

El síndrome de apnea del sueño en poblaciones especiales

Coordinado por
Eusebi Chiner Vives
Miguel Ángel Martínez García

Editado por:



Editorial **Respira**



Sociedad Valenciana
de Neumología

ISBN: 978-84-9448-76-4-4

Dep. Legal: B 8601-2016

© Copyright 2016.

Sociedad Valenciana de Neumología (SVN)

Editado y coordinado por RESPIRA-FUNDACIÓN ESPAÑOLA DEL PULMÓN-SEPAR. Calle Provença, 108, bajos 2ª 08029 Barcelona.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito del titular del *copyright*.

El síndrome de apnea del sueño en poblaciones especiales

Coordinado por

Eusebi Chiner Vives
Miguel Ángel Martínez García

Índice de autores

Coordinadores

Eusebi Chiner Vives.

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Miguel Ángel Martínez García.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Autores

María del Carmen Aguar Benito.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Valencia)

Beatriz Amat Humarán.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Vinalopó (Alicante)

Mar Arlandis Domingo.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Miren Azcune Echeverría.

Instituto para la Investigación INCLIVA. Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Carlos Baeza Martínez.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Torrejuela (Alicante)

Marta Ballester Canelles.

Servicio de Neumología. Hospital de Requena (Valencia)

Pilar Bañuls Polo.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Ana Camarasa Escrig.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Vinalopó (Alicante)

Sonia Carratalá Monfort.

Servicio de Neurofisiología. Servicio de Psiquiatría. Unidad del Sueño Multidisciplinar. Hospital General Universitario de Castellón

Pablo Catalán Serra.

Servicio de Neumología. Hospital de Requena (Valencia)

Eusebi Chiner Vives.

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Estrella Fernández Fabrellas.

Servicio de Neumología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Pilar García Brotons.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante

Antonio Joaquín Gomis Devesa.

Servicio de Neurofisiología. Medicina del Trabajo. Hospital General Universitario de Castellón

Daniela González Marcano.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante

Ernesto González Ortiz.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Torrevieja (Alicante)

Luis Hernández Blasco.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante

José Manuel León Ramírez.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario del Vinalopó (Alicante)

Mónica Llombart Cantó.

Sección de Neumología. Hospital Marina Baixa (Alicante)

Amparo Lluch Bisbal.

Servicio de Neumología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Miguel Ángel Martínez García.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia)

Alfonso Martínez Martínez.

Servicio de Neumología Hospital General Universitario de Castellón

Gabriel Mediero Carrasco.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Torrevieja (Alicante)

Elsa Naval Sendra.

Servicio de Neumología. Hospital de la Ribera.

Rafael Navarro Iváñez.

Servicio de Neumología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Belen Orosa Bertol.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)

Juan José Ortega Albás.

Servicio de Neurofisiología. Unidad del Sueño Multidisciplinar. Hospital General Universitario de Castellón

Esther Pastor Esplá.

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Patricia Pérez Ferrer.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario San Juan de Alicante

Ricardo Peris Sánchez.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)

Silvia Ponce Pérez.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset (Valencia)

Laura Romero Francés.

Servicio de Neumología Hospital General
Universitario de Castellón

Eva María Rosillo Hernández.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Hospital General Universitario de Alicante

Juan Antonio Royo Prats.

Servicio de Neumología Hospital General
Universitario de Castellón

Juan José Ruiz Cubillán.

Servicio de Neumología. Hospital de la Ribera
(Alzira, Valencia)

José N. Sancho Chust.

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Servicio de
Neumología. Hospital Universitario San Juan
de Alicante

Cristina Senent Español.

Unidad Multidisciplinar de Sueño. Servicio de
Neumología. Hospital Universitario San Juan de
Alicante

Jaime Signes-Costa Miñana.

Servicio de Neumología. Hospital Clínico
Universitario de Valencia

Ivis Suárez Lorenzo.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Servicio de Neumología. Hospital General
Universitario de Alicante

Verónica Vilella Tomás.

Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño.
Servicio de Neumología. Hospital General
Universitario de Alicante

Índice

Prólogo	15
Presentación	17
Capítulo 1 ¿Existen los fenotipos clínicos en el síndrome de apnea del sueño?	21
Capítulo 2 El síndrome de apnea del sueño en edades avanzadas	43
Capítulo 3 Relación entre el síndrome de apnea del sueño y riesgo de cáncer	67
Capítulo 4 Interacciones entre el síndrome de apnea del sueño, el síndrome metabólico y la obesidad	92
Capítulo 5 ¿Cómo se establece el vínculo entre el síndrome de apnea del sueño y el riesgo cardiovascular?	125
Capítulo 6 El síndrome de apnea del sueño en poblaciones de alto riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, ictus y cardiopatía isquémica	155
Capítulo 7 El síndrome de apnea del sueño y enfermedad respiratoria crónica	190
Capítulo 8 El síndrome de apnea del sueño y accidentabilidad	236
Capítulo 9 El síndrome de apnea del sueño en población infantil. Las amígdalas no lo son todo	292
Capítulo 10 Síndrome de apnea del sueño y género. ¿Son distintos los hombres y las mujeres?	341
Capítulo 11 Vías clínicas en el síndrome de apnea del sueño	364
Capítulo 12 ¿Cómo debemos abordar el cumplimiento en el síndrome de apnea del sueño?	392

Prólogo

Las sociedades científicas médicas, como integrantes de la sociedad civil, deben promover el estudio y la investigación de los problemas de salud que afectan a la población general. Otra de las misiones es transmitir ese conocimiento al resto de los profesionales sanitarios y a los pacientes y sus familiares.

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) es un problema de salud pública de primera magnitud. Los neumólogos hemos liderado, desde hace varias décadas, una posición de prestigio en el análisis de los problemas derivados de esta afección.

La Sociedad Valenciana de Neumología (SVN/FNCV) no ha permanecido distante a estos problemas. El grupo de trabajo de sueño y ventilación mecánica no invasiva (SAHS/VMNI) es uno de los más activos dentro de la Sociedad. Además algunos de sus miembros son parte activa del área de trabajo de los trastornos respiratorios del sueño de la SEPAR y referencia nacional e internacional en la investigación de estas patologías.

Es un honor, como representante de la SVN/FNCV, asumir el encargo de prologar este libro que coeditan los Drs. Chiner y Martínez-García. Eusebi y Miguel Ángel han sido capaces de liderar un extenso grupo de especialistas de la práctica totalidad de hospitales de nuestra Comunidad. Además han podido transmitir su ilusión y entrega al resto de los autores, convirtiéndolos en auténticos expertos en todo el abanico de problemas asociados al SAHS.

En el título del libro encontramos una declaración de principios. “El síndrome de apnea del sueño en poblaciones especiales” anima a los lectores a buscar respuestas a dudas o a situaciones de incertidumbre que nos genera el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con SAHS.

No puedo finalizar sin mencionar uno de los retos a los que nos enfrentamos en el siglo XXI, la medicina debe aportar soluciones personalizadas para cada uno de los casos y este libro esta lleno de información que podemos aplicar en nuestra práctica médica diaria.

Solo me queda felicitar a los editores y al resto de autores por la publicación tan bien elaborada y animar al grupo de trabajo de SAHS/VMNI a continuar por este camino de excelencia.

Abril 2016.

Jaime Signes-Costa Miñana
Presidente SVN/FNCV

Presentación

El síndrome de apnea del sueño se ha reconocido en los últimos años como un problema de salud de primera magnitud. Se trata de una enfermedad con graves consecuencias cardiovasculares y neurocognitivas, que interfiere no sólo en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares, sino que tiene potenciales repercusiones sobre la salud comunitaria, derivadas del déficit en el rendimiento laboral e intelectual, riesgo de accidentes de tráfico, laborales y domésticos, además de alcanzar nuevas dimensiones que se están explorando continuamente. A lo largo de los años hemos mejorado en la sospecha clínica, se ha simplificado el diagnóstico y se han aclarado las indicaciones del tratamiento, mediante CPAP u otras alternativas, valorando de manera integral al paciente en sus aspectos multidimensionales.

Fruto de la ampliación del conocimiento acerca de este síndrome, que afecta a toda edad y género, ha sido comenzar a documentar aquello que el clínico había percibido cuando inició el abordaje de este tipo de pacientes. Los enfermos iniciales eran mayoritariamente varones, obesos y con hipersomnolencia. Las escasas mujeres que se valoraban en las consultas solían ser más mayores, con una obesidad y distribución de la grasa distinta, siempre en fase postmenopáusicas y con una forma vaga de expresar la somnolencia. Poco a poco, fueron surgiendo otras poblaciones de individuos más jóvenes, unos delgados y sin somnolencia, otros grandes roncadores, mujeres u hombres, que en los estudios de sueño tenían muchos eventos respiratorios o bien tenían mucha afectación de la arquitectura del sueño con micro-

despertares repetidos asociados a esfuerzos respiratorios, pero con escasa o nula repercusión sobre la saturación sanguínea, uno de los paradigmas del trazado poligráfico nocturno.

Tímidamente al principio comenzaron a aflorar poblaciones en edades extremas, como los niños, la mayoría con hipertrofia adenoamigdalar, pero otros con alteraciones craneofaciales o síndromes complejos, de tal manera que la realización de un estudio de sueño se hizo prácticamente indispensable para el ORL, el pediatra y el cirujano maxilofacial. Los pacientes más mayores, incluso ancianos, fueron también objeto de análisis, habida cuenta de la prevalencia de la roncopatía y de los trastornos de sueño en poblaciones de edad avanzada. Parecían ser poblaciones distintas, pues aun siendo más graves en su expresión poligráfica, impresionaban por presentar menor patología cardiovascular, comparativamente con los varones de mediana edad, aunque exhibieran otro tipo de complicaciones.

Junto al estudio y diferenciación de la expresión clínica del SAHS, se han ido desarrollando otros temas que han sido objeto de investigación, como la asociación de la enfermedad con el riesgo de cáncer, la expresión de la somnolencia en el llamado paciente paucisintomático, las diferencias del comportamiento de la enfermedad asociadas al género, la indicación de tratamiento en edades avanzadas, y aspectos cruciales para el individuo y el sistema sanitario público como es el cumplimiento de la CPAP. Este tratamiento ha demostrado ser coste-eficiente, en ahorro directo e indirecto, y en años de vida ganados por calidad, aunque ligado siempre al cumplimiento, bajo una máxima: “cuanto más, mejor”.

En la obra que hoy ve la luz quedan reflejados todos estos aspectos y por ello hemos querido denominar poblaciones especiales a los grupos de población, o a estas características de la enfermedad que la hacen distinta en su expresión clínica.

El trabajo fue planteado justo ahora hace un año en la reunión del Grupo de Trabajo de Sueño y Ventilación de la Sociedad Valenciana de Neumología, y al momento tuvo una respuesta entusiasta por parte de todos sus miembros. No era de extrañar pues, además de ser un grupo extremadamente activo desde el punto de vista asistencial y científico, una buena parte de sus componentes ha liderado la mayoría de los conocimientos actuales sobre el síndrome de apnea en nuestro país y en Europa, en sus aspectos diagnósticos, clínicos y terapéuticos, particularmente en lo que atañe a los factores de riesgo cardiovascular y a las poblaciones especiales que mencionábamos con anterioridad.

Nuestro agradecimiento por ello, en primer lugar a todos los autores, por el extraordinario trabajo realizado en cuanto a exposición, claridad y capacidad de síntesis. Nuestra gratitud a la Junta Directiva de la Sociedad Valenciana de Neumología y en particular a su presidente, Jaime Signes-Costa, por su entusiasta e incondicional apoyo al proyecto. Linde Health Care y Oximesa nos prestaron su ayuda material e inmaterial para que esta obra pudiera ver la luz. A todos ellos, gracias.

Este año conmemoramos el aniversario de la muerte de Cervantes y nada mejor para ello, que contribuir desde la Sociedad Valenciana de Neumología a su memoria, con la edición de un libro. Decía Cervantes que “el que lee mucho y anda mucho, va mucho y sabe mucho”.

Así queremos, como editores, invitaros a leer y a caminar juntos. A contribuir entre todos a mejorar nuestro conocimiento y mejor saber acerca del síndrome de apnea de sueño. Esperamos que este libro te ayude a leer y a avanzar.

Abril de 2016.

Eusebi Chiner Vives
Miguel Ángel Martínez García

¿Existen los fenotipos clínicos en el síndrome de apnea del sueño?

Autores

Miguel Ángel Martínez García

Eusebi Chiner Vives

Resumen

Al igual que otras enfermedades neumológicas, la apnea obstructiva del sueño es una entidad muy heterogénea, tanto en su presentación clínica como en su pronóstico, comorbilidades y respuesta al tratamiento. Posiblemente, los diferentes mecanismos fisiopatológicos que pueden generar esta enfermedad, controlados, al menos en parte, por la carga genética del individuo y por la interacción con el medio ambiente a lo largo de la historia natural de la misma, sean los causantes de esta diversidad de formas clínicas del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS). Todavía es éste un campo de investigación en el SAHS muy desconocido, pero enormemente atrayente. En el análisis de diferentes fenotipos clínicos de SAHS, o en otras palabras, conjuntos de pacientes con características clínicas comunes, un pronóstico semejante o un impacto semejante de las comorbilidades podría ayudar al clínico a diferenciar qué tipo de tratamiento ofrecer a cada uno de estos grupos de pacientes, caminando con ello hacia la ansiada medicina personalizada, para la que aún nos queda un largo recorrido. Esta experiencia ya ha sido puesta en marcha para el tratamiento de otras enfermedades, como la EPOC o el asma. La edad, el sexo, el impacto de las diferentes comorbilidades, la presencia o no de hipersomnia, el riesgo cardiovascular o la obesidad serían algunos de los cofactores que podrían definir estos fenotipos clínicos. Es evidente que este ejercicio es solo el principio de un largo camino que debe llevar a identificar los mecanismos

fisiopatológicos dinámicos que gobiernan la génesis y la evolución del SAHS y el impacto concreto de la interacción genético-ambiental sobre los mismos.

