



La onda P300 en el Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño

Dres. Sara Micheli¹, Ana Isabel Fumagalli², Francesco Corea³, Andrea Alberti⁴, Paola Sarchielli¹, Paolo Calabresi¹

¹Clinica Neurológica, Università degli Studi di Perugia, Italia

²Servicio de Neurología Sanatorio Parque, Rosario, Argentina

³Istituto di Neurologia Sperimentale, IRCCS San Raffaele, Milano

⁴Stroke Unit, Università di Perugia, Italia

anif@arnet.com.ar

Resumen

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) pertenece a un grupo de trastornos respiratorios asociados al sueño que se manifiestan desde un leve ronquido acompañado de somnolencia diurna al síndrome de resistencia de la vía aérea superior con grado progresivo de obstrucción, acompañado de desaturación variable de hemoglobina. Entre los síntomas más frecuentes padecidos por el paciente se incluyen ronquido, somnolencia y deterioro cognitivo como trastornos de la atención, de la memoria y de la actividad visual constructiva (1). Este deterioro cognitivo se interpreta como consecuencia del acortamiento de la vigilia atribuyéndose una relación causal a los episodios reiterados de hipoxemia en el curso de las repetidas apneas nocturnas. El potencial evocado cognitivo evento-correlato P300 es un método neurofisiológico índice de las funciones de la atención y la memoria a corto plazo, relacionado a los cambios de la actividad cerebral durante las tareas cognitivas (2). Este método es muy aceptado como índice de estudio para evaluar la performance cognitiva y los déficits cognitivos subclínicos (3).

Palabras clave: síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS)-deterioro cognitivo-potencial evocado cognitivo P300

Introducción

El SAOS es una patología caracterizada por el excesivo ronquido que surge de la oclusión de la vía aérea superior durante el sueño que determina la aparición de la apnea obstructiva, causa importante de fragmentación del sueño y de múltiples despertares.

El síntoma diurno más referido por el paciente afectado es la somnolencia que interfiere con la actividad cotidiana del paciente y el deterioro cognitivo que se manifiesta como trastornos de la atención, de la memoria y de la actividad visual constructiva (1).

Numerosos trabajos publicados han intentado cuantificar el deterioro cognitivo en estos pacientes manifestado como una reducción de la vigilia consecuente a la somnolencia diurna, a la frecuencia de las apneas nocturnas y a la hipoxemia (3).

El potencial evocado cognitivo evento-correlato P300 es un método neurofisiológico índice de la función de la

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep-related breathing disorder characterized by episodes of upper airway obstruction during sleep. Symptoms include snoring, daytime sleepiness, increased respiratory effort and reduction of total sleep time. This syndrome is characterized by repetitive, complete or partial closure of the upper airway during sleep, resulting in oxygen desaturation. Among patients with obstructive sleep apnea syndrome, snoring, excessive somnolence and impairment of the cognitive function, i.e. deficits in memory, attention, and visuconstructive abilities, are common. Cognitive event-related potentials such as P300 may provide evidence to support changes of brain mechanisms involved in cognition. Evidence supporting analysis of P300 cognitive evoked potential can be recommended so as to detect cognitive dysfunction.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)-impairment of cognitive function-cognitive evoked potentials P300

atención de la memoria a corto plazo, relacionado a los cambios de la actividad cerebral durante las tareas cognitivas.

Este método es muy aceptado como índice de estudio para evaluar la performance cognitiva y es útil también para evaluar déficits cognitivos subclínicos.

Síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS)

El SAOS pertenece al grupo de trastornos respiratorios asociados al sueño de los cuales comprenden (en orden de gravedad creciente) alteraciones que abarcan desde un leve ronquido acompañado de somnolencia diurna al síndrome de la resistencia de la vía aérea superior que presenta un grado progresivo de oclusión respiratoria según el RDI Respiratory Disturbance Index, RDI con desaturación de la hemoglobina de entidad variable. Los pacientes con SAOS manifiestan una disminución de la vigilia, consecuencia de la somnolencia diurna, del número de apneas nocturnas y de las hipoxias repetidas.

