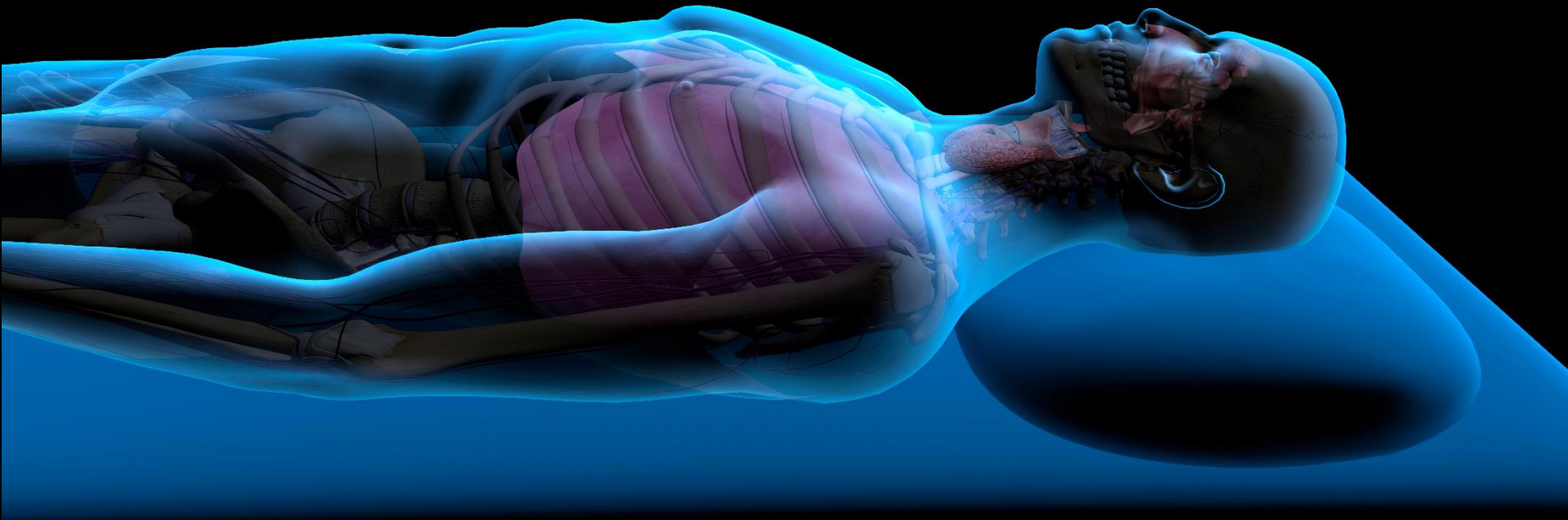


Fisiología del sueño



Fisiología del sueño

Diego I. Vanegas Cadavid
Paula A. Franco Garrido

Grupo de Trabajo de Apnea del Sueño
Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Fundarritmia - Fundación Cardiovascular

2019



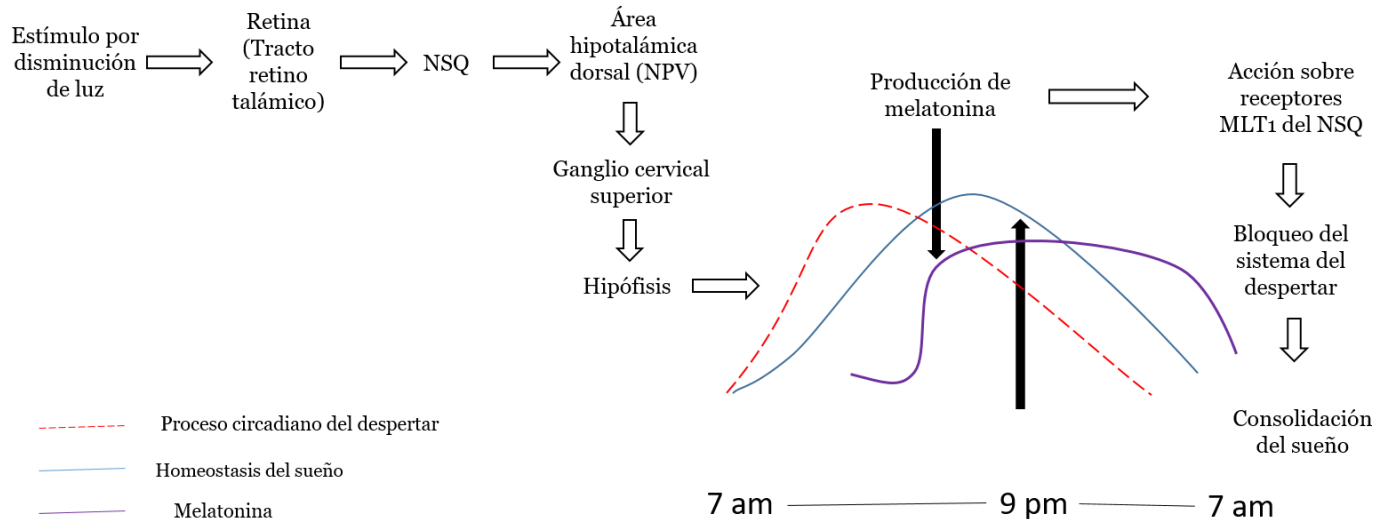
Fisiología general del sueño

El periodo de sueño ha sido asociado desde tiempos pre-históricos al ciclo luz-oscuridad determinado por la rotación de la tierra, marcador geofísico que condiciona el llamado patrón circadiano del ciclo vigilia-sueño. La información genética codificada por este marcador sensorial (la luz) es el determinante principal de la fisiología natural del sueño (1). Las fluctuaciones fisiológicas corporales cardiovasculares, respiratorias, de temperatura, hormonal, inmunológica, endocrina, metabólica y en general la homeostasis, siguen ese ciclo luz-oscuridad característico en los seres humanos y en gran parte de los animales (2).