Al igual que ocurre con otras muchas enfermedades de la esfera neumológica con las que tratamos a diario, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es una entidad enormemente heterogénea, tanto en su presentación clínica como en su pronóstico o respuesta al tratamiento^{1,2,3}. Los que, de forma frecuente, se enfrentan (nos enfrentamos) en sus consultas externas a pacientes con SAHS, pueden observar cómo, más allá del típico paciente varón, obeso y adormecido que suele aparecer en las fotos de los libros como ejemplo de individuo con esta enfermedad, existen muchos otros tipos de pacientes con la misma gravedad de SAHS (entendiéndola como el valor en el índice de apneas e hipopneas), pero con una gran variedad de presentaciones clínicas que se apartan de lo común, dependiendo de la edad o el sexo del paciente, de sus características antropométricas, de sus comorbilidades o de otras muchas circunstancias. Por ejemplo, un SAHS grave puede aparecer en un paciente con un índice de masa corporal normal, o sin hipersomnias, o de edad avanzada, o con mayor número de comorbilidades, o con peor pronóstico. Cada uno de estos grupos de pacientes con características semejantes podríamos considerarlo un fenotipo clínico. Los fenotipos clínicos han sido más extensamente estudiados en pacientes con EPOC y asma^{4,5,6,7}. Por lo general, y aplicando técnicas estadísticas de *clusters*, diferentes autores han conseguido identificar patrones de pacientes con EPOC o asma con características comunes que podrían tener además un pronóstico semejante o un tratamiento específico. Incluso algunas normativas al respecto se basan en el hallazgo de estos fenotipos clínicos para construir una clasificación de los mismos y dar recomendaciones específicas de tratamiento⁸. Habitualmente, se parte de la definición de fenotipo establecida (en el mundo de la EPOC, aunque perfectamente aplicable al mundo del SAHS) por un ya clásico estudio publicado en 2010 por Han *et al.*⁹. Estos autores definieron el fenotipo clínico (se realizan las modificaciones necesarias para aplicarlas a pacientes con SAHS) como “un atributo o combinación de diferentes atributos de la enfermedad en cuestión que describe diferencias entre individuos con SAHS que son reconocidas como clínicamente significativas, como podrían ser los síntomas clínicos, la respuesta al tratamiento, la evolución de la enfermedad o el pronóstico de la misma”. De

este modo, los autores evitaban hablar de fenotipo como tal, dado que este concepto exige la existencia de un soporte genotípico que lo apoye y hoy en día se conoce muy poco sobre este tema. Si en el mundo de la EPOC el análisis de los distintos fenotipos clínicos es un hecho reciente, en pacientes con SAHS es un tema apenas estudiado, aunque en los últimos meses han ido apareciendo algunos estudios interesantes. Quizá de todos ellos destaque el publicado en 2014 por el colectivo de Ye, *et al.*¹⁰, que identifica dentro de un grupo de 822 pacientes con SAHS moderado-grave la presencia de 3 grupos diferentes utilizando un análisis de *clusters*. Estos tres grupos no diferían en la edad, el sexo, el IMC, ni en la gravedad del SAHS medido por el IAH (figura 1). Como puede apreciarse en esta elegante gráfica que los autores exponen en el artículo original, dependiendo de cómo vivan los pacientes su enfermedad desde un punto de vista clínico, podríamos distinguir tres tipos de pacientes.

Un primer grupo sería el más típico desde el punto de vista conceptual (línea con triángulos). Se trata del paciente que suele referir una hipersomnia diurna importante, es un roncador estruendoso, con pausas de apneas presenciadas, sueño no reparador y despertares frecuentes. Este tipo de paciente, a pesar de que los estamentos sanitarios cada vez están más concienciados de que debe ser enviado a una Unidad de Sueño lo más rápidamente posible, dado el riesgo que corre como consecuencia, entre otras cosas, de su importante hipersomnia, todavía se ve con frecuencia en las consultas externas, mientras existe aún un elevado porcentaje de pacientes con estos síntomas que no han sido diagnosticados y, por lo tanto, no han sido tratados.

Un segundo grupo estaría formado por el paciente roncador y con pausas observadas, pero con escasa hipersomnia diurna y escaso número de síntomas acompañantes relacionados con el sueño (línea con cuadrados). Este tipo de pacientes es muy común en las consultas externas de sueño. Suele ser un paciente con sobrepeso y “aspecto físico” de SAHS, pero que puntúa bajo en la escala de Epworth y no cuenta con una clínica clara más allá de algo de cansancio habitual (los ronquidos y las apneas presenciadas no son relatadas habitualmente por el paciente sino por el acompañante). Desde un punto de vista científico, es un grupo muy interesante, sobre todo por la necesidad de averiguar por qué el paciente se muestra tan paucisintomático. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que los síntomas relacionados con el sueño suelen medirse de forma subjetiva, por ejemplo, mediante la escala de Epworth¹¹, y que por lo tanto su puntuación depende de muchos factores que escapan a la anamnesis habitual. En otras ocasiones, hay que tener en cuenta que el cuestionario no

está validado para varias poblaciones (especialmente mujeres y ancianos) que pueden vivir la hipersomnia de una forma diferente y, por lo tanto, relatarla también de forma diferente. Por último, quizás el paciente ha integrado la hipersomnia que presenta desde hace muchos años como una característica normal de su vida y, por lo tanto, no la percibe como patológica hasta que no es tratado y puede comparar su situación anterior con la mejoría producida por el tratamiento. En todos estos casos, es posible que unas mediciones más objetivas de la hipersomnia, como el test de latencias múltiples u otros, ayuden a diferenciar los subgrupos de pacientes, lo cual sería de gran importancia, ya que podría tener implicaciones tanto en la terapia como en el pronóstico.

Por último, un tercer grupo estaría formado por pacientes que tampoco presentan excesiva hipersomnia diurna, pero sí otros síntomas relacionados con trastornos del sueño, como sueño no reparador, despertares muy frecuentes e insomnio de inicio o mantenimiento. Además de las consideraciones relacionadas en el fenotipo clínico anterior, es conocido como la edad, el género o la coexistencia de comorbilidades de sueño como el insomnio, parasomnias, patologías respiratorias crónicas o la toma de fármacos que interfieran con la estructura del sueño, pueden hacer variar significativamente la forma de presentación de un SAHS o la forma de vivir sus síntomas.

Por lo tanto, y más allá del estudio mencionado, la pregunta principal a realizarse sería: ¿cuántos fenotipos clínicos de SAHS pueden existir realmente? Responder a esta pregunta es difícil. Desde un punto de vista teórico, casi filosófico, cada individuo es un fenotipo clínico en sí mismo dado que, como dijo Gregorio Marañón: “no existen enfermedades, sino enfermos”. Cada individuo vive la enfermedad y responde al tratamiento de una forma diferente en función de los distintos aspectos, tanto ambientales como genéticos, que lo caracterizan, y descubrir estos aspectos será posiblemente la base de la medicina individualizada o personalizada del futuro. Sin embargo, con los conocimientos de que disponemos hoy en día, no parece una idea descabellada, aun asumiendo cierto grado de error interindividual, intentar construir una clasificación (“fenotipar”) que distribuya a los pacientes en grupos más o menos homogéneos en términos clínicos y que nos permita una estancia científica intermedia, al menos temporal, entre la aplicación de un mismo tratamiento a todos y la personalización completa del mismo. En el SAHS, analizando la literatura existente, podemos obtener algunas pistas que nos orienten hacia los mejores candidatos a formar fenotipos clínicos de interés. Por ejemplo: ¿es el paciente sin hipersomnia un fenotipo diferente?, ¿lo es el pacien-

te anciano con apnea del sueño?, ¿y el que llega a nuestra consulta como un SAHS grave con la única característica de presentar una hipertensión arterial resistente al tratamiento? Y así podríamos seguir con otros muchos grupos de pacientes que se suelen controlar en las consultas y con los que nos enfrentamos a diario. En la presente obra se dedicarán capítulos completos a establecer las características de los pacientes con SAHS según su edad, género, presentación clínica, afectación cardiovascular o afectación neurocognitiva. No queda hoy del todo claro si son merecedores de ser fenotipos clínicos, y aún menos si las diferentes características del SAHS tienen algún condicionante genético. Necesitamos con urgencia estudios que determinen la existencia de estos grupos de pacientes para que podamos individualizar los tratamientos. Aun siendo conscientes de la dificultad de definir fenotipos clínicos y de diferenciarlos con claridad, en las próximas líneas se expondrán algunos grupos de pacientes que, por las características bien del propio paciente, bien de la propia patología, podrían considerarse en el futuro un fenotipo especial, con un pronóstico especial o un tratamiento diferenciado.

1. Potenciales fenotipos clínicos en el SAHS

1.1. Edad

Si bien es cierto que las características intrínsecas del individuo (como puedan ser la edad o el género) no deberían formar parte del conjunto de particularidades que definen un fenotipo clínico, ciñéndonos al SAHS del adulto (ya que al SAHS del niño se dedica un estupendo capítulo dentro de esta misma obra), también es cierto que diferentes estudios aportan una evidencia clara de que la forma de presentación clínica y el pronóstico del paciente con SAHS depende, entre otras cosas, de la edad en que se diagnostica^{12,13,14}. En términos generales, parece que el SAHS impacta de una forma más negativa en el paciente joven que en el paciente anciano, tanto en lo que se refiere a calidad de vida y síntomas como a pronóstico cardiovascular. Un estudio llevado a cabo en los últimos años observó, utilizando el cuestionario de calidad de vida SF-36, cómo a igualdad de gravedad del SAHS (según IAH) e incluso a igualdad de puntuación en el cuestionario de Epworth, el impacto de la calidad de vida del SAHS sobre el paciente anciano era menor que sobre el paciente más joven, y que impactaba sobre todo en los dominios físicos y de vitalidad. Sin embargo, cuando ambos grupos de edad eran tratados con CPAP, la calidad de vida mejoraba en

ambos de forma significativa hasta igualarse a los valores por dominios esperables para el grupo de la población general de igual edad¹⁵ (figura 2). La explicación a este fenómeno parece multifactorial y depende, por un lado, de la diferente vivencia según la edad de los síntomas que el SAHS genera, ya que el impacto de la hipersomnía en un paciente joven laboralmente activo no es igual al impacto en un anciano sedentario; una hipersomnía, además, que en el anciano es mucho más difícil de atribuir al SAHS debido a las comorbilidades o a tratamientos múltiples que el paciente anciano suele tener y que también pueden interferir en su sueño. Por otro lado, la presentación clínica del anciano con SAHS parece ser diferente a la del individuo joven. En el anciano, parecen predominar más los déficits neurocognitivos que provocan más problemas de destreza, torpeza, olvidos, caídas casuales, etc. Y por otro lado aún, dado que el número de eventos respiratorios durante el sueño aumenta de forma fisiológica con la edad, no se conoce con exactitud cuál es el punto de corte en el IAH considerado como patológico, aunque todo parece indicar que por encima de 30 eventos/hora debe de ser considerado, incluso en ancianos, como un número de eventos anormal¹⁶. Por último, desde un punto de vista cardiovascular, algunos autores proclaman que los individuos ancianos han generado mecanismos protectores que les harían indemnes a la hipoxemia intermitente y a sus consecuencias¹⁷, algo que en ocasiones se ha puesto en duda, ya que algunos estudios han demostrado que estos mecanismos parecen ser eficaces en la circulación coronaria (figura 3), pero no en la cerebral. Así, en un reciente estudio puede observarse cómo, probablemente a diferencia de los jóvenes, los ancianos con SAHS, incluso en sus formas graves, parecen verse protegidos de la muerte coronaria o incluso del cáncer, no así de la muerte cerebrovascular, lo que podría explicarse por la capacidad de neovascularización coronaria con la hipoxemia intermitente, pero no en el seno de los tumores ni en la circulación cerebral¹⁴ (figura 4). Por último, el efecto del tratamiento con CPAP en pacientes ancianos, a pesar de una adherencia similar, no parece tener un efecto tan positivo como el que aparece en jóvenes, aunque cuando estamos ante un SAHS moderado o grave las ganancias del tratamiento con CPAP parecen evidentes incluso en ancianos, según los resultados de recientes ensayos clínicos^{18,19}. Sea como fuere, en términos de presentación clínica, pronóstico y respuesta al tratamiento, los pacientes ancianos se diferencian del resto de pacientes a igualdad de gravedad del SAHS, lo que les confiere una elevada probabilidad de conformar un fenotipo clínico especial.

1.2. Género

Tal como sucede en los pacientes ancianos, la presentación clínica de las mujeres con SAHS difiere en gran medida de la de los hombres de mediana edad. En un estudio realizado en más de 400 pacientes (Martínez-García, *et al.*, datos no publicados), de los que 116 eran mujeres, pudo constatarse que las características clínicas de las mujeres menores de 65 años enviadas a las consultas de sueño por sospecha de SAHS eran muy diferentes a las de los hombres menores de 65 años. Las mujeres eran mayores (unos 5 años por término medio), lo que podría estar reflejando que se diagnostican más tarde. Por otro lado, aunque tanto el porcentaje de roncadoreos como el valor del Epworth eran semejantes, el número de apneas presenciadas era menor. Sobre todo, llamaba la atención, en cualquier caso, que las mujeres presentaban un mayor porcentaje de cefalea, cansancio general, insomnio, síntomas depresivos o ansiosos, y un mayor IMC a pesar de un IAH menor, lo que con claridad determina que las mujeres presentan un fenotipo clínico diferente al de los hombres. En las mujeres, la hipersomnia parece ser vivida de una forma diferente y es relatada más a menudo como un cansancio general o dejadez. Por otro lado, algunos estudios han observado ciertas diferencias de impacto del SAHS en la esfera cardiovascular en función del género, relacionadas probablemente con el estado hormonal, dado que estas diferencias de protección cardiovascular se han detectado fundamentalmente en mujeres premenopáusicas, mientras que desaparecen en la época postmenopáusica. Desde el punto de vista de la respuesta al tratamiento con CPAP, las diferencias no son tan notables²⁰. A pesar de ello, y de forma semejante a lo que ocurre en los ancianos, el efecto de la CPAP en las formas graves de SAHS, al menos desde un punto de vista de morbimortalidad cardiovascular, se mantiene, como puede observarse en la figura 5.

1.3. El paciente paucisintomático

Generalmente, se ha asumido que un paciente paucisintomático en el mundo del SAHS es un paciente sin hipersomnia. En los últimos años, el paciente con SAHS sin hipersomnia ha sido objeto de diferentes estudios^{21,22,23} y de importante controversia (aun con las limitaciones, ya comentadas, de la escasa especificidad del cuestionario de Epworth, la forma subjetiva más habitual de medir la hipersomnia diurna). Clásicamente, se ha discutido si debieran ser tratados un número elevado de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS)

que no provoquen hipersomnia, ya que no parece que indujeran en el paciente un peor pronóstico. Hoy en día, sin embargo, tiende a opinarse que si este número de TRS es excesivo (IAH >30), sí debe ser tratado con independencia de los síntomas, en especial por el riesgo cardiovascular que supone², aunque es posible que aquellos sin hipersomnia presenten un menor riesgo y un menor efecto de la CPAP, si bien es cierto que para obtener una mejoría significativa (al menos desde el punto de vista de una mejoría de las cifras tensionales), el número de horas diario que debe ponerse la CPAP por término medio es mayor (cerca de 6 horas) que el necesario para obtener una mejoría clínica (superior a las 4 horas), como puede deducirse de un reciente estudio de Barbé, *et al.* sobre el efecto de las CPAP según la adherencia al mismo sobre las cifras tensionales sistólicas y diastólicas^{22,23}.

