*. (77-128). New York: Plural publishing.
- Purves, D., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., Lamantia A-L., Mcnamara, J.O., & Williams, S.M. (Eds) (2004). *Neuroscience*. (3th ed.). Massachusetts: Sinauer.
- Putilov, A.A. (2011). Principal components of electroencephalographic spectrum as markers of opponent processes underlying ultradian sleep cycles. *Chronobiology International*, 28, 287-99. doi:10.3109/07420528.2011.565136.
- Quinlan, J. & Quinlan, J. D. (1977). *Karen Ann: The Quinlans Tell Their Story*. New York: Bantam Books
- Rains, G.D. (2002). *Principios de Neuropsicología Humana*. Mexico: McGraw Hill
- Ramon, F., Mendoza-Angeles, K., & Hernandez-Falcon , J. (2012). Sleep in invertebrates: crayfish. *Frontiers in Bioscience (Scholar edition)*, 1, 1190-1200.
- Rauter, U.K., Leonard, C.E., & Swett, C. (1996). SCL-90-R factor structure in an acute, involuntary, adult psychiatric inpatient sample. *Journal of Clinical Psychology*, 52, 625–629. doi:10.1002/(SICI)1097-4679.
- Raz, N., Rodrigue, K.M., & Acker, J.D. (2003). Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, 117, 1169-1180. doi:10.1037/0735-7044.117.6.1169.

- Razali N. & Wah, Y. (2011). Power comparison of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson Darling tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2, 21-23.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M.A., Bergmann, B.M., & Winter, J.B. (1983). Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science*, 221, 182-184.
doi:10.1126/science.6857280.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: Brain Information Service, Brain Research Institute, UCLA.
- Redline, S., Tishler, P.V., Tosteson, T.D., Williamson, J., Kump, K., Browner, I., (...) Krejci, P. (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 682-687.
- Redline, S. & Tishler, P.V. (2000). The genetics of sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*, 4, 583-602. doi:10.1053/smr.2000.0120.
- Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D.J., Shahar, E., O'Connor, G.T., Resnick, H.E., (...) Punjabi, N.M. (2010). Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182, 269-277. doi:10.1164/rccm.200911-1746OC.
- Reinoso-Suárez, F. (2005). Neurobiología del sueño. *Revista de Medicina de la Universidad de Navarra*, 49, 10-17.
- Reitan, R.M. & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Reitan, R.M. & Wolfson, D. (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychology Review*, 4, 161-198.

- Reiter, R.J. (1980). The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocrine Reviews*, *1*, 109-131.
- Reiter, R.J. (1991). Melatonin: The chemical expression of darkness. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *79*, 153–158. doi:10.1016/0303-7207(91)90087-9.
- Rempe, M.J., Best, J., & Terman, D. (2010). A mathematical model of the sleep-wake cycle. *Journal of Mathematical Biology*, *60*, 615-644. doi:10.1007/s00285-009-0276-5.
- Rente, P. & Pimentel, T. (2004). *A Patologia do Sono*. Lisboa: Lidel.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems). *Archives de Psychologie*, *28*, 215-285.
- Rhodes, M.G. (2004). Age-related differences in performance on the Wisconsin Card Sorting Test: A meta-analytic review. *Psychology and Aging*, *19*, 482-494.
- Riepe, M.W., Riss, S., Bittner, D., & Huber, R. (2004). Screening for cognitive impairment in patients with acute stroke. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*, 49-53.
- Riley, R.W., Powell, N.B., Li, K.K., Troell, R.J., & Guillemineault, Ch. (2000). Surgery and obstructive sleep apnea: Long-term clinical outcomes. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, *122*, 415-420. doi:10.1067/mhn.2000.102117
- Roberts, A.C., Robbins, T.W., & Weiskrantz, L. (2002). *The Prefrontal Cortex: Executive and Cognitive Functions*. Oxford: Oxford University Press.
- Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., & Rabbitt, P. (1994). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*, *5*, 266–281.
- Robinson, G., Shallice, T., Bollazi, M., & Cipolotti, L. (2012). The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain*, *135*, 2202-2214. doi:10.1093/brain/aws142
- Roehrs, T. & Roth, T. (2001). Sleep, sleepiness, and alcohol use. *Alcohol Research & Health*, *25*, 101–109.