En la génesis del patrón circadiano se distinguen procesos fisiológicos fundamentales que llevan a la producción del sueño y que se presentan de manera cíclica y predictiva en el transcurso de las 24 horas del día. El conjunto de esos procesos conduce a homeostasis del sueño o periodo sueño-vigilia; se distingue una homeostasis reactiva generada principalmente por la Adenosina, producto del metabolismo celular derivado de la actividad diurna, cuya acumulación progresiva durante la vigilia genera una propensión al sueño a medida que transcurre el día. La adenosina se acumula en el hipotálamo lateral y mediante la unión a sus receptores localizados en el área preóptica ventrolateral generan un bloqueo de la actividad del sistema reticular ascendente que permite el ingreso de la información proveniente del medio ambiente (3).

Por otra parte, existe otra sustancia u hormona, la melatonina producida en la hipófisis, que genera una homeostasis predictiva, que consiste en una secreción periódica relacionada con la disminución progresiva de la luz solar y la aparición de la oscuridad en la noche. Esta hormona está enlazada en su producción, secreción y acumulación a nivel cerebral con la detección de la luz solar por parte de células especializadas de la retina que activan más o menos la producción de la hormona. La melatonina actúa sobre el núcleo Supraquiasmático (NSQ), marcapaso natural del sueño o reloj biológico que tiene conexiones neuronales directas con la retina, causando “el deseo de dormir” cuando alcanza su pico máximo de secreción hacia las 9-10 pm (Figura 1) (3,4).

Figura 1. Ritmo circadiano vigilia-sueño y la acción de la melatonina



MLT1: Receptor de melatonina 1

NSQ: Núcleo supraquiasmático

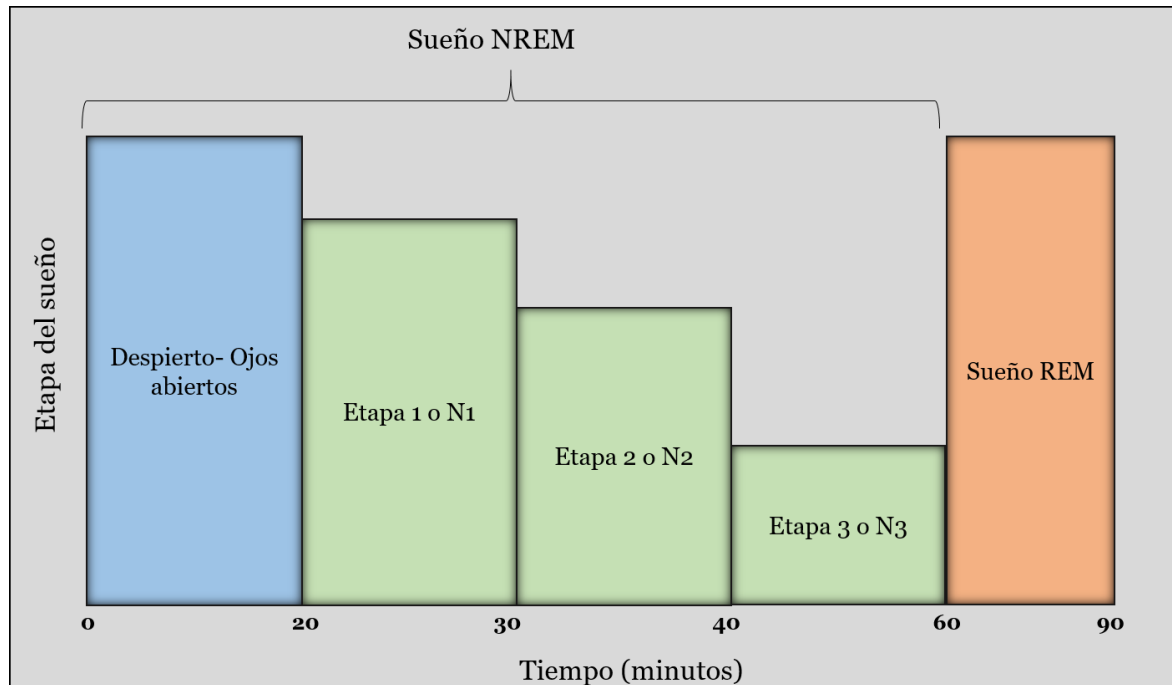
La temperatura corporal, junto a la adenosina y melatonina, es otro factor inductor de sueño, así, un descenso en la temperatura corporal central causado por la reducción de la actividad corporal y el reposo al comienzo de la noche lleva a una menor actividad neuronal de alertamiento y genera las condiciones que incuban somnolencia y sueño. La temperatura corporal disminuye al inicio del sueño y alcanza su nivel más bajo durante la segunda mitad de la noche (Tabla 1) (5,6).

Tabla 1. Eferencias del Núcleo Supraquiasmático para la regulación del ritmo circadiano

Áreas cerebrales	Función
Telencéfalo basal	Función somática del sueño
Área preóptica	Control de la temperatura corporal (sueño profundo disminuye), funciones parasimpáticas
Núcleo paraventricular	Producción de hormona antidiurética (aumenta la concentración de la orina y disminuye el volumen durante el sueño) Regula la temperatura
Núcleo supraventricular del hipotálamo	Producción de oxitocina Regula el ciclo circadiano
Tálamo medial	Regula emociones
Área hipotalámica dorsal	Regula el ciclo circadiano
Núcleo Arcuado	Regula la conducta emocional y la liberación de hormona liberadora de gonadotropina

El periodo de sueño fisiológico normal, considerado de 7-8 horas en el adulto, es gobernado también por neurotransmisores tipo mono-aminas y acetilcolina, causando un ciclo ultradiano cada 90 minutos, con predominio del sueño lento o NREM en la primera mitad de la noche y de sueño REM (movimientos oculares rápidos) en la segunda mitad. Esta característica fisiológica y su distribución genera un patrón o arquitectura de sueño que es reconocible en los estudios polisomnográficos, con transiciones periódicas de sueño superficial a profundo y REM (Figura 2) (7,8).