Esta patología está estrechamente ligada al sexo masculino y a la obesidad, pero en la mujer se presenta también en el climaterio, llegando en este período a tener la misma frecuencia que en los hombres (4). Es más frecuente durante la 5ta. y la 7ma. décadas de la vida y la padece entre el 2 y el 5% de la población (5). En los hombres aumenta con la edad, dado que en sujetos ancianos se encuentra en un 30% (6, 7). También se manifiesta en niños con hipertrofia adenoide y/o tonsilar antes de los 8 años de edad.

El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía, para el monitoreo video-EEG nocturno de las fases del sueño se utilizan derivaciones C3-A2, CZ-A1 y O2-A1 que revelan la actividad eléctrica de la región frontal, occipital y central, luego se colocan electrodos de superficie en los músculos, como por ejemplo el milohioideo, el cual indicaría la atonía muscular en fase REM. Para evaluar trastornos del sueño asociados como las mioclonías el registro electromiográfico comprende el posicionamiento de un electrodo a nivel del músculo tibial anterior. El Electrooculograma (EOG) permite registrar movimientos oculares típicos de la fase REM utilizando electrodos de superficie autoadhesivos que se colocan en el exterior del margen de la órbita, ya sea en el plano vertical, como en el horizontal. La posición correcta de los electrodos se muestra en la figura 1.

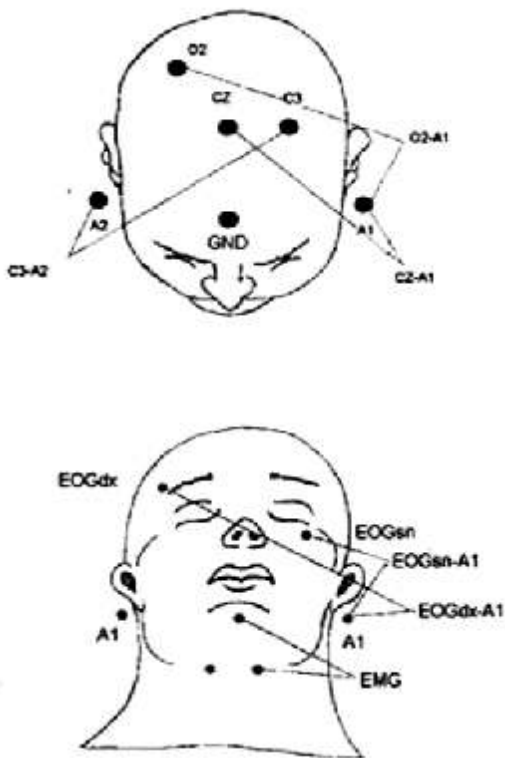


Figura 1: Posicionamiento de los electrodos para la polisomnografía

A través del registro polisomnográfico es posible distinguir tres tipos de apneas:

- ▶ **Centrales:** Representan el 2,5 % del total; duran 10 seg. Se registran solamente durante la somnolencia o en las fases 1 ó 2 del sueño.
- ▶ **Obstructivas:** Representan el 85% del total, pueden llegar a durar hasta 3 minutos; en este período los movimientos respiratorios son forzados, con boca abierta y con movimientos toracoabdominales.
- ▶ **Mixtas:** Son las más frecuentes, representan el 12.5% del total, predominan en el sueño REM. En la fase inicial se presentan con las características de una apnea central, pueden continuar como una apnea obstructiva seguida de un esfuerzo torácico y abdominal hasta que el flujo aéreo es restablecido.

Un síntoma significativo que hace sospechar el SAOS es el ronquido con sueño intermitente que al cesar la apnea obstructiva y mixta se acompaña de un breve despertar. Clásicamente los síntomas del SAOS se dividen en nocturnos y diurnos. El ronquido intenso e intermitente se acentúa en posición supina, el paciente se despierta con sensación de falta de aire constatándose en esta fase una reducción de la sO2 proporcional a la duración del estado de apnea. El paciente refiere en general un sueño no satisfactorio. La dificultad para recordar los múltiples despertares se puede confirmar electroencefalográficamente.