1.4. El paciente cardiovascular

Cada vez existe una mayor evidencia científica de que el SAHS se asocia a un mayor riesgo de sufrir diferentes enfermedades cardiovasculares y que su tratamiento con CPAP podría atenuar este riesgo^{23,24,25,26}. Este hecho ha sido constatado especialmente en la hipertensión arterial. Aunque no ha sido estudiado de forma sistemática, se ha comprobado que aquellos pacientes que son enviados a las unidades de sueño por presentar un problema cardiovascular, a fin de investigar si detrás del mismo existe un problema de apnea del sueño, presentan unas características especiales. Quizás aquello que les hace más especiales es que presentan una clínica relacionada con el SAHS mucho más atenuada que la mayoría de pacientes clásicos. Así, en los estudios de investigación que analizan de forma consecutiva pacientes con eventos cardiovasculares a los que se les realiza un estudio de sueño (ictus, cardiopatía isquémica o hipertensión), la media del valor de Epworth no suele ser superior a 6-7 puntos, muy lejos de los más de 10 puntos que suelen tener los pacientes estudiados desde las bases de datos de aquellos que acuden a las consultas de sueño, aunque ambos grupos presentan un número de TRS similar medido según el IAH. Algo semejante se ha observado en pacientes consecutivos estudiados por cáncer. ¿Es este un fenotipo especial? ¿Es posible que en estos pacientes existan vías fisiopatológicas que hagan que la enfermedad se exprese como un factor de riesgo cardiovascular más que provocando hipersomnia en el paciente? Es un aspecto todavía desconocido. Un fenómeno muy interesante al respecto del tratamiento de estos pacientes con CPAP y que ya ha sido comentado es que algunos estudios parecen

demostrar que el número de horas de CPAP necesarias para mejorar los *outcomes* cardiovasculares (como las cifras tensionales) es mayor que el número de horas mínimas necesarias para una mejoría clínica (6 horas *versus* 4 horas aproximadamente), lo que puede inducirnos a pensar que en estos dos grupos de pacientes el efecto de tratamiento puede ser diferente, y que quizá en un futuro pueda existir una CPAP-cardioprotectora para este subgrupo de pacientes igual que existe una servoventilación específica para pacientes con eventos centrales.

1.5. El paciente con comorbilidades

Otro subgrupo que recientemente ha suscitado un especial interés entre la comunidad científica son los pacientes en los que el SAHS adquiere la forma de síndrome *overlap*, por presentar asociados bien una EPOC bien un síndrome de hipoventilación por obesidad, ya que el pronóstico de ambos es diferente y quizá también deba serlo su tratamiento.

Un interesante estudio llevado a cabo por Castro-Añón, *et al.*²⁷ observó que un SAHS grave (IAH: 46) acompañado de un síndrome de hipoventilación por obesidad (IAH: 41) incrementaba de forma significativa la mortalidad [OR: 2 (IC: 1,11-3,60)] así como la incidencia de eventos cardiovasculares [OR: 1,86 (IC: 1,14-3,04)] tras 7 años de seguimiento (figura 6).

Por su parte, Marín, *et al.*²⁸ observaron recientemente que los pacientes con síndrome *overlap* (EPOC y SAHS) no tratados con CPAP (n=213) presentaron una mayor mortalidad [OR: 1,79 (IC: 1,21-2,38)] y una mayor probabilidad de exacerbación [OR: 1,70 (IC 95%: 1,21-2,38)] que los pacientes con EPOC pero sin SAHS (n=210). Sin embargo, cuando eran tratados con CPAP (n=228), los pacientes con EPOC presentaban un riesgo semejante al de los pacientes sin SAHS tras 4 años de seguimiento (figura 7).

2. Conclusión

En el ser humano, tanto la salud como la enfermedad son enormemente complejas. Cada individuo parece responder de una forma diferente al impacto de ciertas enfermedades y a su tratamiento; es más, parece también que esta respuesta cambia con el tiempo. En los últimos años se están desarrollando técnicas estadísticas (*Big data*) y técnicas genéticas que nos ayudarán a personalizar el tratamiento de nuestros pacientes en el futuro, pero mientras eso llega, debemos seguir haciendo frente a los miles de pacientes que inundan nuestros

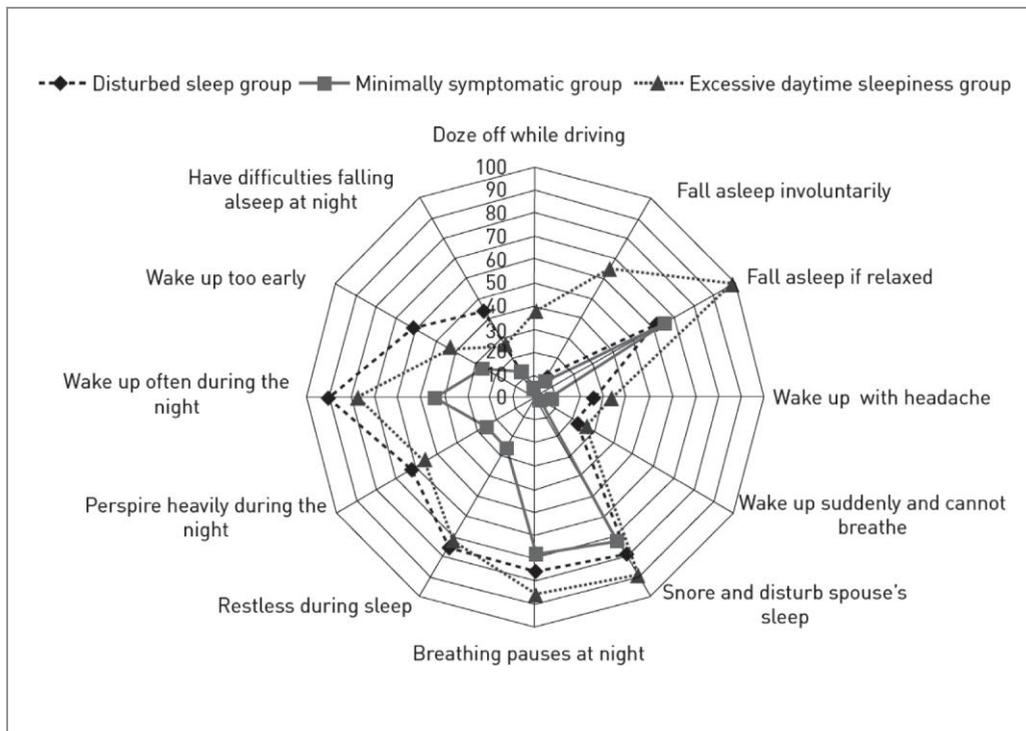
hospitales en busca del mejor tratamiento existente para su dolencia. Atrás debe quedar el “tratamiento universal” o el tratamiento único para todos los pacientes que sufran una determinada enfermedad dada la heterogeneidad con la que ésta se presenta. Por ello no parece una mala idea intentar identificar grupos de pacientes homogéneos en cuanto al impacto clínico o pronóstico de la enfermedad, para ofrecerles, ya no un tratamiento individualizado (ojalá pronto podamos hacerlo), pero sí al menos un tratamiento algo más personalizado. La idea parece funcionar en pacientes con EPOC, y así, aquellos con *asthma COPD overlap syndrome* (ACOS) parecen beneficiarse más de un tratamiento con esteroides inhalados, o aquellos con un fenotipo de bronquitis crónica, de algunos tratamientos antiinflamatorios. En el mundo del SAHS, otra enfermedad por naturaleza heterogénea en su presentación, pronóstico y respuesta al tratamiento, aún estamos en el momento de atrevernos a “fenotipar” grupos de pacientes homogéneos, aunque parece que algunos autores ya han dado el paso. Queda un largo camino por recorrer.

Tabla 1. Clínica relacionada con el SAHS en mujeres y hombres menores de 65 años

	Hombres (-65 años) (n=315)	Mujeres (-65 años) (n=116)	P
Edad	48,3 (10,4)	53,3 (9,01)	0,0001
Roncopatía crónica	98%	96%	NS
Apneas presenciadas	74%	42%	0,0001
Epworth	9,4	9,8	NS
Epworth no benzodiazepinas	9,5	8,4	0,01
Cefalea	24%	40%	0,0001
Crisis asfícticas	38%	34%	NS
Sueño no reparador	57%	64%	NS
Cansancio general	42%	59%	0,0001
Insomnio	8%	13%	0,04
Depresión / ansiedad	8%	18%	0,004
Toma de benzodiazepinas	11%	29%	0,0001
Parasomnias	12%	15%	NS
IAH	29,2 (25,1)	24,1 (24,2)	0,005
Sat media	91%	91%	NS
IMC	31,7 (5,3)	34 (8,1)	0,0003

Martínez-García MA, et al. (estudio no publicado) (con permiso)

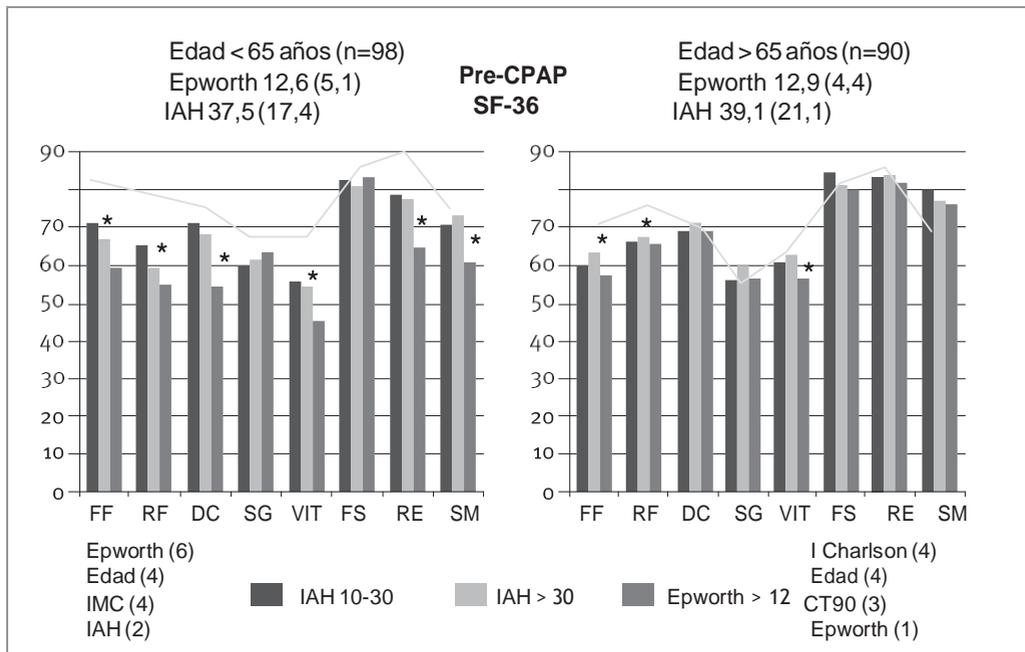
Figura 1. Diagrama que representa 3 fenotipos diferentes de SAHS según sus características clínicas



Ye, et al. Eur Resp J 2014; 44: 1600-1607 (con permiso)

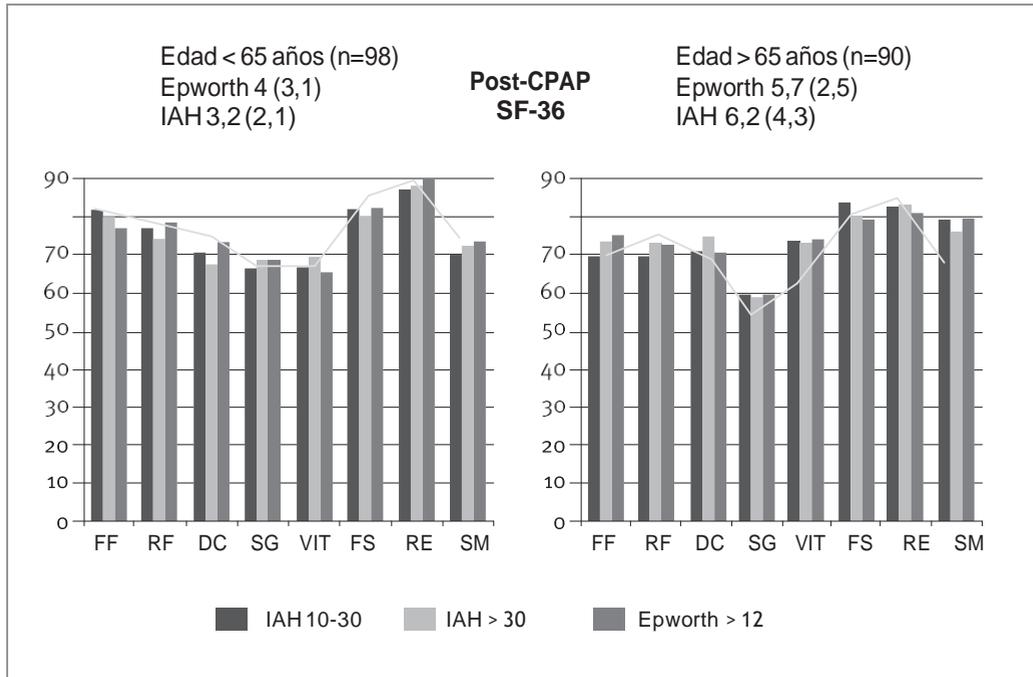
Figura 2. Efecto de la CPAP sobre las diferentes dimensiones del cuestionario de calidad de vida SF-36 en pacientes con menos y más de 65 años

A. Valores antes del tratamiento con CPAP



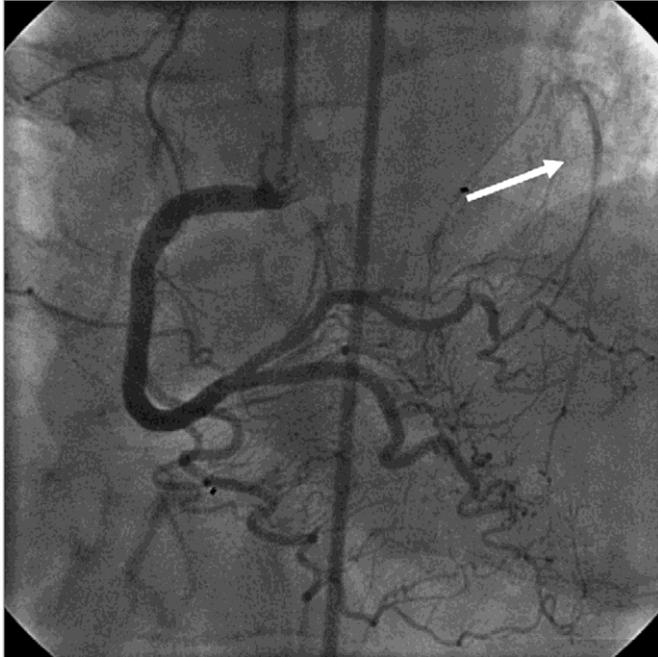
(Continúa en la página siguiente)