- Rosenthal, M.S. (1998). Physiology and Neurochemistry of Sleep. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 62, 204-208.
- Rosenwasser, A.M. (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 61, 281–306. doi:10.1016/j.brainresrev.2009.08.001.
- Roth, R., Isquith, P., & Gioia, G. (2005). *BRIEF-A: Behavioral Rating Inventory of Executive Function – Adult Version: Professional Manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources.
- Roth, R.M., Lance, C.E., Isquith, P.K., Fischer, A.S., & Giancola, P.R. (2013). Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult version in healthy adults and application to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28, 425-34. doi:10.1093/arclin/act031.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I. (...) Coffey, C.E. (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 377-405.
- Royall, D. R., Mahurin, R. K., & Gray, K. F. (1992). Beside assessment of the executive cognitive impairment: The executive interview. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 1221–1226.
- Ruehland, W.R., Rochford, P.D., O'Donoghue, F.J., Pierce, R.J., Singh, P., & Thornton, A.T. (2009). The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, 32, 150-157.
- Ruff, R.M., Light, R.H., Parker, S.B., & Levin, H.S. (1996). Benton Controlled Oral Word Association Test: Reliability and update norms. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 329-338. doi:10.1093/arclin/11.4.329.

- Ryan, J.J. & Paolo, A.M. (2001). Exploratory factor analysis of the WAIS-III in a mixed patient sample. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *16*, 151-156.
doi:10.1093/arclin/16.2.151.
- Sack, R.L., Lewy, A.J., & Hughes R.J. (1998). Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders. *Annals of Medicine*, *30*, 115-121.
- Sakurai, T. (2005). Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, *9*, 231-241. doi:10.1016/j.smr.2004.07.007.
- Salgado-Pineda, P., Román, F., Sánchez-Navarro, J.P., López-Hernández, F., Bargalló, N., Falcón, C., (...) Martínez-Lage, J.F. (2003). Activación cerebral durante el teste de Stroop en un caso de lesión cerebral temprana. *Revista de Neurología*, *36*, 343-346.
- Salorio, C.F., White, D.A., Piccirillo, J., Duntley, S.P., & Uhles, M.L. (2002). Learning, memory, and executive control in individuals with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *24*, 93-100.
- Salthouse T.A. (2005). Relations between cognitive abilities and measures of executive functioning. *Neuropsychology*, *19*, 532-545. doi:10.1037/0894-4105.19.4.532.
- Salthouse, T.A., Atkinson, Th. M., & Berish, D.E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology*, *132*, 566-594. doi:10.1037/0096-3445.132.4.566.
- Sanchez, A.I., Buela-Casal, G., Bermudez, M.P., & Casas-Maldonado, F. (2001). The effects of continuous positive air pressure treatment on anxiety and depression levels in apnea patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *55*, 641-646.
- Sanford L.D., Morrison, A.R., Mann, G.L., Harris, J.S., Yoo, L., & Ross, R.J. (1994). Sleep patterning and behavior in cats with pontine lesions creating REM without atonia. *Journal of Sleep Research*, *3*, 233-240. doi:10.1111/j.1365-2869.1994.tb00136.x.

- Santos, R.L. & Júnior, J.S.V. (2008). Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Atividades Instrumentais da Vida Diária. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, 21, 290-296.
- Sargento, P., Perea, M.V., Ladera, V., & Lourenco, R. (2006). Validez estructural de una batería diseñada para evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 21, 635.
- Sargento, P., Perea, M.V., Ladera, V., Lopes, P., & Oliveira, J. (2014). Measurement properties of a screening questionnaire of obstructive sleep apnea risk: little information, great prediction? *Sleep Science*, 7, 89-95. doi:10.116/j.slsci.2014.09.008
- Sargento, P., Perea, M.V., Ladera, V., Lopes, P., & Oliveira, J. (2014). The Epworth Sleepiness Scale in Portuguese adults: From classical measurement theory to Rasch model analysis. *Sleep and Breathing*. doi: 10.1007/s11325-014-1078-6.
- Sateia, M.J. (2003). Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine*, 24, 249-259.
- Saunamäki, T. (2010). *Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea*. Academic Dissertation. To be present, with the permission of the Faculty of Social Sciences of the University of Tampere. Finland: University of Tampere.
- Saunamaki, T. & Jehkonen, M. (2007a). A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica*, 115, 1-11.
- Saunamäki, T. & Jehkonen, M. (2007b). Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurologica Scandinavica*, 116, 277-288.
- Saunamaki, T., Himanen, S.L., Polo, O., & Jehkonen, M. (2009). Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *European Neurology*, 62, 237-242.
- Sawyer, A.M., Gooneratne, N.S., Marcus, C.L., Ofer, D., Richards, K.C., & Weaver, T.E. (2011). A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric

- insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Medicine Reviews*, 15, 343-356. doi:10.1016/j.smr.2011.01.003.
- Sbordone, R.J. (2000). The executive functions of the brain. In G. Groth-Marnat (Eds) *Neuropsychological Assessment in Clinical Practice. A Guide to Test Interpretation and Integration*. (437-456). New York: John Wiley and Sons.
- Schäfer, H., Pauleit, D., Sudhop, T., Gouni-Berthold, I., Ewig, S., & Berthold, H.K. (2003). Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*, 122, 29-39.
- Schellenberg, J.B., Maislin, G., & Schwab, R.J. (2000). Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea: The importance of oropharyngeal structures. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 740-748.
- Schmitz, N., Hartkamp, N., Brinschwitz, C., Michalek, S., & Tress, W. (2000). Comparison of the standard and the computerized versions of the Symptom Check List (SCL-90-R): a randomized trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 102, 147-152. doi:10.1034/j.1600-0447.2000.102002147.x.
- Schredl, M. (2007). Dream recall: models and empirical data. In D. Barrett & P. McNamara (Eds.), *The New Science of Dreaming - Volume 2: Content, Recall, and Personality Correlates* (79-114). Westport: Praeger.
- Schröder, C.M. & O'Hara, R. (2005). Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Annals of General Psychiatry*, 4, 13. doi:10.1186/1744-859X-4-13.
- Schwartz, A.R., Patil, S.P., Laffan, A.M., Polotsky, V., Schneider, H., & Smith, P.L. (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5, 185-92. doi:10.1513/pats.200708-137MG.

- Scrima, L., Broudy, M., Nay, K.N., & Cohn, M.A. (1982). Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep*, *5*, 318-328.
- Sehgal A. & Mignot E. (2011). Genetics of sleep and sleep disorders. *Cell*, *146*, 194-207.
doi:10.1016/j.cell.2011.07.004.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature Neuroscience*, *5*, 272-276.
- Sforza, E. & Roche, F. (2012). Sleep apnea syndrome and cognition. *Frontiers in Neurology*, *29*, 87. doi:10.3389/fneur.2012.00087.
- Shallice, T. (1988). Specialization within the semantic system. *Cognitive Neuropsychology*, *5*, 133-142. doi:10.1080/02643298808252929.
- Shallice, T. & Burgess, P.W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, *114*, 727-741.
- Shamsuzzaman, A.S., Gersh, B.J., & Somers, V.K. (2003). Obstructive sleep apnea: Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*, *290*, 1906–1914.
- Sharma, S.K., Kumpawat, S., Banga, A., & Goel, A. (2006). Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*, *130*, 149-156.
- Sherman, E.M.S., Strauss, E., Spellacy, F., & Hunter, M. (1995). Construct validity of WAIS-R factors: Neuropsychological tests correlates in adults referred for evaluation of possible head injury. *Psychological Assessment*, *7*, 440-444.
- Shinar, D., Gross, C. R., Bronstein, K.S., Licata-Gehr, E.E., Eden, D.T., Cabrera, A.R., (...) Kunitz, S.C. (1987). Reliability of the Activities of Daily Living Scale and its use in telephone interview. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *68*, 723-728.