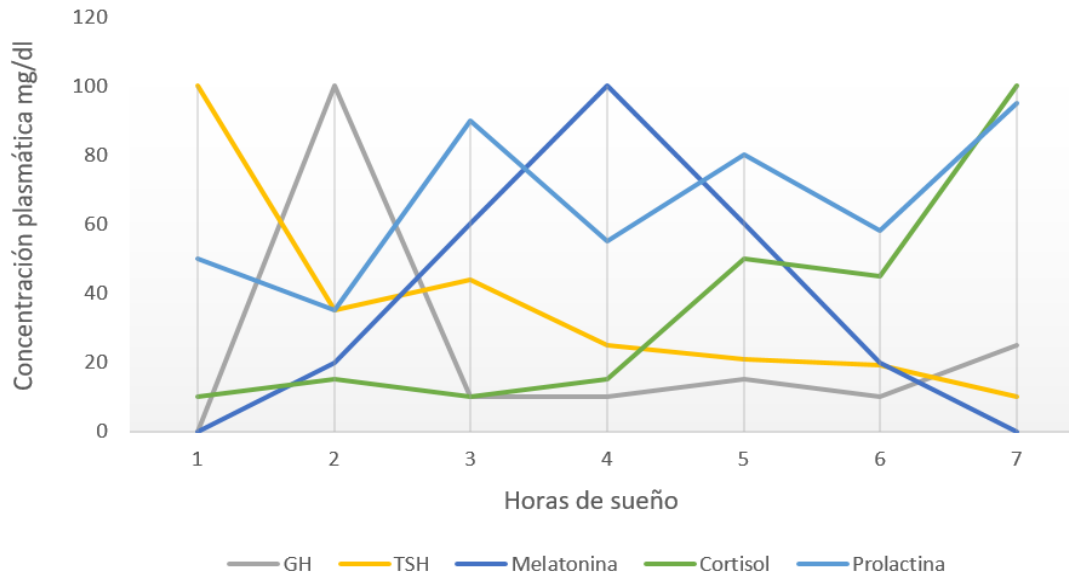
Figura 2. Ritmo ultradiano del sueño



Modificado de: Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. Rev Fac Med México. agosto de 2013;56(4):5-15.

Desde el punto de vista hormonal el sueño es un estado altamente productivo y fundamental para la estabilidad fisiológica en los seres vivos. Durante el sueño se produce la secreción de hormonas como la hormona de crecimiento (GH), la hormona estimulante de tiroides (TSH), el cortisol, entre otros (5,9). La primera se secreta desde el hipotálamo exclusivamente durante la fase inicial del estadio III de sueño profundo (10). De no existir esta fase, no hay secreción de la GH esencial para la regeneración tisular. La TSH también tiene una secreción ligada al sueño con pico máximo al inicio del sueño y secreción progresivamente menor a lo largo del día (9) (Figura 3).

Figura 3. Concentración plasmática hormonal durante el sueño



Así mismo, el cortisol es una hormona que depende del sueño y es secretada de manera independiente a las influencias ambientales. En condiciones de sueño habitual, inicia su producción en el transcurso de la noche, desde el comienzo del sueño hasta la finalización del mismo en la madrugada, con un pico máximo a las 6 am, experimentando un patrón cíclico con posterior disminución a lo largo del día y alcanzando sus niveles más bajos al comienzo del sueño. La ausencia de sueño genera privación en la secreción de cortisol, el cual sólo se libera cuando se restaura el sueño sin importar la hora en el que éste se produce; por ejemplo, si la persona trasnocha y no duerme, el cortisol se secretara en el periodo en el que el individuo vuelva a dormir a la mañana o tarde siguiente. Otras hormonas que se secretan con ritmicidad asociada al sueño son la hormona luteinizante y la prolactina del eje hipotálamo-pituitaria (9,11).

La homeostasis endocrina se asocia también con importantes funciones neurológicas de restauración cerebral y funciones ejecutivas que ocurren en la primera mitad del periodo de sueño principalmente la fase de sueño profundo y, de consolidación en memoria y aprendizaje que ocurre durante la segunda mitad del periodo de sueño, principalmente ocupada por el sueño REM (12,13).

Asociado a estas funciones neuro-endocrinas, el sueño también es un importante inductor y modulador de la inmunidad celular y humoral, a través de la activación y producción de interleucinas (IL), interferón y el factor de necrosis tumoral (FNT). Células especializadas como los monocitos (en la cascada humoral) y las “*natural killers*” (en la inmunidad celular), dependen de la homeostasis del sueño para la producción efectiva de IL4-IL6-IL10 y la IL13, necesarias para la inducción de anticuerpos (humoral). La inmunidad celular también es activada durante el sueño, mediante el interferón y el FNT que potencian células especializadas para la fagocitosis de otras células, virus o partículas nocivas de origen infeccioso. La privación crónica de sueño altera consecuentemente la regulación de la inmunidad y reduce la capacidad individual de respuesta ante noxas externas y la modulación ante células tumorales (14,15).

Fisiología cardiovascular del sueño

Desde el punto de vista cardiovascular, el sueño presenta dos grandes fases de cambios en los parámetros cardiovasculares y respiratorios. Durante sueño NREM que engloba los estadios I-III de la nueva clasificación de los estadios de sueño (16), se presenta un predominio del control parasimpático con reducción de los parámetros hemodinámicos: gasto cardiaco, resistencia periférica, presión arterial y frecuencia cardiaca. A nivel respiratorio hay incremento de la resistencia pulmonar, discreto aumento en la presión arterial de CO₂ (PaCO₂), reducción leve de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y de la frecuencia ventilatoria todo lo cual en conjunto representa una reducción de la tasa metabólica corporal. La presión arterial y la frecuencia cardiaca alcanzan los valores más inferiores durante el estadio N₃ (o tercer estadio del sueño NREM) en relación a los valores basales antes del sueño.