Existe un sueño agitado consecuente a su fragmentación, los repetidos episodios de apneas son documentados por EEG, llegando difícilmente a las fases 3 y 4 del sueño con disminución del sueño profundo y un aumento de la latencia de la primera fase del REM.

Estos pacientes presentan nicturia y enuresis, como parte del cuadro (8). La sudoración nocturna se relaciona con el esfuerzo respiratorio, necesario para vencer la resistencia de las vías aéreas ocluidas. Otra consideración en estos sujetos no menos importante es el bruxismo que denota una mala oclusión dental generando un incorrecto alineamiento de la mandíbula.

La característica anatómica de la región oro-faríngea es una causa relevante. Obesidad, sexo masculino y depósitos adiposos en pacientes con cuello corto son factores obstructivos mecánicos que justifican al menos en parte la tendencia al alargamiento del fenómeno apneico durante el sueño.

La somnolencia diurna representa el síntoma que luego del ronquido se agrava progresivamente con tal relevancia que interfiere en la actividad cotidiana y laboral del paciente al igual que el SAOS no diagnosticado ni tratado (National Commission of Sleep Disorders Research) (9).

En un estudio sobre 48 pacientes con SAOS, se observó que la cefalea se encontró en un 55%, y fue referida en



la mayoría de las veces en forma matinal (62 %) (10).

Sobre las funciones cognitivas superiores los efectos son mayores: déficits de memoria y atención se relacionan con un bajo nivel de vigilia como consecuencia de las apneas repetidas nocturnas, provocando la hipoxemia alteraciones de la actividad del lóbulo frontal como la capacidad del aprendizaje visual y verbal, la fluencia verbal, la memoria a corto plazo, la capacidad de programación y de iniciativa para la toma de decisiones que podrían corroborarse con tests neuropsicológicos.

Como efectos sistémicos hay trastornos vasculares y respiratorios. Se acepta que la SAOS es causa de hipertensión arterial crónica (8).

Los pacientes que padecen SAOS tienen un riesgo mayor de padecer infarto de miocardio e infarto cerebral con una asociación que, como se ha demostrado en numerosos estudios, es independiente del índice de masa corporal (BMI), de la hipertensión arterial y de la hipercolesterolemia. En un estudio conducido por Hung y col. se demostró que existe una asociación de la SAOS con el infarto de miocardio que es tanto mayor cuanto más grave es el trastorno del sueño (11). Para la isquemia cerebral es posible afirmar una fuerte relación independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, influyendo negativamente el antecedente de SAOS en el pronóstico de un evento cerebrovascular agudo (12).

El laboratorio muestra un aumento del hematocrito con policitemia, el ECG evidencia una sobrecarga ventricular derecha; en la RX de tórax aparece un aumento de la sombra cardíaca y congestión de la vasculatura pulmonar.

Potencial evento-correlato P300

Descrita por primera vez en 1965 por Sutton y col. (13) la onda P300 es un potencial evocado en respuesta a un evento esperado, cuando se aplica en una secuencia randomizada.

En los potenciales evocados PEE o cognitivos la P300 es una onda positiva con pico alrededor de los 300 milisegundos que aparece cuando el sujeto en estado de atención discrimina un estímulo relevante de otro. Un estímulo, ya sea visual, auditivo ó táctil, proveniente del exterior, provoca activación de áreas cerebrales, generando variaciones de la actividad eléctrica cerebral que se dividen en 2 tipos de potenciales : Potencial estímulo-correlato y Potencial evento-correlato o ERPs (Event-Related Potentials).

El potencial estímulo-correlato depende de la propiedad física del estímulo (frecuencia, intensidad), indica la respuesta neuronal al estímulo depende del contenido informativo del estímulo y es relativamente independiente de las funciones corticales superiores (discriminación y atención), diferente del potencial evento-correlato (ERPs) en el cual el sujeto presta atención al estímulo significativo (14), evaluándose así el nivel de conciencia, la dirección de la atención de la memoria, la expectativa y la motivación del paciente en el momento del examen (15).