- Shpirer, I., Elizur, A., Shorer, R., Peretz, R.B., Rabey, J.M., & Khaigrekht, M. (2012). Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 16, 821-827. doi:10.1007/s11325-011-0582-1.
- Siegel, J.M. (2005). Clues to the function of mammalian sleep. *Nature*, 437, 1264– 1271.
- Siegel, J.M. (2009). Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 747-753. doi:10.1038/nrn2697
- Siegel, J.M., Moore, R., Thannickal, R., & Nienhuis, R. (2001) A brief history of hypocretin, orexin and narcolepsy. *Neuropsychopharmacology*, 25(suppl 5), 14-20.
- Simon, H. (1974). How big is a chunk? *Science*, 183 (4124), 482-488
- Simpson, L., Mukherjee, S., Cooper, M.N., Ward, K.L., Lee, J.D., Fedson, A.C., (...) Kirkness, S. (2010). Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 33, 467–474.
- Smith, S. (2007). Reporting the Apnoea Hypopnea Index (AHI). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 321.
- Smith, E., Hay, P., Campbell, L. & Trollor, J.N. (2011). A review of the association between obesity and cognitive function across the lifespan: implications for novel approaches to prevention and treatment. *Obesity Reviews*, 12, 740–755.
doi:10.1111/j.1467789X.2011.00920.x.
- Soares, M., Moura, M., Carvalho, M., & Batista, A. (2000). Ajustamento emocional, afetividade e estratégias de coping na doença do foro oncológico. *Psicologia Saúde Doenças*, 1, 19-25.
- Sohlberg, M.M. & Mateer, C. (2001). *Cognitive Rehabilitation: An Integrated Neuropsychological Approach*. New York: Guilford Publication.
- Sorel, O. & Pennequin, V. (2008). Aging of the planning process: the role of executive functioning. *Brain and Cognition*, 66, 196–201.

- Soylu, A.C., Levent, E., Sarıman, N., Yurtlu, S., Alparıslan, S., & Saygi, A. (2012). Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep and Breathing, 16*, 1151-1158. doi:10.1007/s11325-011-0623-9.
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet, 354*, 1435-1439.
- Spren, O. & Strauss, E. (1998). *Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. Oxford: Oxford University Press.
- St Clair-Thompson, H.L. & Gathercole, S.E. (2006). Executive functions and achievements on national curriculum tests: Shifting, updating, inhibition, and working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology, 59*, 745-759. doi:10.1080/17470210500162854.
- Steer, R. A., Ball, R., Ranieri, W. F., & Beck, A. T. (1999). Dimensions of the Beck Depression Inventory—II in clinical depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychology, 55*, 117–128.
- Steinmetz, J.P. & Houssemand, C. (2011). What about inhibition in the Wisconsin Card Sorting Test? *The Clinical Neuropsychologist, 25*, 652-669. doi:10.1080/13854046.2011.568525.
- Steinskog, D.J., Tjøstheim D.B., & Kvamstø, N.G. (2007). A Cautionary Note on the Use of the Kolmogorov–Smirnov Test for Normality. *Bulletin of the American Meteorological Society, 135*, 1151–1157. doi:10.1175/MWR3326.1.
- Stenberg, D. (2007). Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cellular and Molecular Life Sciences, 64*, 1187–1204. doi:10.1007/s00018-007-6530-3.
- Stepnowsky, C.J., Palau, J.J., Zamora, T., Ancoli-Israel, S., & Loredó, J.S. (2011). Fatigue in sleep apnea: the role of depressive symptoms and self-reported sleep quality. *Sleep Medicine, 12*, 832-837. doi:10.1016/j.sleep.2011.07.004.

- Stradling, J.R. & Crosby, J.H. (1991). Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*, 46, 85–90. doi:10.1136/thx.46.2.85
- Strobel, R.J. & Rosen, R.C. (1996). Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*, 19, 104-115.
- Strohl, K.P., Saunders, N.A., Feldman, N.T., & Hallett, M. (1978). Obstructive sleep apnea in family members. *The New England Journal of Medicine*, 299, 969-973.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. doi:10.1037/h0054651.
- Stuss, D.T. (1993). Assessment of neuropsychological dysfunction in frontal lobe degeneration. *Dementia*, 4, 220-225.
- Stuss, D.T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 759-765.
doi:10.1017/S1355617711000695.
- Stuss, D.T., Alexander, M.P., Palumbo, C.L., Bucle, L., Sayer, L., & Pogue, J. (1994). Organizational strategies of patients with unilateral or bilateral frontal lobe injury in word list learning tasks. *Neuropsychology*, 8, 355-373.
doi:10.1037/0894-4105.8.3.355.
- Stuss, D.T. & Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Stuss, D.T. & Alexander, M.P. (2007). Is there a dysexecutive syndrome? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362, 901–915.
doi:10.1098/rstb.2007.2096.
- Stuss, D.T. & Benson, D.F. (1986). *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press.
- Stuss, D.T. & Knight, R.T. (Eds) (2013). *Principles of Frontal Lobe Function*. 2nd Ed. UK: Oxford University Press.