B. Valores post-CPAP



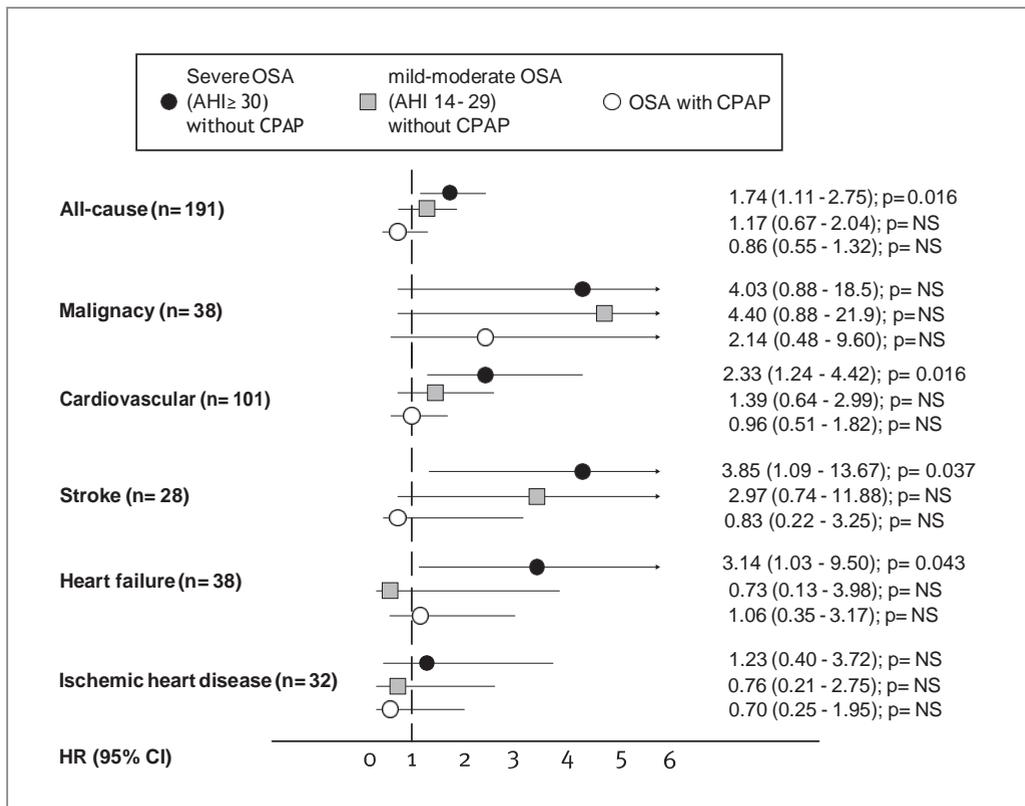
Martínez-García, et al. Sleep Med 2009; 10: 104–111 (con permiso)

Figura 3. Desarrollo de circulación colateral coronaria (flecha blanca) en un paciente con hipoxemia intermitente grave como consecuencia de un SAHS



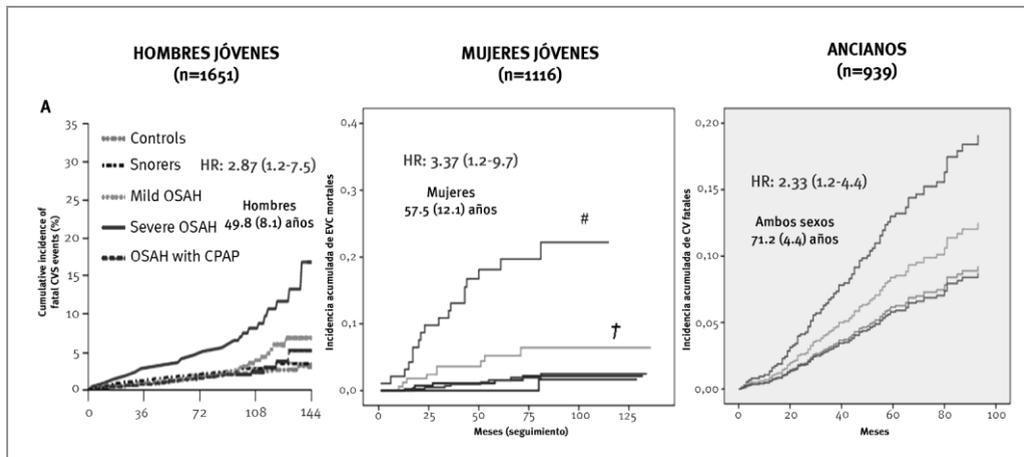
Lavie L, et al. Chest 2010; 137: 511-512 (con permiso)

Figura 4. Efecto del SAHS y de la CPAP sobre la mortalidad cardiovascular en pacientes ancianos



Martínez-García, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 183: 909–1002 (con permiso)

Figura 5. Efecto del SAHS y de la CPAP sobre la mortalidad cardiovascular comparada en ancianos, en mujeres y hombres de mediana edad

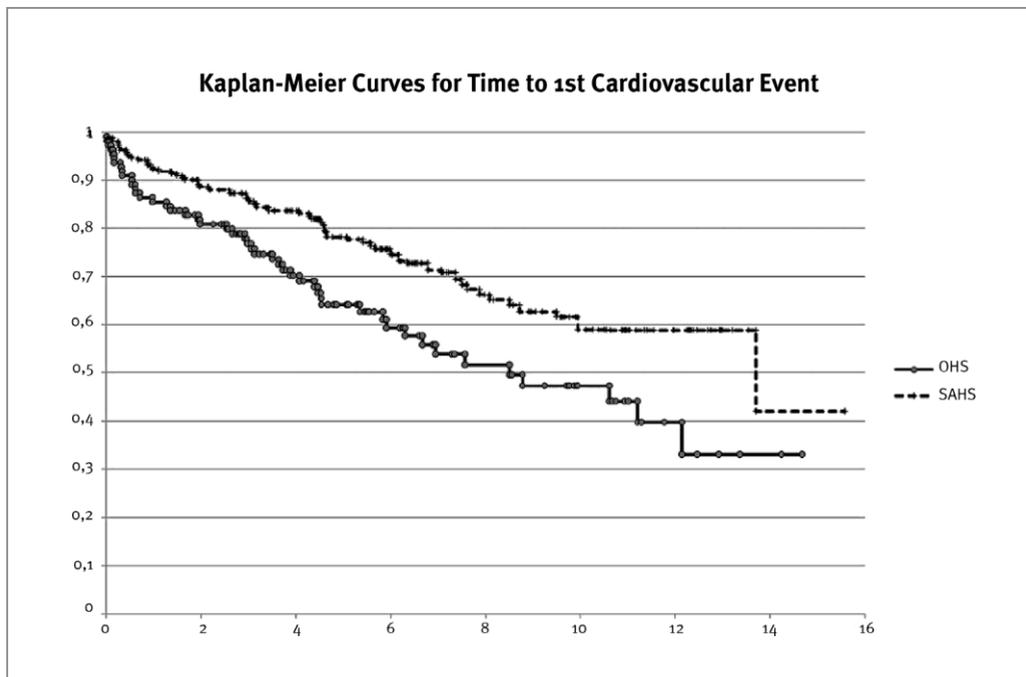


Marín JM, et al. Lancet 2005; 365: 1046-1053 (con permiso)

Campos-Rodríguez F, et al. Ann Intern Med 2012; 156: 115-122 (con permiso)

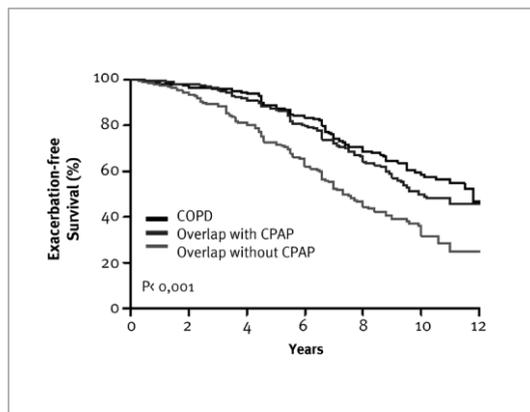
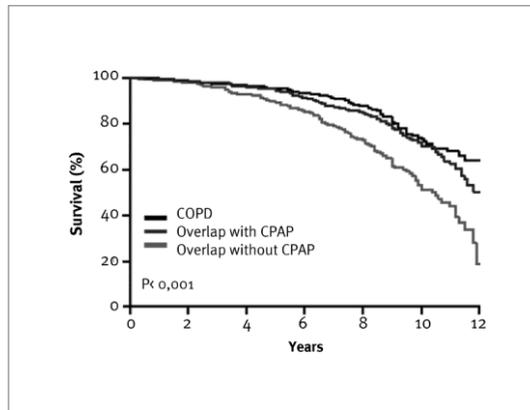
Martínez-García, et al. Am J Respir Crit Care Med 2012; 183: 909-1002 (con permiso)

Figura 6. Mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome overlap (hipoventilación por obesidad y SAHS) que en pacientes con SAHS sin síndrome de hipoventilación por obesidad



Castro-Añón, O. *PLoS One*. 2015;10: e0117808 (con permiso)

Figura 7. Mayor mortalidad e incidencia de exacerbaciones en pacientes con síndrome overlap (SAHS y EPOC) que en pacientes con EPOC sin SAHS y efecto del tratamiento con CPAP



Marín JM, et al. JAMA 2012; 307: 2169-2176 (con permiso)

Bibliografía

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736-747.
2. Lloberes P, Durán J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 143-156.
3. Consenso Nacional del Síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 1-110.
4. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analysis. *Eur Respir J* 2010; 36: 531-539.
5. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224.
6. Bourdon A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1043-1050.
7. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, Dusser D, Roche N, Coolen J, et al. Two distinct COPD phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS One* 2012, 7: e51048.
8. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol* 2014; 50 Suppl 1: 1-16.
9. Han MK, Agusti A, Calverley PMA, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease Phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 598-604.

10. Ye L, Pien G, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1600-1607.
11. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422-427.
12. Martínez-García MA, Amilibia J, Chiner E, Queipo C, Díaz de Azañón MJ, Carmona-Bernal C, et al. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada. *Actividad asistencial (2002-2008)*. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 502-507.
13. Levy P, Pepin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Léger JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep* 1996; 19: Suppl. 3, 29-38.
14. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.
15. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Montserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 104-111.
16. Bixler EO, Vgontzas AN, TenHave T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 44-148.
17. Lavie L, Lavie P. Coronary collateral circulation in sleep apnea: A cardioprotective mechanism?. *Chest* 2010; 137: 511-512.
18. Martínez-García MA, Chiner E, Hernández L, Cortes JP, Catalán P, Ponce S, et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 142-151.
19. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies RJ, et al. CPAP in older people with obstructive sleep apnea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicenter, randomized trial. *Lancet Resp Med* 2014; 2: 804-812.

20. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Morón I, Almeida-González C, Catalán-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115-122.
21. Bratton DJ, Stradling JR, Barbe F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomized controlled trials. *Thorax* 2014; 69: 1128-1135.
22. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of CPAP in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726.
23. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez de la Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of CPAP on the incidence of hypertension and cardiovascular events in non sleepy patients with obstructive sleep apnea. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168.
24. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2014; 63: 3-8.
25. Levy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 333-352.
26. Marín JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-2176.
27. Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0117808.
28. Marín JM, Soriano JB, Carrizo S, Boldova A, Celli B. Outcomes in patients with COPD and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325-331.

El síndrome de apnea del sueño en edades avanzadas

Autores

Silvia Ponce Pérez
Belén Orosa Bertol

Ricardo Peris Sánchez
M. Carmen Aguar Benito

Resumen

La esperanza de vida está aumentando de manera exponencial en los últimos años, así como las enfermedades crónicas y prevalentes.

Con la edad, se alteran todas las funciones fisiológicas, y en especial el sueño. En ciertas ocasiones, nos resulta difícil distinguir lo fisiológico de lo patológico en los pacientes de edad avanzada.

En la población de edad avanzada, encontramos una alta prevalencia de trastornos de sueño, y en especial de trastornos de sueño respiratorios, pero debido a determinadas características especiales de los ancianos, tenemos dificultades en el momento de diagnosticarlos, ya que su clínica se solapa con la clínica de muchas de sus patologías crónicas y parece más relacionada con la esfera neurocognitiva, a diferencia de lo que encontramos en el resto de la población. Aunque en el momento actual los métodos diagnósticos y los criterios de tratamiento no son diferentes a los del resto de la población, debemos considerar a los ancianos como una población especial y centrar nuevos estudios en el establecimiento de algoritmos adecuados a este tipo de pacientes.

En este capítulo, hemos analizado la epidemiología, las características fisiopatológicas y clínicas, los métodos diagnósticos y el tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en la población anciana.

El avance del conocimiento médico y la mejora de las condiciones sociales están determinando un claro incremento en la longevidad de la población mundial, principalmente debido al incremento en los países del Primer Mundo. Dada la inversión de la pirámide poblacional, los individuos de edades más avanzadas resultan ser los más importantes usuarios del sistema sanitario actual. Los sujetos que se encuentran en el último cuarto de su vida son los que tendrán un mayor porcentaje de visitas médicas. En estudios recientes, se concluye que la esperanza de vida de los nacidos en el siglo XXI rondará los 100 años. Evidentemente, se prevé que el aumento de la esperanza de vida vaya acompañado de una buena calidad de vida¹. Así, los usuarios de edades avanzadas exigirán un proceder diagnóstico y terapéutico semejante al proporcionado a los más jóvenes.

En este estado de cosas, España debe abordar la situación sin más demora, ya que se trata del segundo país del mundo (después de Japón) con mayor supervivencia, con un 21% de habitantes mayores de 65 años. Según los datos reflejados en el estudio de supervivencia del Instituto Nacional de Estadística, en 2013, la esperanza media de vida al nacer se sitúa en 80 años para los hombres y 85,6 años para las mujeres, con un porcentaje de habitantes por encima de los 65 años cercano al 20%². Evidentemente, las enfermedades más prevalentes en la población que pueden presentar un especial impacto en las edades avanzadas deben suponer el primer reto a abordar.

En este sentido, el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), con una prevalencia del 4-10% en la población general³, es un claro ejemplo. Si se estima que alrededor de un 20% de la población española mayor de 65 años presenta SAHS^{4,5}, puede decirse que existen aproximadamente unos 1,8 millones de habitantes afectados de SAHS, con el menoscabo en la calidad de vida que esta patología determina.

El envejecimiento determina *per se* cambios en la fisiología del sueño, por lo que el estudio de sus alteraciones y su distinción entre lo fisiológico y lo patológico resulta compleja. Por

ello, conocer mejor las alteraciones del sueño en edad avanzada así como la respuesta y la adherencia al tratamiento en este tipo de individuos debe ser un objetivo claro y prioritario en nuestros programas sanitarios.