Por el contrario, en la fase o estadio de sueño REM se presenta predominio de la actividad del sistema nervioso simpático con discretos incrementos de las variables cardiovasculares mencionadas y una aproximación a los valores de vigilia, pero usualmente inferiores a estos. A nivel pulmonar se mantienen los cambios anotados para el periodo NREM, con incremento de la resistencia del lecho pulmonar, aumento de la PaCO₂, leve disminución de la PaO₂ y de la SatO₂ con una respuesta ventilatoria a la hipercapnia que disminuye marcadamente (Tabla 2) (5,10,17).

Tabla 2. Cambios cardiovasculares y pulmonares durante el sueño

Características fisiológicas	Sueño NREM	Sueño REM
Frecuencia cardiaca	Disminuye	Sin cambios
Eyección cardiaca	Disminuye	Sin cambios
Presión arterial sistémica	Disminuye	Sin cambios
Presión arterial pulmonar	Aumenta	Aumenta
Resistencia vascular periférica	Disminuye	Disminuye
Flujo sanguíneo cerebral	Disminuye	Aumenta
Frecuencia Respiratoria	Disminuye	Variable
Ventilación alveolar	Disminuye	Disminuye
PaCO ₂	Aumenta levemente	Aumenta levemente
PaO ₂	Disminuye levemente	Disminuye levemente
SaO ₂	Disminuye levemente	Disminuye levemente
Respuesta ventilatoria hipóxica	Disminuye	Disminuye
Respuesta ventilatoria hipercápnica	Disminuye levemente	Disminuye marcadamente
Tono muscular VAS	Disminuye	Disminuye
Resistencia VAS	Aumenta	Aumenta

Modificado de: Andrea Contreras S. Sueño a lo largo de la vida y sus implicancias en salud. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2013;24(3):341-9.

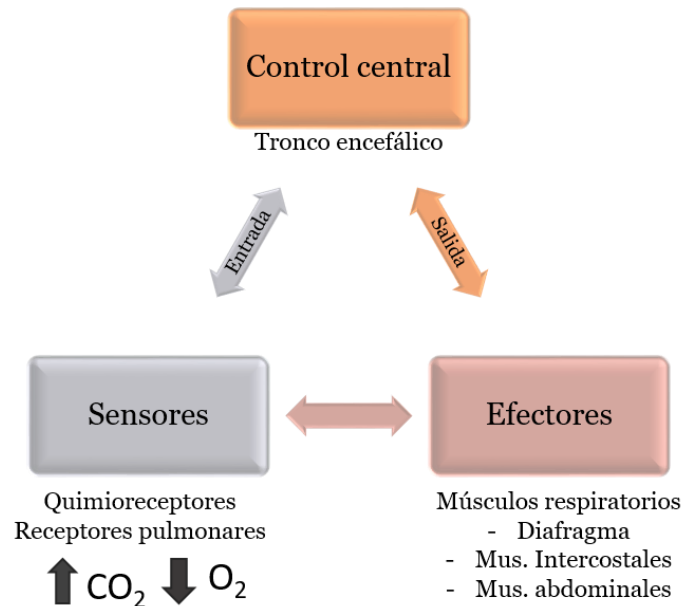
Los cambios cardiovasculares descritos se asocian a un incremento en la resistencia de la vía aérea superior por una disminución en el tono de los músculos que gobiernan su patencia. Este fenómeno se presenta en los dos estadios NREM y REM, pero es más marcado en este último (5).

El control cardiovascular y respiratorio durante el sueño es modulado por el sistema nervioso autónomo. Se ha utilizado para su comprensión el ejemplo de la regulación de la temperatura en una casa o habitación en la que se utiliza un sistema de calefacción, siendo la variable principal el ascenso o descenso de la temperatura detectada por un termostato que hace encender o apagar la calefacción según la variable “temperatura” exceda o sea inferior a un rango pre-determinado. Cuando la temperatura excede el límite fijado en el termostato, la calefacción se apaga y cuando la temperatura desciende bajo el límite, la calefacción se enciende.

El control ventilatorio es regulado fundamentalmente por los niveles arteriales de la PaCO_2 , en el ejemplo anterior, la variable equivalente a la “temperatura”. Si este excede el valor normal, el centro regulador de control automático a nivel ponto-medular aumenta la frecuencia y profundidad ventilatoria. Cuando los niveles son bajos, este centro se “apaga” y reduce la frecuencia ventilatoria (Figura 4) (18).

El control ventilatorio central puede estar alterado por la edad, características genéticas, enfermedad o puede estar ajustado para tener una sensibilidad alta o baja (“*loop gain*” o ganancia de asa). Un sistema muy sensible genera fluctuaciones muy rápidas y, uno poco sensible fluctuaciones muy lentas. En el primer caso, el incremento o decremento de la PaCO₂ fuera del rango prefijado es rápidamente corregido, aumentando la ventilación o disminuyéndola lo que lleva a un trabajo ventilatorio excesivo y cambios bruscos. Por el contrario, un sistema que responde lentamente a las fluctuaciones de la PaCO₂ tardará más tiempo en corregir los cambios fuera de rango normal (18–20).

Figura 4. Centro de control respiratorio



Este sistema de “control de asa” es un sistema fundamental en el control ventilatorio durante el sueño y en especial en la condición de la apnea del sueño donde se produce una acumulación en exceso de CO₂ durante la apnea. Individuos con una respuesta lenta a la elevación de esta variable tendrán apneas más prolongadas e hipoxemia mayor por una compensación inadecuada. Pacientes con hiper-respuesta a cambios sutiles experimentan microdespertares (arousals) o despertares más frecuentes, alterando la arquitectura normal del sueño(20,21).

Fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS) es un trastorno respiratorio que ocurre al dormir caracterizado por ausencia total (apnea) o disminución parcial (hipopnea) del flujo aéreo, que dura más de 10 segundos y se asocia a disminución en la saturación de oxígeno de al menos un 3%, resultando en incremento de la frecuencia cardíaca, microdespertar (arousal) y despertares frecuentes que llevan al fraccionamiento del sueño (16,22).