- Stuss, D.T. & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, *53*, 401-433.
- Sunnergren, O., Broström, A., & Svanborg, E. (2013). Positional sensitivity as a confounder in diagnosis of severity of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, *17*, 173-179. doi:10.1007/s11325-012-0666-6.
- Surani, S., Rao, Sh., Surani, S., Guntupalli, B., & Subramanian, Sh. (2013). Anxiety and Depression in Obstructive Sleep Apnea: Prevalence and Gender/Ethnic Variance. *Current Respiratory Medicine Reviews*, *9*, 274-279.
- Sutherland, K., Lee, R.W., & Cistulli, P.A. (2012). Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*, *17*, 213-222. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02082.x.
- Tallberg, I.M., Ivachova, E., Tinghag, K.J., & Ostberg, P. (2008). Swedish norms for word fluency tests: FAS, animals and verbs. *Scandinavian Journal of Psychology*, *49*, 479-485.
- Tasali, E., Mokhlesi, B., & Van Cauter, E. (2008). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest*, *133*, 496-506. doi:10.1378/chest.07-0828.
- Thomas, R.J., Rosen, B.R., Stern, C.E., Weiss, J.W., & Kong, K.K. (2005). Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*, *98*, 2226-2234.
- Thompson, R.F. & Madigan, S.A. (2005). *Memory. The Key to Consciousness*. Washington DC: Joseph Henry Press
- Thornton, A.T., Singh, P., Ruehland, W.R., & Rochford, P.D. (2012). AASM criteria for scoring respiratory events: interaction between apnea sensor and hypopnea definition. *Sleep*, *35*, 425-432. doi:10.5665/sleep.1710.

- Tirapu-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., & C. Pelegrín-Valero, C. (2002). Funciones ejecutivas: necesidad de una integración conceptual. *Revista de Neurologia*, 34, 673-685.
- Tirapú-Ustárroz, J., Muñoz-Céspedes, J.M., Pelegrin-Valero, C., & Albéniz-Ferreras, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurologia*, 41, 177-186.
- Tombaugh, T.N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 14, 167-177. doi:10.1016/S0887-6177(97)00095-4.
- Tomfohr, L.M., Edwards, K.M., & Dimsdale, J.E. (2012). Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. *Sleep Medicine Reviews*, 16, 243-249. doi:10.1016/j.smrv.2011.05.003.
- Torelli, F., Moscufo, N., Garreffa, G., Placidi, F., Romigi, A., Zannino, S., (...) Guttman, C.R. (2011). Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage*, 54, 787-93. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.065.
- Trenerry, M.R., Crosson, B., DeBoe, J., & Leber, W.R. (1988). *Stroop Neuropsychological Screening Test Manual*. USA: PAR
- Tsara, V., Serasli, E., Amfilochiou, A., Constantinidis, & Th., Christaki, P. (2004). Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*, 8, 91-95.
- Tülek, B., Atalay, N.B., Kanat, F., & Suerdem, M. (2013). Attentional control is partially impaired in sleep apnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*. doi:0.1111/jsr.12038. [Epub ahead of print].
- Tuokko, H. & Hadjistavropoulos, T. (1998). *An Assessment Guide to Geriatric Neuropsychology*. Mahwah, NJ, US: LEA Publishers.

- Tureka, F.W & Gillette, M.U. (2004). Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Medicine*, 5, 523–532.
doi:10.1016/j.sleep.2004.07.009.
- Twigg, G.L., Papaioannou, I., Jackson, M., Ghiassi, R., Shaikh, Z., Jaye, J., (...) Morrell, M. J. (2010). Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Associated with Deficits in Verbal but Not Visual Memory. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(1), 98–103. doi:10.1164/rccm.200901-0065OC
- University of Maryland, Medical Center (2010) Questionnaire for Sleep Apnea Risk.
<http://umm.edu/programs/sleep/health/quizzes/sleep-apnea>; Accedido de la web en 20 de maio de 2011
- Ursin, R. (2002). Serotonin and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 6, 55-69.
doi:10.1053/smrv.2001.0174.
- Vaessen, T.J., Overeem, S., & Sitskoorn, M.M. (2014). Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *JAMA Neurology*. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1173.
- Van der Sluis, S., de Jong, P.F., & Van der Leij, A. (2007). Executive functioning in children, and its relations with reasoning, reading, and arithmetic. *Intelligence*, 35, 427-449.
- Varvarigou, V., Dahabreh, I.J., Malhotra, A., & Kales, S.N. (2011). A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: Field synopsis and meta-analysis. *Sleep*, 34, 1461–1468. doi:10.5665/sleep.1376.
- Verbraecken, J.A. & De Backer, W.A (2009). Upper airway mechanics. *Respiration*, 78, 121-133.
- Vergara, I., Bilbao, A., Orive, M., Garcia-Gutierrez, S., Navarro, G., & Quintana, J.M. (2012). Validation of the Spanish version of the Lawton IADL Scale for its application in elderly people. *Health and Quality of Life Outcomes*, 10, 130. doi:10.1186/1477-7525-10-130.