1. Epidemiología del SAHS en el anciano

Que el sueño se ve alterado con el envejecimiento del individuo es innegable e inevitable, como ocurre con todas las funciones fisiológicas del ser humano. Algunos estudios epidemiológicos determinan que más de un 50% de los sujetos mayores de 65 años experimentan algún trastorno del sueño^{6,7}. Los cambios más característicos que se objetivan en el sueño con el paso de los años son el incremento del sueño superficial y el decremento del sueño profundo, con una disminución total del tiempo de sueño y de su eficiencia⁸ y con la aparición de un mayor número de despertares, que pueden llegar a ser de hasta 15 episodios por hora⁹. Al parecer, todos estos cambios estarían en relación con factores neurohormonales, con factores externos y con la presencia de comorbilidades asociadas. Las variaciones neurohormonales se relacionan con cambios en la secreción endocrina del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y cambios en la actividad neurológica, entre los que cabe destacar la disminución en la concentración de hormona del crecimiento, los cambios en la secreción de melatonina, el aumento en el cortisol nocturno, los cambios en los sistemas serotoninérgicos y GABAérgicos y la alteración en la regulación de los ciclos circadianos vigilia-sueño^{10,11,12,13}. Además, existe un incremento fisiológico de trastornos del sueño^{14, 15} en relación con una mayor colapsabilidad de la vía aérea debida a varios factores, como el aumento de la resistencia de la vía aérea, la disminución del calibre de la faringe por el aumento de la grasa mural, la disfunción muscular faríngea, la alteración de la estructura del sueño, la mayor inestabilidad respiratoria durante el sueño, la pérdida de dientes y, en la mujer, el periodo postmenopáusico. A todo ello se añaden las comorbilidades existentes como factores de riesgo (ictus, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, obesidad). El resultado final es una amplia variabilidad en la determinación del umbral patológico de eventos a partir del cual el sujeto debe ser diagnosticado de SAHS y, por consiguiente, tratado.

Ante la dificultad de establecer qué porcentaje de estos eventos resulta patológico, se ha propuesto una hipótesis¹⁶ según la cual se establecerían dos tipos de SAHS: el de las edades medias de la vida y el que aparece a partir de los 60 años como respuesta fisiológica al envejecimiento (figura 1).

En la década de los 90 se llevaron a cabo una serie de estudios epidemiológicos para establecer la prevalencia del SAHS en sujetos de edad avanzada¹⁷ (tabla 1). Hay que destacar que en todos ellos se establece el diagnóstico de SAHS a partir de un IAH >10, que para determinadas edades podría considerarse fisiológico. Además, se utilizó el test de Epworth, que por el momento no ha sido validado en pacientes ancianos. No obstante, todos los estudios referidos muestran una prevalencia muy superior a la de la población general^{3-5,18-23}. De entre estos, cabe destacar el de Durán, *et al.*, realizado en España, sobre una población de 428 sujetos, entre los que un 67% de varones y un 62% de mujeres de edades comprendidas entre los 71 y los 100 años presentaban un IAH >10. De ellos, presentaban criterios compatibles con diagnóstico de SAHS un 20% de los varones y un 15% de las mujeres. Si el punto de corte de IAH se establecía en >30, el porcentaje se mantenía en un 26% para los hombres y un 21% para las mujeres³.

En nuestro medio, se ha finalizado un trabajo en el que se analizan los estudios de sueño realizados en más de 16 unidades de sueño acreditadas (50.000 estudios). En dicho análisis se objetiva que un 24% de los estudios realizados son de pacientes mayores de 65 años, sobre todo varones (65%); que en más del 70% de estos estudios, el IAH es superior a 10, y que en un 70% de los casos se ha iniciado tratamiento. Asimismo, se pone de manifiesto una tendencia al alza en los últimos tres años de seguimiento²³ (figuras 2 y 3).

Con todos estos datos, podemos concluir que, a pesar de la escasa evidencia disponible para el SAHS en pacientes de edad avanzada, deberíamos tomar en consideración algunos aspectos específicos de esta patología en nuestra actividad asistencial y no negar métodos diagnósticos o terapéuticos por motivos relacionados con la edad.

2. Fisiopatología

La arquitectura del sueño cambia a medida que las personas envejecen. Las causas de los trastornos de sueño en el anciano son debidas a cambios fisiológicos. A medida que el individuo envejece, aumenta el tiempo de sueño ligero—fase 1 y 2 de sueño no REM—, se reduce el tiempo de sueño REM y el inicio de REM es más prolongado. Por ello, los ancianos tardan más tiempo en dormirse y se despiertan más fácilmente. Además, en esta población se producen cambios en el ritmo circadiano, por lo que la conciliación del sueño es más temprana y el despertar, más precoz. Por eso el tiempo que pasan durmiendo por la noche

disminuye y, como consecuencia, presentan mayor somnolencia diurna y mayor necesidad de hacer siestas durante el día.

Así pues, entre los pacientes de edad avanzada encontramos un porcentaje elevado de trastornos de sueño que, aunque pueden ser debidos simplemente a cambios del estilo de vida, a enfermedades o a debilidad, contribuyen a los malos hábitos de sueño.

El trastorno de sueño más frecuente es el insomnio, pero también es frecuente encontrar pacientes con parasomnias y otros trastornos de conducta en sueño REM, sobre todo asociados a pacientes con demencia o parkinsonismos, trastornos respiratorios (SAHS), síndrome de piernas inquietas y otros movimientos periódicos de las piernas durante el sueño.

En lo referente a los trastornos respiratorios de sueño (TRS), las causas que colaboran en su desarrollo en el paciente anciano son muy diversas. Como en la población de mediana edad, pueden derivarse de factores anatómicos y funcionales²⁵. Por un lado, pueden deberse a un exceso de peso en la edad adulta, a las alteraciones de los reflejos respiratorios asociados a enfermedades neurológicas y/o a las alteraciones de la vía aérea, que determinan un aumento de la colapsabilidad. Esta colapsabilidad puede ser debida a la disfunción de la musculatura faríngea por alteración del reflejo de los músculos dilatadores de la faringe, a la disminución del calibre, al acúmulo de grasa en dicha zona o al aumento de la resistencia de la vía aérea²⁶.

Además, en el paciente anciano la respuesta a la hipoxia está alterada y puede existir cierta inestabilidad del centro respiratorio, factores ambos que van a contribuir al desarrollo de SAHS en esta población.

A su vez, los pacientes tienen otras enfermedades asociadas, como la insuficiencia cardiaca, enfermedades neurológicas o enfermedades metabólicas que favorecen la aparición de eventos centrales y contribuyen a enmascarar tanto la clínica como la aparición de trastornos del sueño¹⁷.

3. Clínica

El impacto del SAHS en los pacientes ancianos es cuestionado por algunos autores.

Durante el sueño se repite muchas veces el mismo ciclo: sueño, apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Los microdespertares repeti-

dos causan la fragmentación del sueño, lo que da lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas, como la excesiva somnolencia diurna (ESD) o los trastornos de la conducta y la personalidad.

El principal problema que encontramos antes de analizar la clínica del paciente anciano es saber cuál es el IAH patológico, ya que un porcentaje importante de TRS se debe a la edad.

La clínica de los ancianos SAHS parece divergir de la de los individuos jóvenes o de mediana edad, debido tanto al estilo de vida como a la forma de percibir los síntomas, que en esas edades son distintos a los del resto de individuos de la población.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que los pacientes ancianos tienen un estilo de vida diferente al de los jóvenes, más sedentario y menos activo, consecuencia sobre todo de la disminución de la actividad laboral diaria.

La mayoría de los pacientes tienen enfermedades neurológicas o cardiovasculares concomitantes con clínica que puede llegar a solapar la clínica de SAHS, por lo que el diagnóstico puede pasar desapercibido. Muchos de estos pacientes viven y duermen solos, lo que supone una dificultad importante para diagnosticarlos, ya que sabemos que en la mayoría de casos son las parejas las que dan la voz de alarma y las que hacen acudir al médico al enfermo por las molestias que les suponen los ronquidos, las apneas y la somnolencia.

En general, los hallazgos clínicos más importantes en todos los pacientes con SAHS se producen fundamentalmente por varios mecanismos. Por un lado, los ronquidos, y por otro lado, las apneas y las hipopneas que condicionan una hipoxia intermitente que puede ocasionar la aparición de problemas cardiovasculares. También existe una distorsión en la arquitectura del sueño que conduce a hipersomnia diurna, así como a alteraciones cognitivas y psiquiátricas.

En relación a los ronquidos, son uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes de mediana edad, pero no lo son tanto en los pacientes ancianos.

Algunos estudios refieren que con la edad disminuye la incidencia de los ronquidos²⁶. Entre los ancianos, existe un porcentaje importante de pacientes que desconocen que roncan, bien porque duermen solos bien debido a sus problemas neurosensoriales. Por lo tanto, en este tipo de pacientes no vamos a considerar los ronquidos un síntoma fundamental al preguntar por la clínica.

Con las apneas sucede algo similar a los ronquidos: son difíciles de detectar, bien porque, como hemos comentado anteriormente, existe un porcentaje importante de pacientes que duermen solos, bien por problemas neurosensoriales o por otras patologías concomitantes que pueden llegar a producirlas. Por ejemplo, los pacientes con patología cardíaca o neurológica presentan a menudo apneas centrales, por lo que en este grupo de pacientes se convierten en un síntoma bastante inespecífico.

La somnolencia es uno de los síntomas clave para detectar la apnea del sueño en un paciente anciano. La privación de sueño suele ser la causa más común de ESD, pero los factores desencadenantes se desconocen y pueden ser diferentes según la edad de los pacientes, principalmente en los ancianos. La somnolencia se ha considerado un factor importante en la patogenia del deterioro cognitivo que puede aparecer en estos pacientes. En el momento de evaluarla, nos encontramos con varios problemas, porque el test de Epworth²⁷ que usamos para valorar la somnolencia no está validado en población anciana y porque ciertas preguntas, como las referentes a la lectura o a la conducción, no pueden aplicarse correctamente a esta población. Además, en los ancianos la ESD puede deberse a múltiples causas. Por un lado, a la toma de psicofármacos y, por otro, a la comorbilidad asociada especialmente a enfermedades neurológicas que pueden producir otros trastornos de sueño. Esta población es menos activa y más sedentaria, y en la mayoría de casos, el exceso de sueño es un síntoma normal, por eso algunos autores²¹ han demostrado una alta prevalencia de hipersomnia en la edad adulta. Pero queda claro que la ESD produce, en todos los pacientes y sobre todo en ancianos, un importante deterioro en la calidad de vida.

La nicturia es un síntoma muy habitual en los pacientes con SAHS, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. Los cambios de presión intratorácica y la hipoxemia que se producen durante las apneas provocan la secreción y el aumento de péptidos natriuréticos atriales responsables de la nicturia. En los pacientes ancianos, la nicturia no solo puede deberse a los trastornos de sueño, sino también a sus problemas prostáticos, a la toma de fármacos, etc. En el caso de ser consecuencia de trastornos respiratorios de sueño, la nicturia puede mejorarse o corregirse con el tratamiento con CPAP²⁷.

Al parecer, la clínica de SAHS en ancianos está más relacionada con la esfera neurocognitiva. En estos pacientes, tanto la somnolencia como el deterioro de las funciones neurocognitivas puede percibirse como un síntoma normal debido a su mala calidad de sueño habitual. En

estas edades aumenta el tiempo de sueño superficial y existe un escaso sueño profundo o reparador. Diversos estudios han observado que el SAHS se asocia a problemas cognitivos, como déficits ejecutivos y psicomotores, problemas de atención y memoria, deterioro de la vigilancia y déficits en la habilidad de organización verbal y motora, aunque al evaluar esta clínica en este grupo de pacientes son numerosos los factores que inducen a la confusión, como la presencia de enfermedades neurológicas, la toma de psicofármacos, etc. Según el artículo de Martínez-García, *et al.*, puede concluirse que además de centrarse en la esfera neurocognitiva, la clínica puede mejorar con el tratamiento con CPAP. En este estudio se ha valorado la calidad de vida, la somnolencia y los aspectos neurocognitivos, incluidas la ansiedad y la depresión, y se ha visto que tras aplicar el tratamiento con CPAP mejora la calidad de vida, la clínica de ronquidos, apneas y nicturia y también los resultados de los tests de ansiedad y depresión²⁸.

Al evaluar la clínica de los pacientes SAHS ancianos no debemos olvidar que los déficits visuales propios de la edad pueden ser agravados o directamente relacionados por los TRS. Así, el glaucoma, que es la causa más frecuente de ceguera irreversible en la edad adulta y cuya prevalencia aumenta con la edad, puede ser debido al SAHS²⁹. Los mecanismos propuestos incluyen, por un lado, la disrupción de la autorregulación del flujo vascular en la cabeza del nervio óptico, la cual sería secundaria a las fluctuaciones en la presión arterial y a los episodios de hipoxemia e hipercapnia durante las apneas. El daño hipóxico directo durante los períodos de apnea podría también desempeñar un papel importante.

En resumen, la clínica de los pacientes ancianos es más atípica y centrada en la esfera neurocognitiva, con mayor deterioro cognitivo, deterioro de la calidad de vida, trastornos emocionales, síntomas de ansiedad y depresión y nicturia. Sin olvidarnos de la posible existencia de déficits visuales relacionados también con el SAHS.

4. Métodos diagnósticos

El diagnóstico de SAHS se basa en la presencia o no de síntomas y en la frecuencia de eventos respiratorios durante el sueño. La anamnesis dirigida en un paciente con sospecha de SAHS es imprescindible para determinar el diagnóstico y la probabilidad clínica pretest (baja, moderada o alta)²⁵. También será imprescindible indagar sobre la intensidad de los síntomas y la existencia de patología vascular asociada, así como realizar una exploración

física rigurosa en la que no debe olvidarse el índice de masa corporal (IMC), las anomalías faciales y la parte otorrinolaringológica²⁵. En el caso de la población anciana, los síntomas y signos tradicionales mencionados no son tan significativos ni condicionantes al diagnosticar SAHS como lo son en los pacientes más jóvenes, ya que, como hemos visto, presentan unas características y una clínica diferente²². Para evaluar el grado de somnolencia, se utiliza la escala de somnolencia Epworth, pero en la población anciana se cuestiona si este método es válido²⁷.

Hasta la fecha no existe ningún consenso específico sobre los criterios para diagnóstico de SAHS en ancianos, ya que los estudios existentes se han realizado en su gran mayoría sobre un espectro de población joven. Por tanto, para identificar los SAHS en población anciana probablemente deberíamos partir de un planteamiento distinto³⁰.

En el Documento Nacional de Consenso sobre SAHS de 2010 se definió éste como el índice de alteración respiratoria (IAR) >5, que es la suma de apneas, hipopneas y esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares (ERAM), o en su defecto también es válido el Índice de apnea-hipopnea (IAH) >5 asociado a somnolencia diurna no explicada por otras causas o dos o más de las siguientes: asfixias repetidas durante el sueño, despertares recurrentes durante el sueño, percepción del sueño como no reparador, cansancio durante todo el día y dificultades de concentración²⁵.

No obstante, se ha determinado que considerar anormal un IAH >5 en ancianos es discutible, ya que los estudios en los que se basa la definición están realizados mayoritariamente en hombres de mediana edad y se han extrapolado a toda la población, sin tener en cuenta que el umbral será diferente según la edad y el sexo²⁵.

En conclusión, no disponemos de criterios diagnósticos validados que nos permitan establecer cuál es el punto de corte del IAH que puede considerarse patológico.

Para demostrar objetivamente el SAHS, tendremos que realizar un estudio de sueño para determinar el IAR/IAH.