Se emplean estimulaciones visuales, auditivas o somato sensoriales con una técnica definida como "odd-ball" de la siguiente forma: se le indica al sujeto que discrimine entre 2 estímulos con diferentes intensidades de sonidos el cual uno es "frecuente" y el otro es más "raramente" escuchado. Al paciente se le hace prestar atención sólo al estímulo "raro" que es significativo en el momento en que es reconocido como tal por lo que el registro de los ERPs necesita de la participación activa del sujeto.

El registro de la actividad eléctrica cerebral se obtiene con un electrodo colocado en el cuero cabelludo aplicando la técnica de "averaging" obteniéndose la respuesta de un estímulo externo a través de un proceso de suma y sustracción seguido de la amplificación de la misma respuesta.

Mediante el EEG se constatan alteraciones de ondas positivas (P100-P200 y P300) y negativas (N100 y N200) (Figura 2).

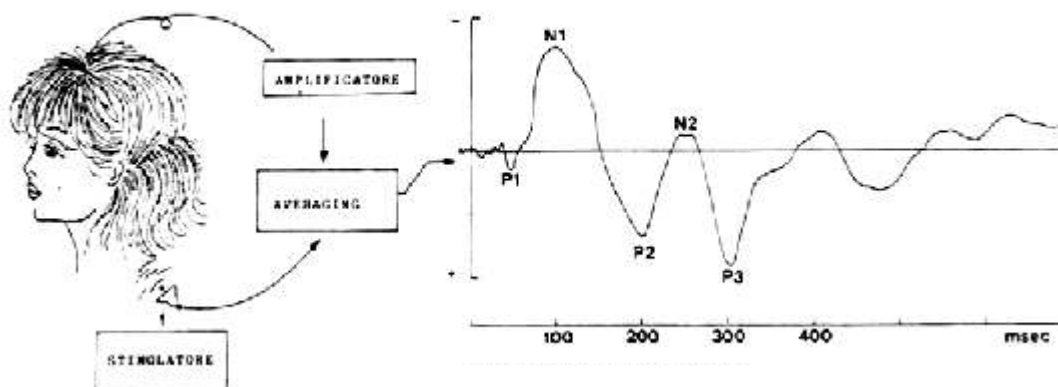


Figura 2: Potencial evento-correlato P

N100 y P200 son las primeras ondas que aparecen y representan la respuesta al estímulo frecuente o estándar en virtud de la característica física del estímulo y son definidas como ondas exógenas.

Los componentes N200 y P300 están relacionados con estímulos no habituales y por esto son independientes de la propiedad física del estímulo y son definidos como ondas endógenas (14, 15).

La onda P100 es una onda positiva; en sujetos sanos tiene una latencia de 100 milisegundos a partir de la aplicación del estímulo no habitual o raro independiente del contenido informativo que posea conduce la información sensitiva aferente.

La onda N100 aparece cuando el sujeto presta atención al estímulo externo refleja la habilidad de prestar la atención respecto al estímulo (14, 15).

La onda N200 precede a la P300 y se registra, cuando estímulos frecuentes y no habituales son presentados en forma secuencial; siendo expresión de un proceso cognitivo, no es modificada en función de la modalidad de la estimulación auditiva, visual, somatosensitiva.

La onda P300 es la primera onda positiva después de los 300 msec y su amplitud va desde el pico de la onda N200 hasta su comienzo (P300). Representa la actividad neuronal afectada durante el estudio del potencial evento correlato dependiendo del contenido informativo del estímulo, de la atención que el paciente presta al ejecutar la prueba y de su expectativa en relación a la prueba. El estímulo "raro" o inusual es inversamente proporcional a la amplitud de la onda.