El cuadro clínico se caracteriza por signos y síntomas entre los que destacan el ronquido, apnea, despertar frecuente o ahogo, cambios excesivos de posición durante el sueño, taquicardia o diaforesis, cefalea matutina, inercia de sueño al levantarse y sueño no reparador entre otros (23–25). El síntoma cardinal diurno es la somnolencia de diversos grados, fatiga o cansancio y la disminución en el rendimiento laboral. En sus formas moderada o severa y persistentes el paciente presenta alteraciones metabólicas, endocrinas, cardiovasculares y psiquiátricas (23,24). Desde el punto de vista cardiovascular el SAHOS se asocia de manera independiente con la fibrilación auricular, la hipertensión arterial y la falla cardíaca, siendo estas enfermedades parte de los criterios diagnósticos (16,26).

Se considera primordialmente que la apnea es la consecuencia de una disfunción en el control del tono de los músculos que gobiernan la patencia de la vía aérea superior (VAS)(27). Esta disfunción tiene su base en las características genéticas del individuo, toda vez que se ha demostrado heredabilidad de este trastorno(28) (ver capítulo epidemiología). La genética familiar condiciona no solo el control neuro-reflejo de los músculos de la VAS sino también las características cráneo-faciales y la tendencia a la obesidad. Individuos que sufren de SAHOS estudiados mediante resonancia magnética nuclear (RMN) tienen una VAS con un área de corte seccional más pequeña y colapsable que aquellos que no experimentan esta patología (29).

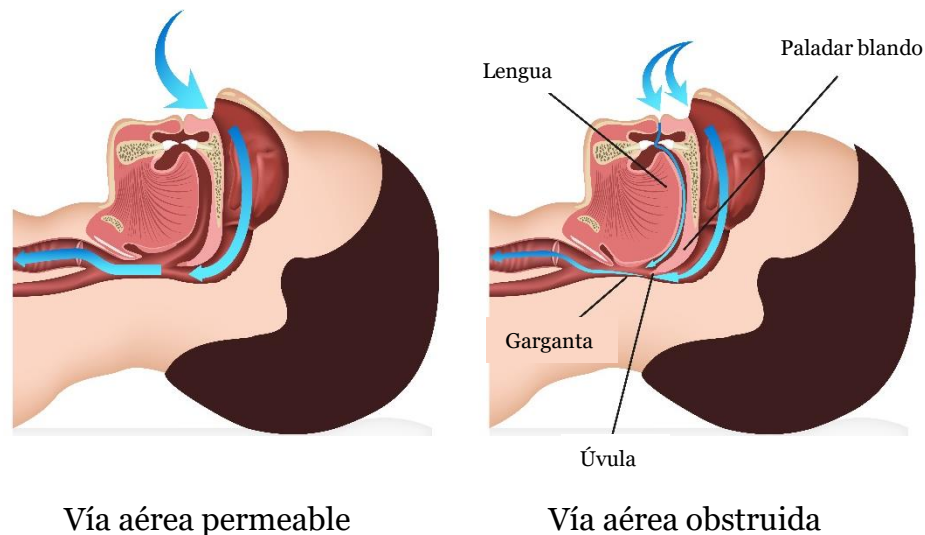
Los principales grupos musculares que intervienen en el tono de la VAS son los que constituyen la lengua y el velo del paladar. La lengua está constituida por ocho pares de músculos y uno impar, de los cuales el geniogloso ha recibido la mayor atención, toda vez que dirige las acciones encaminadas a evitar que la lengua caiga sobre la pared faríngea y la epiglotis, mediante la tracción del hueso hioides hacia arriba y adelante y sosteniendo la lengua contra el piso bucal (30).

El tono muscular del geniogloso esta disminuido al inicio del sueño tanto en sujetos normales como en los que padecen SAHOS, pero su tono se incrementa con el sueño de ondas lentas, profundo o NREM. Estudios recientes en pacientes con SAHOS han mostrado que el musculo geniogloso se activa adecuadamente como respuesta a la apnea. Sin embargo, los músculos accesorios dilatadores de la faringe (estilogloso, geniohioideo y esterno-hioideo) fallan en mantener esta activación aumentando la inestabilidad y propensión al colapso durante el sueño (31–33).

Otros músculos involucrados en la disfunción neuromuscular durante el sueño son los que constituyen el paladar blando o velo del paladar, el cual está constituido por cinco pares de músculos, cuyas acciones principales son elevar y tensar el velo del paladar durante la deglución, cerrando los pilares posteriores de la unión faringo-nasal, aislando la orofaringe de la nasofaringe, lo cual evita el ascenso nasal del bolo alimenticio (30). El velo del paladar actúa en sinergia con la lengua, la faringe y la epiglotis y es fundamental para la fonación. Irónicamente, estos músculos necesarios para la deglución y fonación representan también el substrato para la génesis del SAHOS debido al colapso inapropiado durante el sueño (29).