Clásicamente, se han considerado 4 niveles diagnósticos:

- I Polisomnografía (PSG)
- II PSG portátil

- III Poligrafía respiratoria (PR)
- IV Pulsioximetría nocturna

En la práctica clínica se utilizan los de los niveles I y III. Hay poca información sobre la PSG portátil, y la pulsioximetría nocturna no está en el algoritmo diagnóstico de las guías clínicas de consenso.

La polisomnografía (PSG) es el método *gold standard* para el diagnóstico de SAHS en todas las edades. Debe realizarse en el laboratorio de sueño, que es un lugar no habitual ni conocido por el paciente, en horario nocturno, con un registro mayor a 6,5 horas y que contenga como mínimo 180 minutos de sueño.

La poligrafía respiratoria (PR) analiza variables cardiorrespiratorias, sin evaluar las neurofisiológicas; por tanto, no valora la cantidad ni la calidad de sueño. Los eventos serán en relación, no a las horas de sueño, sino al tiempo total en cama, por lo que se infraestimarán el IAH. Además, tampoco se detectarán los *arousals* o microdespertares.

El uso de PR no estará indicado si el paciente tiene una patología cardiopulmonar de base o una inestabilidad de sueño, o si toma psicótrpos capaces de modificar la arquitectura de sueño o si existe la posibilidad de que se trate de un trastorno de sueño no respiratorio, como parasomnias, narcolepsia, etc. Todas estas características se suelen dar precisamente en pacientes ancianos. Por tanto, aceptaríamos la realización de PR sobre todo en ancianos de menor edad con clínica sugestiva de SAHS sin comorbilidades cardiopulmonares o bien en estudios epidemiológicos¹⁷.

Polese, *et al.* determinaron en su estudio que la PR es eficaz para el diagnóstico de SAHS y que se puede utilizar como una alternativa a la PSG en pacientes de edad avanzada con una alta probabilidad clínica de SAHS³¹.

La PR puede realizarse tanto en laboratorio como en domicilio. La ventaja principal de la realización en domicilio es que el paciente se encuentra en su ambiente habitual, por lo que el estudio será más representativo, aunque también existen desventajas en ancianos, como los frecuentes despertares del paciente por la nicturia o las dudas que le puedan aparecer respecto a la utilización del polígrafo. Por tanto, habrá un número alto de estudios que deban repetirse por no tener validez.

Se ha visto que la concordancia entre las PR domiciliarias y las PSG es elevada, especialmente en casos moderados o graves de SAHS.

Si tenemos una media/alta sospecha de SAHS y la PR es negativa o no válida, tendremos que realizar una PSG. La utilización de PR para descartar SAHS en casos de baja probabilidad no está validada, aunque se realiza habitualmente (figura 4).

Por último, el cuarto nivel diagnóstico es la pulsioximetría nocturna que evalúa la saturación de oxígeno durante el sueño. No está validada como diagnóstico, pero establece prioridades. Mazière, *et al.* determinaron en un estudio que la pulsioximetría es una herramienta fiable para descartar SAHS moderado/grave en ancianos³².

Hoy en día, es un auténtico desafío desarrollar dispositivos validados específicamente para pacientes de edad avanzada. Además, habrá que plantearse modificar el algoritmo diagnóstico actual, ya que está diseñado a partir de estudios realizados en hombres jóvenes y, como se ha indicado anteriormente, el diagnóstico del SAHS difiere en función de la edad del paciente²⁶.

5. Tratamiento del SAHS en ancianos

El SAHS tiene un tratamiento específico mediante un compresor que genera y transmite una presión predeterminada a lo largo de un tubo corrugado hacia una mascarilla nasal u oronasal, la CPAP (*continuous positive airway pressure*)³³, cuya función es mantener abierta la vía aérea superior durante el sueño. Se asocia a medidas de adecuación del peso así como de higiene de sueño nocturno.

La CPAP ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos realizados en personas de mediana edad, y consigue mejorar la supervivencia y mejorar la comorbilidad cardiovascular y cerebrovascular^{34, 35}.

A pesar de que en las guías actuales se recomienda que la edad no sea un obstáculo para el tratamiento del SAHS⁵, la realidad es que la base científica para poder hacerlo con todos los pacientes como se hace con los pacientes jóvenes no es tan sólida ni se sustenta en muchos estudios que establezcan una evidencia clara²⁸, sino más bien en una heterogeneidad tanto en el diseño como en los objetivos, así como en los resultados, lo que podría hacer replantearse el tratamiento con CPAP en los pacientes ancianos.

Por eso, al afrontar el reto de tratar al paciente anciano con SAHS, deberíamos disponer de un esquema de actuación para poder establecer unos criterios que nos ayudaran a responder las preguntas siguientes: ¿a quién tratar?, ¿con qué objetivo tratar?, ¿cómo tratar?

5.1. A quién tratar

Aunque en el apartado de diagnóstico se ha intentado identificar y definir bien al paciente anciano con SAHS, lo que no parece estar muy bien delimitado es la edad del paciente al que considerar anciano o de edad avanzada. En este punto, los escasos estudios no son ni unánimes ni concluyentes. Para unos, serían los pacientes a partir de 60 años³⁶; para otros, los mayores de 65 años^{28,37}; e incluso para otros los mayores de 70²⁸. Si tenemos en cuenta que en España la edad activa laboral termina a los 65 años, esta edad podría ser un punto de corte para hablar de SAHS en ancianos, pues las estadísticas establecen aquí el límite.

5.2. Con qué objetivo tratar

El tratamiento del SAHS con la CPAP y las medidas higiénico-dietéticas se establecieron para pacientes en edades medias de la vida y con el objetivo de impactar a nivel de sintomatología y sus posibles complicaciones, a corto plazo para evitar accidentes de tráfico o laborales^{39,40}, y a largo plazo para evitar alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares y, por tanto, para impactar en la supervivencia de los pacientes^{5,28}.

En todos estos estudios, la población anciana, o bien no se incluía o bien estaba integrada en el grupo analizado, sin ser subanalizada de forma individual en ninguno de ellos.

El impacto del tratamiento con CPAP sobre la mortalidad de los pacientes ancianos ha sido objeto de estudio de forma repetida, y con ello se ha conseguido asociar una mayor mortalidad a los pacientes no tratados con SAHS grave^{28,36}, aunque algún trabajo también apunta la posibilidad de que estos mismos pacientes tengan algún factor protector que, por contra, les cause una menor mortalidad⁴⁰.

Las complicaciones cardio y cerebrovasculares también están en el punto de mira y son objetivo primario para evaluar el posible efecto de la CPAP en estos pacientes, aunque, una vez más, los resultados no son del todo concluyentes. En un primer estudio en que se analizaban pacientes de cualquier edad, los no tratados con CPAP presentaban un mayor

riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, siendo la edad un predictor de mortalidad⁴¹. Otros trabajos sobre pacientes ancianos se centraron en la evaluación del riesgo de eventos cardiovasculares, registrándose un mayor riesgo de ictus o accidentes cerebrovasculares, con mayor mortalidad por esta causa^{28,37}.

El análisis a nivel económico para considerar la conveniencia de tratamiento o no desde esta perspectiva, no está tampoco totalmente claro. McMillan, *et al.*, en su estudio multicéntrico randomizado, sí parecen establecerlo como objetivo primario y concluyen que el tratamiento con CPAP en pacientes ancianos mayores de 65 años es ligeramente más costoso que el tratamiento conservador, pero con múltiples beneficios a nivel de sintomatología diurna al año de tratamiento³⁷. Otro trabajo destaca la importancia del gasto superior de los pacientes SAHS ancianos tratados con respecto a los jóvenes, sin establecer claramente si este gasto se debía al SAHS o bien a comorbilidades propias de edades avanzadas⁴³.

Otro aspecto en que no se ha centrado prácticamente ningún estudio pero que sí debería ser destacado en los pacientes de edad avanzada es el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida, las capacidades neurocognitivas y el estado anímico. Martínez-García, *et al.*, en un ensayo clínico multicéntrico de 3 meses de duración²⁸, demostraron la importancia del tratamiento con CPAP en pacientes mayores de 70 años con SAHS grave para la mejora de la calidad de vida, los niveles de depresión-ansiedad y el nivel neurocognitivo. Posiblemente, este estudio sea fundamental para entender nuevos objetivos del tratamiento del SAHS en pacientes ancianos más alejados de la clínica y comorbilidades, más habituales en el paciente de mediana edad.

5.3. Cómo tratar

El tratamiento del SAHS en ancianos será, como bien recomiendan las guías, fundamentalmente con la CPAP, y con terapias suplementarias y/o sustitutivas en caso de intolerancia⁵.

Medidas higiénicas del sueño

Conseguir una buena higiene del sueño, tanto en número de horas como en horarios, la abstinencia de alcohol y tabaco, la evitación de benzodiazepinas y el dormir en decúbito supino son elementos básicos para optimizar el descanso nocturno.

Dieta

La pérdida de peso puede reducir el IAH y mejorar la sintomatología, por lo que recomendar dieta y un cambio de estilo de vida debería ser práctica habitual en pacientes con SAHS, más aún en pacientes ancianos con menor movilidad habitual.

Dispositivos de avance mandibular (DAM)⁴⁴

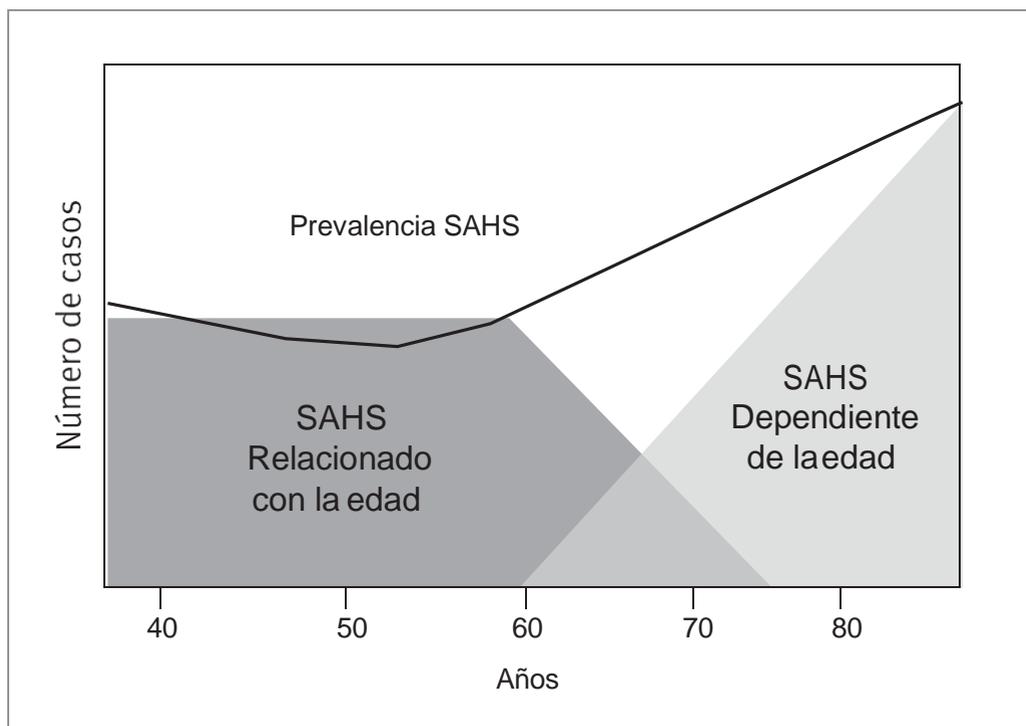
Son eficaces en el tratamiento del ronquido, del SAHS leve y moderado con bajo IMC y desaturaciones no importantes, en pacientes con síndrome de resistencia aumentada de la VAS y como segunda opción en pacientes que no toleran la CPAP nasal, que no son candidatos a la cirugía o tienen riesgo quirúrgico elevado. Probablemente, en pacientes con edad avanzada el uso de estos dispositivos viene, en muchas ocasiones, limitado por problemas odontológicos existentes.

Tratamiento quirúrgico⁴⁵ (datos en pacientes SAHS no ancianos)

- Cirugía nasal. Debe considerarse especialmente en los casos de intolerancia a la CPAP nasal por obstrucción, ya que no suele solucionar el SAHS.
- Cirugía palatofaríngea. Puede realizarse a través de técnicas quirúrgicas (convencional, láser o radiofrecuencia), que pueden ser útiles para el ronquido en un 80-90% de casos. Pero el porcentaje desciende al 50% después del primer año, mientras que por lo que respecta a la resolución de las apneas, la tasa de éxitos se sitúa en un 40-50%, en función de la gravedad⁴⁶.
- Cirugía reductora de la base de la lengua. La técnica utilizada puede ser el láser o la radiofrecuencia y, dependiendo de la experiencia del cirujano, se obtienen tasas de éxito de hasta el 40% en casos de SAHS leve o leve-moderado.
- Cirugía multinivel o en fases de Stanford (maxilomandibular)⁴⁷. Hasta el momento, es una cirugía que queda reservada a fracasos de la CPAP nasal o bien a pacientes que la rechazan de entrada.

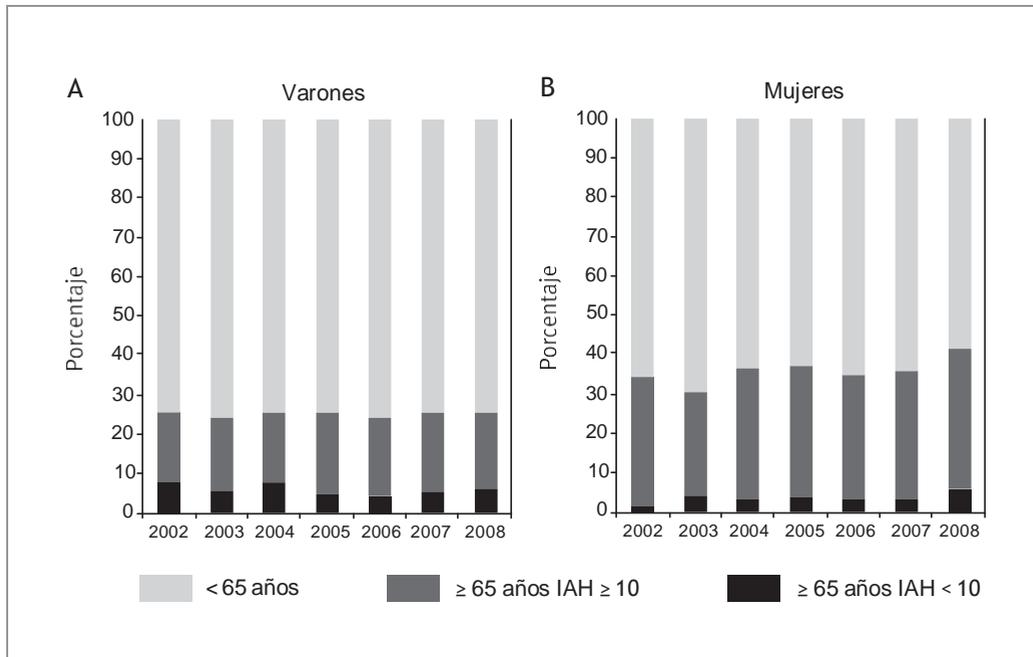
Como conclusión, la prueba con CPAP durante unos meses con evaluación posterior de la respuesta clínica puede ser una buena alternativa, como bien han demostrado algunos trabajos²⁸, más aún cuando parece tener un efecto de protección a nivel cardiovascular y también de mejora desde el punto de vista de calidad de vida y estatus neurocognitivo de los pacientes ancianos^{5,28}. Para un futuro, queda la posibilidad de confirmar el beneficio de la CPAP en el anciano como factor protector de mortalidad.