- Verstraeten, E. (2007). Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7, 161-166.
- Verstraeten, E., Cluydts, R., Pevernagie, D., & Hoffmann, G. (2004). Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*, 27, 685-693.
- Verwimp J., Ameye L., & Bruyneel M. (2013). Correlation between sleep parameters, physical activity and quality of life in somnolent moderate to severe obstructive sleep apnea adult patients. *Sleep and Breathing*, 17, 1039-1046. doi:10.1007/s11325-012-0796-x.
- Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Hopper, K., Lotsikas, A., Lin, H.M., (...) Chrousos, G.P. (2000). Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and Hypercytokinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 1151-1158.
- Vignatelli, L., Plazzi, G., Barbato, A., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Pompei, F., & D'Alessandro, R. and GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia Studio Epidemiologico Nazionale). (2003). Italian version of the Epworth Sleepiness Scale: External validity. *Neurological Sciences*, 23, 295-300.
- Villaneuva, A.T., Buchanan, P.R., Yee, B.J., & Grunstein, R.R. (2005). Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine Reviews*, 9, 419-436.
- Vitiello, M.V. (1997). Sleep, alcohol and alcohol abuse. *Addiction Biology*, 2, 151-158. doi:10.1080/13556219772697.
- Wade, D.T. & Collin, C. (1998). The Barthel Index: a standard measure of physical disability? *Introduction Disability Studies*, 10, 64-67.
- Wager, T.D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: A metaanalysis. *NeuroImage*, 22, 1679-1693. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.052.

- Wallace, A. & Buchs, R.S. (2013). Memory and obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep, 36*, 203–220. doi:10.5665/sleep.2374.
- Ware, J.E. & Sherbone, C.D. (1992). The MOS 36-Item short- Form Health Survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Medical Care, 30*, 473-483.
- Ware, J.E., Kosinski, M., Keller, & S.D. (1994). *SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A Users' Manual*. Boston: The Health Institute.
- Ware J.E., Kosinski, M., & Keller, S.D. (1996). A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Medical Care, 34*, 220-233.
- Ware, J.E., Kosinski, M, Gandek, B., Aaronson, N.K., Apolone, G., Bech, P., (...) Sullivan, M. (1998). The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: Results from the IQOLA Project. *Journal of Clinical Epidemiology, 51*, 1159–1165. doi:10.1016/S0895-4356(98)00107-3.
- Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., & Gandek, B. (1993). *SF-36® Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute.
- Weaver, E.M., Woodson, B.T., & Steward, D.L. (2005). Polysomnography indexes are discordant with quality of life, symptoms, and reaction times in sleep apnea patients. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 132*, 255-262. doi:10.1016/j.otohns.2004.11.001.
- Weaver, T.E., Mancini, C., Maislin, G., Cater, J., Staley, B., Landis, J.R. (...) Kuna, S.T. (2012). Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea. Results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) Randomized Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 186*, 677-683. doi:10.1164/rccm.201202-0200OC.