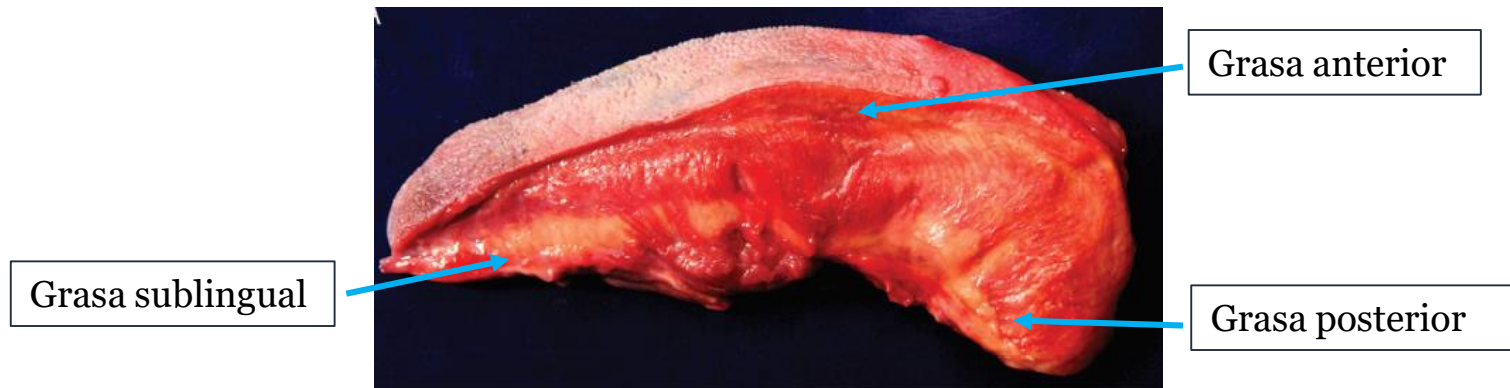
La VAS está compuesta por: la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. La obstrucción de esta vía durante el sueño puede ocurrir en una de estas divisiones, en más de un sitio o en su totalidad (30). A nivel naso-faríngeo y orofaríngeo, la úvula y el velo del paladar blando pueden causar obstrucción al caer posteriormente y la base de la lengua puede obturar la vía aérea al relajarse sobre la pared posterior de la faringe y la epiglotis en la hipofaringe (Figura 5) (34). Al parecer la susceptibilidad del ser humano a las apneas es consecuencia de la evolución biológica durante el desarrollo del habla. La fonación requiere de cambios en el volumen de aire lo cual solo puede alcanzarse cuando se libera la fijación del hueso hioides. Por otra parte, la VAS debe considerarse como un conducto o tubo muscular que carece de estructuras óseas fijas y depende enteramente del tono muscular que modula su diámetro antero-posterior y/o lateral (34,35).

Figura 5. Anatomía y obstrucción de la vía aérea superior



En la fisiopatología se reconoce que la VAS es susceptible a la apnea por otros factores asociados como la obesidad, que genera depósitos grasos en exceso a diferentes niveles (en la retrofaringe, en el piso de la boca y/o en la masa de músculos), disminuyendo el diámetro de esta vía (Figura 6). La lengua tiene al menos tres regiones donde se acumula grasa preferencialmente entre sus músculos en forma de colchones, el principal situado posteriormente. El incremento de estos cúmulos grasos reduce el espacio faríngeo posteriormente causando disminución global de la patencia de la vía aérea (36,37,38).

Figura 6. Depósitos grasos en vía aérea superior



Tomado de: Nashi N KS, Barkdull G. Lingual Fat at Autopsy - Nashi - 2007 - The Laryngoscope - Wiley Online Library [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/MLG.0b013e318068b566>

La antropo-morfología o rasgos individuales también están involucrados con la génesis del SAHOS dado que características como la micrognatia o retrognatia causan falta de soporte de la mandíbula al piso de la lengua, o la macroglosia presente en el síndrome de Down. Otras características anatómicas involucradas en la apnea son: paladar ojival, cara alargada, cuello grueso (>40 cms de circunferencia en hombres y >38 cms en mujeres), hipertrofia de las amígdalas, cornetes y/o adenoides, estrechez de las fosas nasales, desviación del tabique nasal, rino-sinusitis crónica o tumores (23,39).

Aunque la obesidad está altamente relacionada con la apnea del sueño, siendo una comorbilidad que propicia o agrava su fisiopatología, no explica la existencia de apnea del sueño en un 20-40% de los pacientes que no son obesos (40). Por esa razón se han identificado otros factores no anatómicos que explican la patología de la apnea entre los cuales se encuentran una respuesta muscular disminuida, control ventilatorio a nivel medular con “ganancia de asa” elevada (respuesta a los cambios de los gases sanguíneos (PaCO₂- PaO₂) durante el sueño) y un umbral de alertamiento con sensibilidad incrementada situaciones que llevan a una inestabilidad en el control respiratorio. Estos factores no anatómicos pueden tipificar los pacientes según el factor que predomine y la respuesta compensatoria que cada organismo genera individualmente resultando en etiología y fisiopatología diferentes (20,41).