La latencia de la onda P300 es definida como el tiempo que transcurre entre el inicio del reconocimiento del estímulo "raro" y su punto de máxima de amplitud positiva después de los 300 msec. Esto se correlaciona con la velocidad con que el contenido informativo del estímulo viene procesado depende del tiempo en adquirir la información completa del estímulo "raro" durante la prueba.

Por esto se entiende como la latencia de la onda P300 constituye un índice importante de la valoración de la capacidad cognitiva aumenta la latencia en la medida en que declina lo cognitivo (14, 15). Se registra a través de los electrodos de superficie centrales (Fz, Cz y Pz).

La distribución de la onda P300 varía de sujeto a sujeto (16).

Factores que influyen en la onda P300

Con respecto a la edad existe un aumento de la latencia media de cerca 1,5 -1,8 msec por año, a partir de la 2da. y 3ra.década de vida que se considera fisiológico. Mientras que su amplitud se reduce en 2 u.V por década entre los 15 y 76 años (17). Su latencia es mayor en niños alcanzando el valor de los adultos dentro de los 15 a 20 años (14).

El alcohol provoca una reducción de la amplitud de manera proporcional a la dosis y al tiempo de consumo determinando un aumento de la latencia.

La aplicación del estudio del potencial del evento correlato P300 comprende la identificación de alteraciones cerebrales relevantes mediante técnicas neurofisiológicas, el diagnóstico diferencial y el seguimiento de diversas condiciones patológicas como en la Enfermedad de Alzheimer que presenta una reducción de la amplitud y aumento de la latencia proporcional al deterioro cognitivo (18).

Otra aplicación son las demencias subcorticales que muestran un aumento de latencia y una reducción de la amplitud de la onda, alteraciones análogas presentarían pacientes con esclerosis múltiple como han informado algunos autores (19, 20). Finalmente el potencial P300 ha sido utilizado en la demencia asociada a Corea de Huntington y a Enfermedad de Parkinson (21).

En un estudio hecho por nuestro grupo, la onda P300 se utilizó para evaluar la asociación entre el déficit cognitivo en los pacientes afectados por SAOS y la gravedad de la enfermedad, constatándose un aumento estadísticamente significativo de la latencia N200 y P300 en relación al grupo de sujetos normales.

La latencia de la aparición de la P300 se correlaciona con el bajo nivel de saturación de O₂ nocturna del paciente que padece repetidas apneas.

Conclusión

La SAOS tiene repercusión a nivel cardiovascular y está asociada a somnolencia diurna, reducción de la vigilancia y deterioro cognitivo, que según algunos autores en ancianos puede manifestarse en una forma de demencia vascular por disminución de la perfusión cerebral durante la apnea (22, 23).

Los datos publicados en la literatura confirman la relación causal de la hipoxemia en el deterioro cognitivo (24, 25).

La reducción de la atención y la memoria en estos pacientes representa un problema de interpretación en relación a la posible patogénesis.

El potencial evento-correlato P300 es un método no invasivo, poco costoso y fácilmente aplicable. Aunque existen controversias sobre los resultados de su aplicación, es un instrumento válido como índice para evaluar las funciones corticales superiores en los pacientes con SAOS.

Presión positiva continua en las vías aéreas y déficit cognitivo

El tratamiento no quirúrgico más citado de la SAOS es la máquina C-PAP (continuous positive airway pressure). Esta máquina eroga presión positiva a través de las vías



aéreas superiores provocando su apertura para suprimir de esta forma la apnea y el ronquido. Sobre la función del C-PAP en el mejoramiento del nivel cognitivo, hay datos controvertidos. Según estudios conducidos por Inoue y col (3) se observa mejoría sólo en pacientes menores de 45 años, pero no en ancianos. Otros estudios demostraron que la declinación cognitiva, sólo mejoró levemente después de la aplicación de C-PAP, en pacientes con SAOS (26), considerando que ésto se debe a un daño irreversible del proceso cognitivo, ó al menos sugieren que el tiempo

de tratamiento necesario es más largo que aquél necesario para la hipersomnia y para otros los trastornos del sueño. A esta conclusión se sumaron otros autores utilizando el puntaje obtenido en los tests psicométricos para la medida del déficit cognitivo y comparando los valores obtenidos al inicio y luego del tratamiento describiendo que la declinación cognitiva de los pacientes con SAOS mejora sólo escasamente después del uso del aparato del C-PAP en lo que se refiere a la valoración cuantitativa (25).