- Wechsler, D. (1981). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised*. Psychological Corporation, New York.
- Weschler, D. (1987). *Manual for the Wechsler Memory Scale-Revised*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Weschler, D. (1987). *Wechsler Adult Intelligence Scale* (3rd ed.) Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Weiss, E.M., Siedentopf, C., & Hofer, A., Deisenhammer, E.A., Hoptman, M.J., Kremser, C., (...) Delazer, M. (2003). Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience Letters*, 352, 191–194. doi:10.1016/S0304-3940(03)01076-0.
- Weiss, E.M., Ragland, J.D., Brensinger, C.M., Bilker, W.B., Deisenhammer, E.A., & Delazer, M. (2006). Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 502-509.
- Westbrook, P.R., Levendowski, D.J., Zavora, T., Scarfeo, D., Berka, C., & Popovic, D. (2007). Night to night variability of in-home sleep studies—Is one night enough? *Sleep*, 30, (Abstract Suppl), A188.
- Wetter, D.W., Young, T.B., Bidwell, T.R., Badr, M.S., & Palta, M. (1994). Smoking as a risk factors for sleep-disordered breathing. *Archives of Internal Medicine*, 154, 2219-2224.
- White, J., Cates, C., & Wright, J. (2002). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001106.
- WHO (1996). *The International Classification of Disease*. 9th revision. Clinical modification. 4th ed. Geneva: World Health Organization.
- WHO (2010). *The International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems*. 10th revision (ICD-10). 3th ed. Geneva: World Health Organization.

- Wilson, B.A., Alderman, N., Burgess, P.W., Esmilie, H., Evans, J.J. (1996). *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*. Suffolk: Thames Valley Test Company
- Wijndaele, K., Matton, L., Duvigneaud, N., Lefevre, J., Duquet, W., Thomis, M., De Bordeauxhuj, I., (...) Philippaerts, R. (2007). Reliability, equivalence and respondent preference of computerized versus paper-and-pencil mental health questionnaires. *Computers in Human Behavior*, 23, 1958–1970. doi:10.1016/j.chb.2006.02.005.
- Wittmann, L., Palmy, C., & Schredl, M. (2004). NREM sleep dream recall, dream report length and cortical activation. *Sleep and Hypnosis*, 6, 54-58.
- Woods, S.P., Scott, J.C., Sires, D.A., Grant, I., & Heaton, R.K. (2005). Action (verb) fluency: Test-retest reliability, normative standards, and construct validity. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 408-415.
- Yaggi, H., Concato, J., Kernan, W., Lichtman, J., Brass, L., & Mohsenin, V. (2005). Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*, 353, 2035-2041.
- Yang, E.H., Hla, K.M., McHorney, C.A., Havighurst, T., Badr, M.S., & Weber, S. (2000). Sleep apnea and quality of life. *Sleep*, 23, 535-541.
- Yang, Y., Zhang, F., Gao, X., Wang, J. & Meng, X. (2012). Experimental study on the characteristics of verbal fluency and the correlation between verbal fluency and three subfunctions of executive function. *Journal of Zhejiang University (Science Edition)*, 2.
- Yap, B.W. & Sim, C.H. (2011) Comparisons of various types of normality tests. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 81, 2141-2155.
doi:10.1080/00949655.2010.520163
- Yates, K.F., Sweat, V., Yau, P.L., Turchiano, M.M., & Convit, A. (2012). Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arteriosclerosis*,

Thrombosis, and Vascular Biology, 32, 2060-2067.

doi:10.1161/ATVBAHA.112.252759.

Young, T., Finn, L., Austin, D., & Peterson, A. (2003). Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167, 1181-1185.

Young, T., Finn, L., & Kim, H. (1997). Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 99, 757-762.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England Journal of Medicine*, 328, 1230-1235.

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, 217-239.

Young, T., Skatrud, J., y Peppard, P.E. (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291, 2013-2016.

Zamboni, G., Huey, E.D., Krueger, F., Nichelli, P.F., & Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*, 71, 736-742. doi:10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95.

Zakzanis, K.K., Mraz, R., & Graham, S.J. (2005). An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia*, 43, 1878-1886.

Zhdanova, I.V., & Wurtman, R.J. (1997). Efficacy of melatonin as a sleep-promoting agent. *Journal of Biological Rhythms*, 12, 644-650.

Zhdanova, I.V., Lynch, H.J., & Wurtman, R.J. (1997). Melatonin: A sleep-promoting hormone. *Sleep*, 20, 899-907.

- Zhdanova, I.V., Wang, S.Y., Leclair, O.U., & Danilova, N.P. (2001). Melatonin promotes sleep-like state in zebrafish. *Brain Research*, 903, 263–268.
- Zimmerman, M.E. & Aloia, M.S. (2006). A review of neuroimaging in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2, 461-471.
- Zinn, S., Bosworth, H.B., Hoenig, H.M., & Swartzwelder, H.S. (2007). Executive function deficits in acute stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88, 173-180.
doi:10.1016/j.apmr.2006.11.015.