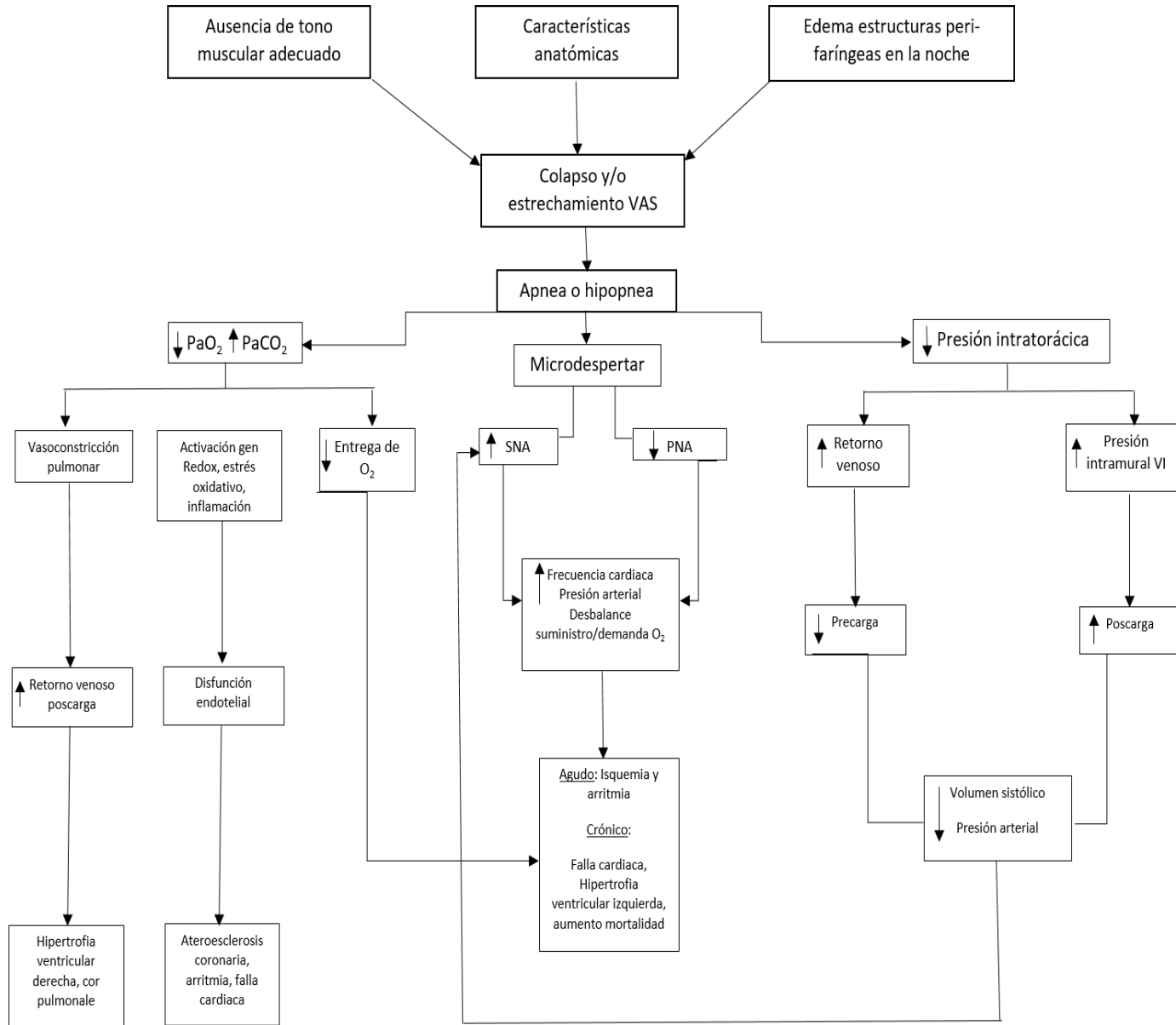
Los epifenómenos resultantes de las apneas repetitivas independiente de la fisiopatología son: hipoxemia, descarga simpática refleja, taquicardia, vasoconstricción periférica, aumento de las resistencias vasculares, disfunción endotelial, alteración metabólica, aumento del estrés oxidativo e inflamación. La enfermedad cardiovascular es resultante o agravada por estas alteraciones, principalmente la hipertensión arterial, las arritmias cardiacas (especialmente la fibrilación auricular), la enfermedad coronaria y la falla cardiaca (20,26,42).

Durante la inspiración, es necesaria la permeabilidad de la VAS para que se genere un flujo aéreo hacia los pulmones. La presión positiva normal de hasta 10 cms de agua supera la resistencia entre la atmosfera exterior y los alveolos. Un 50% de la resistencia total del tracto respiratorio se encuentra en la VAS. En el SAHOS se presenta una disminución progresiva de la patencia de esta vía por reducción en el tono de los músculos de la lengua (geniogloso), el velo del paladar y de la faringe, lo que lleva al colapso de la VAS al superar la presión critica que mantiene la vía permeable. Los músculos intercostales y el diafragma comandados por el control ventilatorio central realizan esfuerzos para superar la obstrucción produciendo una disociación de los movimientos inspiratorios toraco-abdominales lo que genera una presión intratorácica negativa progresiva hasta el cese completo de la inspiración (20,21,35,43).

La ausencia de flujo aéreo conduce a diversos grados de reducción en la saturación de oxígeno o hipoxemia. Hay una respuesta simpática caracterizada por vasoconstricción periférica que genera un incremento brusco en las resistencias vasculares e incremento de la frecuencia cardiaca que puede conducir a taquicardia. La presión intratorácica negativa y la vasoconstricción periférica incrementan la postcarga ventricular y generan disfunción diastólica.

La presión transmural se incrementa a nivel de los atrios produciendo cambios en las corrientes de despolarización y en los periodos refractarios del musculo atrial generando arritmias atriales. El aumento de la PaCO₂ detectado por quimiorreceptores periféricos y centrales lleva al microdespertar o “arousal”, con despertar transitorio que permite reasumir el tono muscular de la vía aérea superior e inspirar de nuevo (Figura 7) (20,44–46).

Figura 7. Fisiopatología del SAHOS



Modificado de Hattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J.* 2018;45(3):151-61

Se ha demostrado en relación al primer mecanismo compensatorio, que existe un reflejo de presión negativa en la VAS que dispara el tono muscular del geniogloso (tono aumentado en pacientes con SAHOS). La respuesta quimio-refleja muestra que existen individuos que responden más rápidamente al incremento de la PaCO₂ que otros con menor respuesta. Durante sueño REM hay un aumento a la tolerancia de niveles más altos de PaCO₂. Finalmente, individuos que se despiertan más fácilmente ante la inminencia de una apnea tienden a un alertamiento más fácil, experimentan un mayor fraccionamiento del sueño, pero sufren menor hipoxemia que otros que tienen un alertamiento menor con apneas más severas e hipoxemia más profunda (20,33,36,43).

La fisiología y fisiopatología del sueño son fenómenos complejos y activos del cerebro, este es un órgano neuroendocrino que requiere de una secuencia o fases de sueño que permitan alcanzar los procesos de regulación u homeostasis tanto a nivel central como en órganos periféricos para mantener un equilibrio orgánico. La alteración crónica del sueño lleva por lo tanto a una disrupción orgánica inductora o agravante de patologías crónicas como la hipertensión, enfermedad coronaria, arritmias cardiacas, falla cardiaca, obesidad, diabetes mellitus, accidentes cerebrovasculares, entre otras.