Figura 1. Hipótesis que propone 2 tipos de SAHS, uno relacionado con la edad y otro dependiente de la edad, para explicar el incremento en la prevalencia de SAHS en los individuos de edad avanzada



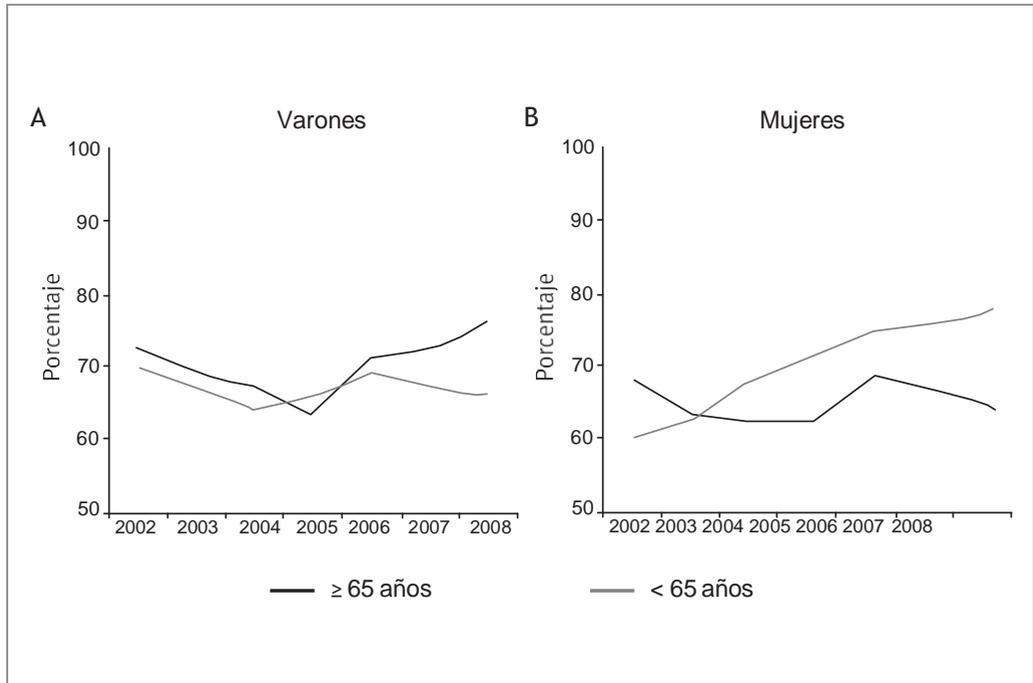
Martínez-García MA, Arch Bronconeumol 2010; 10: 46: 502-507 (con permiso)

Figura 2. Porcentaje de estudios de sueño realizados y de diagnósticos de SAHS (IAH ≥ 10) en ≥ 65 años según el sexo en relación con el total de estudios realizados anualmente de 2002 a 2008



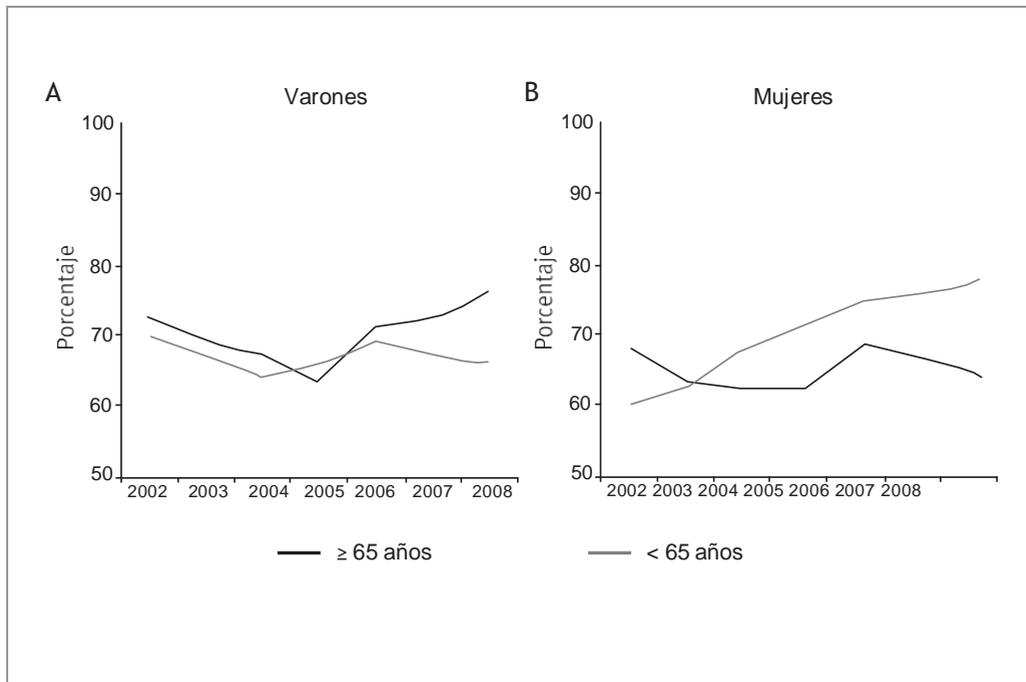
Martínez-García MA, Arch Bronconeumol 2010; 10: 46: 502-507 (con permiso)

Figura 3. Evolución del porcentaje de pacientes con SAHS (IAH ≥ 10) que fueron tratados con CPAP desde 2002 hasta 2008 según edad



Martínez-García MA, Arch Bronconeumol 2010; 10: 46: 502-507 (con permiso)

Figura 4. Modificado de Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño.



Lloberes P, et al. Arch Bronconeumol. 2011; 47: 143-156 (con permiso)

Tabla 1. Estudios epidemiológicos de base poblacional más relevantes sobre SAHS realizados en población de edad avanzada

Estudio	Muestra (n)	Edad	IAH
Ancoli-Israel, <i>et al.</i> ¹⁸	427	65-99	IA \geq 5: 28% V, 20% M
			IA \geq 10: 11% V, 10% M
			IA \geq 20: 6% V, 2% M
Zamarrón, <i>et al.</i> ¹⁹	693	50-70	RDI \geq 5: 28,9%
			RDI \geq 10: 15,8%
Durán J, <i>et al.</i> ²⁰	428	71-100	IAH \geq 5: 81% V, 79% M
			IAH \geq 10: 67% V; 62% M
			IAH \geq 20: 44% V, 37% M
			IAH \geq 30: 26% V, 21% M
Bixler E, <i>et al.</i> ²¹	75	65-100	IAH \geq 5: 24.8%
			IAH \geq 10: 23.9%
			IAH \geq 20: 13.3%
Young T, <i>et al.</i> ²²	3448	60-99	IAH $<$ 5: 44-49%
			IAH 5-14: 32-36%
			IAH $>$ 15: 19-20%
Hoch C, <i>et al.</i> ²³	105	65-85	IAH \geq 5: 35% V; 18% M
			IAH \geq 10: 22% V; 5% M

IA: índice de apneas; IAH: índice de apneas-hipopneas; RDI: Respiratory Disturbance Index; V: varón; M: mujer
 Martínez-García MA. Arch Bronconeumol 2012; 46: 479-488 (con permiso)

Bibliografía

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009; 374: 1196-1208.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE) 2013. Disponible en: www.ine.es. Consultado 1 de junio de 2016.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorders breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-1236.
4. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-689.
5. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163 (3 Pt 1):685-9.
6. Schubert CR, Karen MS, Cruickshanks KJ, Dalton DS, Klein BEK, Klein R, et al. Prevalence of sleep apnea problems and quality of life in older population. *Sleep* 2002; 25: 48-52.
7. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, et al. Cognitive function and sleep related disorders in a healthy elderly population: the synapse study. *Sleep* 2010; 33: 515-521.
8. Rodriguez MD, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep Problems in the Elderly. *Med Clin North Am* 2015; 99: 431-439.
9. Redline S, Kirchner HL, Quan SF. The effect of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004; 164: 406-418.
10. Kendall AR, Lewy AJ, Sack RL. Effects of aging on the intrinsic circadian period of totally blind humans. *J Biol Rhythms* 2001; 16: 87-95.
11. Duffy JF, Zeitzner JM, Rimmer DW. Peak of circadian melatonin rhythm occurs later within the sleep of older subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: e297-303.

12. Collop NA. The significance of sleep-disordered breathing and obstructive sleep apnea in the elderly. *Chest* 1997; 112: 867-868.
13. Launois SH, Pépin JL, Lévy P. Sleep apnea in the elderly: A specific entity?. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 87-97.
14. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, Ancoli-Israel S, Buysse DJ, Kryger MH, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 761-789.
15. Edwards BA, Wellman A, Sands SA, Owens RL, Eckert DJ, White DP, et al. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *Sleep* 2014; 37: 1227-1236.
16. Bliwise DL. Normal aging, en Kryger MH, Roth T, Dement WC (editors). *Principles and practice of Sleep Medicine*. Saunders 2000; 26-42.
17. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. *Arch Bronconeumol* 2012, 46: 479-488.
18. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-495.
19. Zamarrón C, Gude F, Otero Y, Álvarez JM, Golpe A, Rodríguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50 to 70 year old individuals. A survey. *Respiration* 1999; 66: 317-322.
20. Durán J, Esnaola S, Rubio R, De La Torre G, Solles J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnoea-hypopnoea and related clinical features in the elderly. A population based-study in the general population aged 71-100. WFSRS. World Conference Sleep Odyssey 2001. Punta del Este (Uruguay).
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Prevalence and severity. *Am Respir J Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
22. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.

23. Hoch CC, Reynolds CF, Monk TH, Buysse DJ, Yeager AL, Houck Pr, et al. Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *Sleep* 1990; 13: 501-511.
24. Martínez-García MA, Amilibia J, Chiner E, Queipo C, Díaz de Aauri J, Carmona-Bernal C, et al. Apnea del sueño en individuos de edad avanzada. *Actividad asistencial (2002-2008) en España. Arch. Bronconeumol* 2010; 10: 502-507.
25. Lloberes P, Duran J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas de sueño. *Arch Bronconeumología* 2011; 47: 143-156.
26. Martínez-García MA. Apnea del sueño en los ancianos. Un nuevo desafío. *Medicina Respiratoria* 2011; 4: 15-25.
27. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 422-427.
28. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida González C. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.
29. Mojon DS, Hess DW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1182-1185.
30. Ganga H, Thangaraj Y, Puppala V, Kolla N. Obstructive Sleep Apnea in the Elderly Population: Atypical Presentation and Diagnostic Challenges. *The Internet Journal of Internal Medicine*, volumen 8, número 2.
31. Polese JF. Is portable monitoring for diagnosing obstructive sleep apnea syndrome suitable in elderly population? *Sleep Breath* 2013; 17: 679-686.
32. Mazière S, Pépin JL, Siyanko N, Bioteau C, Launois S, Tamisier R, et al. Usefulness of oximetry for sleep apnea screening in frail hospitalized elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 447.e9-14.

33. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ, Deary IJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-575.
34. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
35. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *NEJM* 2000; 342: 1378-1384.
36. Ou Q, Chen YC, Zhuo SQ, Tian XT, He CH, Lu XL, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in elderly patients with moderate to severe obstructive severe sleep apnea: A cohort study. *PLoS One* 2015; 10, e0127775.
37. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies R, PREDICT Investigators. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 804-812.
38. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG, et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: an epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
39. Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *NEJM* 1999; 340: 847-851.
40. Lavie P, Herer P, Peld R. Sleep apnea in elderly. *Eur Resp J* 2005; 19: 45-49.
41. Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvárez J, Benítez M A, Almeida-González C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1847-1852.
42. Muñoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, De La Torre G. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317-2321.

43. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni H. The effect of obstructive sleep apnea in morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults. *J Am Ger S* 2007; 56: 247-254.
44. Lim J, Lasserson T J, Fleetham J, Wright J. Aparatos bucales para la apnea obstructiva del sueño. *Summaries* 2009. Cochrane.org.
45. Sundaram S, Lim J, Lasserson T J. Cirugía para la apnea obstructiva del sueño. *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008; núm. 4.
46. Steward DL, Huntley TC, Woodson BT, Surdulescu V. Palate implants for obstructive sleep apnea: multi-institution, randomized, placebo-controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 506-510.
47. Riley R, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a surgical protocol for dynamic upper airway reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 742-747.

Relación entre el síndrome de apnea del sueño y riesgo de cáncer

Autores

Mónica Llombart Cantó

Miguel Ángel Martínez García

Resumen

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y su principal consecuencia, la hipoxia intermitente, podrían relacionarse con una mayor propensión a padecer cáncer o con un peor pronóstico del mismo, dadas las asociaciones encontradas entre la hipoxia tisular y el cáncer. Con esta base fisiopatológica y tras la realización de varios estudios en animales que así lo confirmaron, se observó en dos estudios de cohortes que el grado de hipoxia nocturna en pacientes con SAHS se asociaba a una mayor incidencia del cáncer y de mortalidad por el mismo. Estos hallazgos se han confirmado en estudios posteriores, pero dado que se trata de estudios retrospectivos, son necesarios estudios de carácter prospectivo para confirmar esta relación así como para determinar los mecanismos fisiopatológicos implicados. En este sentido, existe un estudio multicéntrico en marcha en pacientes con SAHS y melanoma cutáneo que pretende aclarar si existe esta relación. Además, de confirmarse esta, sería interesante investigar el papel que podría desempeñar el tratamiento con CPAP en relación con el cáncer.

El SAHS es un factor de riesgo independiente de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y metabólicas. Recientemente, varios estudios han demostrado que los pacientes con SAHS tienen mayor prevalencia de cáncer y mortalidad asociada al cáncer.

Ya a mediados del siglo XX, concretamente en 1955, se describió cierta relación entre la hipoxemia crónica y el cáncer en enfermedades respiratorias. Posteriormente, en 1979 se observó que esta relación podía extenderse también al caso de la hipoxia intermitente, muy característica de la apnea del sueño. En 2004, esta hipoxia intermitente se relacionó con los radicales libres de estrés oxidativo y el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), que podrían ser los mediadores fisiopatológicos en esa carcinogénesis. En 2006 se observó que el HIF-1 puede inducir un incremento en la concentración de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y, con ello, en la producción de una neovascularización adaptativa. Este proceso, que resulta muy positivo a la hora de reperfundir tejidos hipóxicos tras un episodio isquémico, se torna muy negativo en el contexto de un cáncer, ya que facilita su crecimiento y extensión a distancia. En 2007, Abrams trasladó todas esas hipótesis fisiopatológicas a una hipótesis de conexión entre el cáncer y la apnea del sueño¹.