Bibliografía

- 1- Lojander J, Kajastep S, Maasilta P, Partinen M: Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Research* 1999; 8 (1):71.
- 2- Hillyard S, Katus M: *Electro Physiology of cognitive processing*. *Ann Rev Psychol* 1983; 34:33-61.
- 3- Inoue Y, Nanba K, Kojima K, Mitani H, Arai H: P300 abnormalities in patients with severe sleep apnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2001; 55 (3):247.
- 4- Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB: Undiagnosed Sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103:190.
- 5- Jennum P, Sjol A: Snoring, sleep apnea and cardiovascular risk factor second study. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 439-444.
- 6- Hoch CC, Reynold CF, Monk TH et al: Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep* 1990; 3: 502-511.
- 7- Mant A, Eyland EA, Hewitt H et al: Sleep-disordered breathign in elderly people and subjective sleep-wake disturbance. *Age Aging* 1992; 21:262-268.
- 8- Coccagna G: Sonno e respiro. In Coccagna G: *Il sonno e i suoi disturbi*. Eds Piccin 2000; 6:285-392.
- 9- National Commission of Sleep Disorders Research. *Wake Up America: A National Sleep Alert (Vol.1)*. Submitted to the U.S. Congress, 1993.
- 10- Alberti A, Gallinella E, Billeci A, Gallai V: La cefalea nella SAOS. *Atti del XV Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio della Cefalea*, Firenze, 154, 2001.
- 11- Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al: Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
- 12- Palomaki H, Partinem M, Juvela S, et al: Snoring as a risk factor for sleep related brain infarction. *Stroke*, 1989; 20:1311.
- 13- Sutton S, Braren M, Zubin J, et al: Evoked Potentials correlate of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150:1187-88.
- 14- Picton TW: The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin. Neurophysiol* 1992; 9: 456-79.
- 15- Polich J, Kok A: Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol* 1995; 41:103-46.
- 16- Johnson L: On the neural generators of the P300 component of the event-related potential. *Psychophysiol* 1993, 30-90-97.
- 17- Goodin DS, Squire KC, Henderson BH et al: Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44:447- 458.
- 18- Wright GM: Objective assessment in dementia: automated psychometric tests and the P3. *Neuroepidemiol* 1990; 9:208-215.
- 19- Giesser BS, Schroeder J; La Rocca NG, et al : Endogenous Event-related Potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patients. *Electroenc Neurophysiol* 1992; 82: 320-29.
- 20- Slater JD, Wu FY, Honing LS, Ramsay RE, Morgan R: Neural network analysis of the P300 Event-Related Potential in Multiple Sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90:114-122.
- 21- Rosemberg C, Nudleman F: Cognitive Evoked Potentials (P300) in early Huntington's disease. *Arch. Neurol*, 1985; 42:984-87.
- 22- Dealberto MJ, Pajot N., Courbon D., Alperovitch A., for the EVA Study Group: Breathing disorders during sleep and cognitive performances in an older community sample: the EVA study. *J Am Geriatrics Soc*, 1996; 44:1287-1294.
- 23- Bliwise DL: Is sleep apnea a cause of reversible dementia in old age? *J Am Geriatrics Soc* 1996; 44: 1407- 1409.
- 24- Findley IJ, Barth JT, Powers DC, et al: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxiemia. *Chest*. 1986; 90: 686-90.
- 25- Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ : Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000; 15; 23 Suppl.4: S102-108.
- 26- Sangal RB e Sangal JM: Abnormal visual P300 latency in obstructive sleep apnea does not change acutely upon treatment with C-PAP. *Sleep* 1997; 20 (9):702-704.