Referencias

1. Lyford Pike A, Quadrelli B, Fabius B, Oehninger MN. Cronobiología, sueño y depresión. Rev Psiquiatr Urug. 201403;78(1):42-57.
2. Pedemonte M. , Velluti R. La vigilia y el sueño | Fisiología humana, 4e | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 14 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134363621>
3. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc. febrero de 2016;29(1):5-9.
4. Torre C, Camacho M, Liu SY-C, Huon L-K, Capasso R. Epiglottis collapse in adult obstructive sleep apnea: A systematic review. The Laryngoscope. febrero de 2016;126(2):515-23.
5. Markov D, Goldman M, Doghramji K. Normal Sleep and Circadian Rhythms: Neurobiological Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. Sleep Med Clin. 1 de septiembre de 2012;7(3):417-26.
6. Torres JSS, Cerón LFZ, Amézquita CAN, López JAV. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. Morfolia [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 22 de agosto de 2019];5(3). Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/morfolia/article/view/41615>.

7. Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int.* febrero de 2014;31(1):37-51.
8. Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Rev Fac Med México.* agosto de 2013;56(4):5-15.
9. Kim TW, Jeong J-H, Hong S-C. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism [Internet]. *International Journal of Endocrinology.* 2015 [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/591729/>
10. Andrea Contreras S. Sueño a lo largo de la vida y sus implicancias en salud. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 de mayo de 2013;24(3):341-9.
11. Leproult R, Van Cauter E. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev.* 2010;17:11-21.
12. Vyazovskiy VV, Walton ME, Peirson SN, Bannerman DM. Sleep homeostasis, habits and habituation. *Curr Opin Neurobiol.* 1 de junio de 2017;44:202-11.
13. Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 8 de enero de 2014;81(1):12-34.

14. Asif N, Iqbal R, Nazir CF. Human immune system during sleep. *Am J Clin Exp Immunol*. 20 de diciembre de 2017;6(6):92-6.
15. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. enero de 2012;463(1):121-37.
16. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *CHEST*. 1 de noviembre de 2014;146(5):1387-94.
17. Gabriel MN. Physiology of Sleep and Clinical Characteristics. *Online J Neurol Brain Disord*. 2018;1(3):53-6.
18. Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, Okada Y, Yokota S, Koshiya N, et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*. 2017;67(1):45-62.
19. Nogués MA, Benarroch E. Alteraciones del control respiratorio y de la unidad motora respiratoria. *Neurol Argent*. 1 de julio de 2011;3(3):167-75.
20. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 21 de febrero de 2017;69(7):841-58.
21. Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol*. enero de 2013;3(1):141-63.

22. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34.
23. Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*. 1 de septiembre de 2016;94(5):355-60.
24. Balachandran JS, Patel SR. In the clinic. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 4 de noviembre de 2014;161(9):ITC1-15; quiz ITC16.
25. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 21 de agosto de 2013;310(7):731-41.
26. Tietjens Jeremy R., Claman David, Kezirian Eric J., De Marco Teresa, Mirzayan Armen, Sadroonri Bijan, et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc*. 8 de enero de 2019;8(1):e010440.
27. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*. 1 de julio de 2016;39(7):1353-9.
28. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN. A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep*. 1 de noviembre de 2011;34(11):1461-8.

29. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. Proc Am Thorac Soc. 15 de febrero de 2008;5(2):144-53.
30. Bouchet A, Cuilleret J. M. Anatomia Descriptiva Topografica y Funcional BOUCHET. [citado 29 de agosto de 2019]; Disponible en: https://www.academia.edu/29766494/Anatomia_Descriptiva_Topografica_y_Funcional_BOUCHET
31. Oliven R, Cohen G, Dotan Y, Somri M, Schwartz AR, Oliven A. Alteration in upper airway dilator muscle coactivation during sleep: comparison of patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1 de febrero de 2018;124(2):421-9.
32. Pierce R, White D, Malhotra A, Edwards JK, Kleverlaan D, Palmer L, et al. Upper airway collapsibility, dilator muscle activation and resistance in sleep apnoea. Eur Respir J. 1 de agosto de 2007;30(2):345-53.
33. Younes M, Loewen AHS, Ostrowski M, Laprairie J, Maturino F, Hanly PJ. Genioglossus activity available via non-arousal mechanisms vs. that required for opening the airway in obstructive apnea patients. J Appl Physiol. 15 de septiembre de 2011;112(2):249-58.
34. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. Am J Med. enero de 2006;119(1):72.e9-14.

35. Chen H-C, Lee L-A, Hsin L-J, Lin W-N, Fang T-J, Huang C-G, et al. Transverse Retropalatal Collapsibility Is Associated with Obstructive Sleep Apnea Severity and Outcome of Relocation Pharyngoplasty. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* diciembre de 2015;153(6):1056-63.
36. Pham LV, Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* agosto de 2015;7(8):1358-72.
37. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* febrero de 2008;31 Suppl 2:S303-309.
38. Nashi N KS, Barkdull G. Lingual Fat at Autopsy - Nashi - 2007 - *The Laryngoscope* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/MLG.0b013e318068b566>
39. Stuck BA, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Kuhnel T, Maurer JT, et al. Diagnosis and treatment of snoring in adults-S2k Guideline of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. *Sleep Breath Schlaf Atm.* marzo de 2015;19(1):135-48.
40. Ciavarella D, Tepedino M, Chimenti C, Troiano G, Mazzotta M, Barbaro MPF, et al. Correlation between body mass index and obstructive sleep apnea severity indexes — A retrospective study. *Am J Otolaryngol* [Internet]. [citado 3 de abril de 2018]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196070918301248>

41. Olivi H. Apnea del sueño: cuadro clínico y estudio diagnóstico. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de mayo de 2013;24(3):359-73.
42. Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. Atherosclerosis. agosto de 2013;229(2):489-95.
43. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. Physiol Rev. enero de 2010;90(1):47-112.
44. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol. 15 de marzo de 2011;175(3):390-3.
45. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol. 1 de febrero de 2014;192:17-22.
46. Khattak HK, Hayat F, Pamboukian SV, Hahn HS, Schwartz BP, Stein PK. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. Tex Heart Inst J. 2018;45(3):151-61.