Por otra parte, existen una serie de estudios que presentan datos de mortalidad en la apnea del sueño incluyendo datos sobre la muerte por cáncer. Estas series indican que el cáncer, como las enfermedades cardiovasculares, constituye una causa de muerte frecuente en estos pacientes, si bien, como es conocido, también lo es en la población general²⁻⁵.

En este sentido, el Grupo Español de Sueño (GES), en un estudio cuyo objetivo fue determinar los efectos del SAHS en los ancianos, analizó, entre otros parámetros, la mortalidad cardiovascular⁶, y de manera accidental observó un incremento en el número de muertes por cáncer con una *Odds Ratio* que triplicaba la encontrada en el grupo control, en especial en aquellos pacientes con formas graves de SAHS. Si bien este riesgo no alcanzaba la significación estadística, su magnitud era reseñable. Desde entonces, varios son los estudios realizados para determinar esta asociación.

En la actualidad se está llevando a cabo un estudio sobre un amplio grupo de pacientes con melanoma que posiblemente en un futuro cercano arroje más luz sobre la existencia o no de esta relación y de los mecanismos fisiopatológicos que la gobiernan.

Todo parece indicar que, de existir esta relación, sería una de las más importantes descubiertas en lo que llevamos de siglo, dado que tanto el SAHS como el cáncer comparten ciertas

características comunes desde un punto de vista epidemiológico, como son su elevada prevalencia, su gran impacto sociosanitario y su potencial tratamiento.

1. Aspectos fisiopatológicos

Se han descubierto varios mecanismos fisiopatológicos que podrían dar plausibilidad biológica a una relación entre el SAHS y la transformación de células sanas en malignas o la diseminación y el crecimiento tumoral. Entre los mecanismos implicados, destacan: el estrés oxidativo^{7,8} la existencia de un mayor grado de inflamación sistémica^{9,10} (ambas amplificadas por la habitual coexistencia de obesidad en estos pacientes) y, por último y posiblemente más importante, la presencia de hipoxemia intermitente (HI)¹¹ (y en definitiva, de hipoxia tisular intermitente secundaria a la primera), que posiblemente esté presente en la génesis de todas las vías anteriormente mencionadas (figura 1).

1.1. Estrés oxidativo

El patrón de desaturación-reoxigenación que define a la HI es característico del SAHS y constituye un estímulo importante para la activación del sistema de estrés oxidativo con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)^{7,8}. Ello supone un desequilibrio entre la producción y la degradación de ciertos productos oxidantes/antioxidantes. Esta circunstancia se ha visto relacionada con un incremento de la mutagénesis tanto de forma aguda como crónica, con diversas alteraciones de la función y la estructura de las células, daño del ADN, inestabilidad del genoma, que puede derivar en una mayor proliferación celular, y transformación neoplásica. Por último, el estrés oxidativo se ha relacionado con algunos factores de transcripción tales como la proteína activadora 1 (AP-1) y el factor nuclear kB (NF-kB), involucrados en una mayor propensión a desarrollar cáncer¹².

1.2. Factor inducido por la hipoxia

Todas las células del organismo presentan diferentes mecanismos compensadores ante situaciones de hipoxia, tanto continua como intermitente (propia del SAHS). Uno de los mecanismos más potentes es el incremento en la producción de una molécula clave llamada factor inducido por la hipoxia (HIF-1). El HIF-1 orchestra la regulación de algunos genes que codifican mediadores que hacen a las células capaces de adaptarse a situaciones de hi-

poxia tisular. El HIF-1 está compuesto por 2 subunidades, HIF-1 α y HIF-1 β , siendo la primera molécula la más importante en la regulación de la hipoxia tisular¹³. La compensación hipóxica se consigue gracias a que HIF-1 α pone a su vez en marcha una serie de mecanismos que activan la producción de moléculas angiogénicas, entre las que destaca el factor VEGF que regula la formación de nuevos vasos sanguíneos colaterales que nutren de más oxígeno la zona hipóxica o que evitan zonas de obstrucción vascular¹⁴⁻²⁰. Si bien en enfermedades cardiovasculares relacionadas con zonas hipóxicas este es un mecanismo compensador importante, en un paciente con cáncer esta situación parece tener un efecto deletéreo. Así, en el interior de los tumores existen grandes zonas de hipoxia (con pO₂ por debajo de 10 mm Hg) que son potentes activadores de los sistemas de compensación mediados por HIF-1. La génesis de una neovascularización tumoral proporciona como consecuencia a las células tumorales un mecanismo excelente de propagación y, por lo tanto, de generación de metástasis a distancia. Por otro lado, esta neovascularización se produce a expensas de vasos anómalos y frágiles, y por lo tanto, la reoxigenación no se produce en estado óptimo.

En esta línea, Cairns, *et al.* mostraron en 2001 que la HI era más efectiva que la fragmentación del sueño fomentando las metástasis *in vivo*, incluso si la frecuencia cíclica de la HI era baja²¹. Rofstad, *et al.* también mostraron que la exposición de ratones a hipoxia cíclica producía una elevada incidencia de metástasis pulmonares, un efecto atribuido a la elevación de la expresión de hipoxia-VEGF en los tumores primarios, resultando en aceleración de la angiogénesis y la perfusión sanguínea, y por lo tanto, facilitando la intravasación de las células tumorales y la diseminación hematógena¹⁸.

1.3. Inflamación sistémica

En el SAHS existe un aumento de la inflamación tanto local como sistémica. El SAHS juega como generador de inflamación sistémica un papel aún más importante para explicar la posible asociación entre SAHS y cáncer.

Como ya ha sido comentado, el desequilibrio oxidante/antioxidante y el incremento de las ROS se han relacionado con un incremento sistémico en la concentración de sustancias proinflamatorias, incluidas el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la interleucina (IL)-6 y la IL-8 mediante la ya mencionada activación de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1.

Se considera que el factor NF-kB es clave en la transcripción de múltiples genes relacionados con la inflamación, arterioesclerosis y cáncer. La HI parece el elemento más importante para la activación de este elemento inflamatorio en pacientes con SAHS^{22,23}.

Por otro lado, la presencia de obesidad en pacientes con SAHS es muy elevada²⁴, y ha sido relacionada *per se* con algunos tipos de tumores²⁵⁻²⁸. Ello hace que sea una importante variable de confusión a la hora de analizar la relación existente entre SAHS y cáncer.

La inflamación asociada a la obesidad, que podría describirse como una inflamación crónica de bajo grado generada por los propios adipocitos en respuesta a un exceso calórico y de nutrientes, parece ser el elemento de mayor importancia en esta relación y podría ser independiente de la existencia de SAHS.

La relación entre obesidad y cáncer ha sido estudiada durante años con evidencia clínica, y existen metanálisis que asocian de forma consistente la obesidad con un elevado número de tumores²⁹.

La World Cancer Research Fund International considera que en la actualidad existe suficiente evidencia para concluir que la obesidad produce un incremento en la incidencia de muchos tumores comunes, tales como endometrio, esófago, colon, mama, próstata y riñón³⁰.

Los mecanismos por los cuales la obesidad podría influir en el comportamiento del cáncer están siendo objeto de investigación. De esta forma, estos dos factores de riesgo, SAHS y obesidad, podrían actuar de forma sinérgica y actuar en algunos pacientes como potenciadores de cáncer, haciéndolo más agresivo.

Durante los *arousals* del sueño ocurre un incremento de la actividad simpática, acompañada por una descarga de catecolaminas tisulares locales, lo que atestigua la importancia del sistema adrenérgico en los sistemas de *arousals* y la regulación de los estadios del sueño³¹. Se han señalado aumentos en la activación del sistema simpático en humanos sujetos a fragmentación del sueño a corto plazo^{32,33}. Existe evidencia de que la HI es un potente reclutador de activación simpática, tanto central como periférica, con obtención de diferentes patrones de síntesis y capaz de descargar catecolaminas^{34,35}. Los macrófagos son capaces de sintetizar y descargar catecolaminas, que pueden modular su propia actividad a través de activación de receptores localizados en su superficie³⁶. Los efectos biológicos de las catecolaminas resultan de las acciones coordinadas obtenidas por la unión de estos componentes con las familias de

los receptores adrenérgicos $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β que son distribuidos en cada célula u órgano³⁷. Los subtipos de los receptores β -adrenérgicos se expresan en muchos lugares del crecimiento tumoral y las metástasis, y sus patrones de señalización intermedia regulan la función de varios sustratos celulares de los tumores, como las células epiteliales, los miocitos, adipocitos, fibroblastos, células neurales y gliales y la mayoría de las células mieloides y linfoides³⁸. Varios estudios han indicado que el tratamiento a largo plazo con β -bloqueantes puede disminuir la prevalencia y mejorar el pronóstico de varios tumores en humanos³⁹. Los receptores β -adrenérgicos pueden regular múltiples procesos celulares implicados en la progresión del cáncer, incluyendo la proliferación celular tumoral, la invasión de la matriz extracelular, la angiogénesis, la activación de la matriz de las metaloproteasas y las citocinas inflamatorias y quimiotácticas. El reclutamiento adrenérgico de macrófagos en el tumor produce un aumento importante en la progresión tumoral y las metástasis³⁸. Además, los macrófagos y los monocitos también pueden sintetizar y liberar catecolaminas que modificarán los sustratos celulares del tumor^{36,38}. Así, como el SAHS altera la función simpática, pueden alterarse patrones biológicos asociados al cáncer. Un estudio reciente ha mostrado que el incremento de las propiedades malignas inducidas en las células tumorales por los macrófagos asociados al tumor (TAM) aislados de ratones expuestos a HI⁴⁰ puede abolirse aplicando inhibidores de los receptores α y β -adrenérgicos, lo que sugiere un importante papel del sistema simpático-catecolaminérgico⁴¹.

2. Evidencias en modelos animales de SAHS

2.1. Efectos de la hipoxia intermitente en cáncer

Aunque muchos estudios han confirmado que hay una clara conexión entre la hipoxia y el crecimiento del tumor y las metástasis *in vivo*⁴², los estudios sobre la relación entre la HI y la biología del tumor son muy recientes. La mayor diferencia entre la HI y la hipoxia continua es que la primera está interrumpida por la reoxigenación posthipóxica y deriva en la producción de radicales libres de O₂ y el aumento del estrés oxidativo⁴³.

Almendros, *et al.*⁴⁴ publicaron en 2012 el primer estudio que relacionaba la HI con el comportamiento tumoral en un modelo animal. Inyectaron células de melanoma en ratones y los expusieron a HI (60 veces/hora y 6 horas/día). Tras 14 días de exposición, se observó que la HI que simulaba a la acontecida en el SAHS era capaz de duplicar la tasa de crecimiento

del tumor en un modelo de melanoma. Estos resultados se confirmaron en un segundo trabajo⁴⁵, en el que se cuestionó si la obesidad en el SAHS podría enmascarar en cierta medida los efectos de la HI en la evolución del tumor. En ausencia de HI, los autores observaron un mayor crecimiento tumoral en los animales obesos, tal y como se ha descrito previamente^{25,46,47}. Sin embargo, la aplicación de HI a ratones obesos no ocasionó un crecimiento tumoral mayor al ya inducido por la propia obesidad. Los niveles plasmáticos de VEGF aumentaron en todos los animales obesos, independientemente de la aplicación de HI, y solo en los delgados sometidos a HI. De hecho, el VEGF circulante presentó una importante correlación con el tamaño del tumor. Esta proteína señalizadora, propuesta por diferentes estudios oncológicos como posible marcador para el pronóstico del cáncer⁴⁸⁻⁵⁰, podría tener relevancia en el SAHS, considerando que los pacientes con esta enfermedad experimentan niveles más elevados en la circulación⁵¹⁻⁵³. Así, los autores especularon que el VEGF circulante podría desempeñar un importante papel en la aceleración del crecimiento del tumor.

En un estudio posterior, se valoró la capacidad metastásica del melanoma en respuesta a la HI a partir de dos modelos experimentales de metástasis: inducida y espontánea⁵⁴. A partir de ambos modelos se encontró un incremento tanto en el número como en el área metastásica de melanoma en respuesta a HI.

Siguiendo la misma línea, Eubank, *et al.*²⁰, utilizando un modelo similar de HI, observaron una mayor presencia de células de melanoma en sangre (intravasación) y en muestras de pulmón de los animales sometidos a HI. Los autores sugirieron que la capacidad metastásica observada en la HI depende de un incremento en la actividad del HIF-1 α y de una disminución de HIF-2 α . Además, la preexposición de células tumorales a hipoxia cíclica similar a la acontecida en el SAHS parece suficiente para incrementar su capacidad metastásica *in vivo*^{18,19}.

En un trabajo muy reciente, se ha estudiado si los cambios en la malignidad asociados a la HI estaban modulados en parte por el sistema inmune⁵⁵. Actualmente, la información disponible sobre el papel mediado por los macrófagos en el tumor es muy extensa. Por ejemplo, una mayor presencia de los TAM se ha relacionado con un peor pronóstico en la evolución del cáncer⁵⁶. De hecho, se ha demostrado que los TAM pueden modular el crecimiento y las propiedades invasivas del tumor regulando una serie de factores de crecimiento, citoquinas y proteasas⁵⁷. Para ello, los TAM son capaces de ser «reeducados» desde un estado antitumoral (activación clásica) hasta un estado protumoral (activación alternativa) en el que se

fomenta la síntesis de moléculas que favorecen el crecimiento del tumor y la angiogénesis. Para demostrar el posible papel de los macrófagos en el crecimiento tumoral observado en los modelos animales, se cultivaron células de melanoma, aisladas o en cocultivo con macrófagos, en condiciones de HI *in vitro*⁵⁵. En ambos casos se sometieron a HI o a normoxia, y a las 48 horas se cuantificaron ambas poblaciones para evaluar la proliferación de los melanocitos. Los resultados obtenidos mostraron que los melanocitos no proliferaban más rápido en condiciones de HI cuando estaban aislados, sino que necesitaban la presencia de los macrófagos (incremento del 30%). De hecho, la HI originó un cambio de fenotipo de los macrófagos hacia un estado más protumoral o activación alterna. Los resultados de este último trabajo sugieren que los efectos de la HI observados en los tumores *in vivo* podrían estar más regulados por la respuesta inmunológica del huésped que por cambios producidos directamente en las células del tumor.

Por otra parte, Zhang, *et al.*⁵⁸ publicaron que la alteración cerebral derivada del factor neurotrófico –que previene el daño neuronal por estrés oxidativo y está asociado a cambios en la producción de leptina, receptores β -adrenérgicos y receptores miR-34a (que interviene en la supresión tumoral)– ocurre con la elevación de la HI, lo que de forma indirecta podría reflejar la evidencia a propensión de la tumorigénesis.

2.2. Efectos de la fragmentación del sueño sobre el cáncer

La alteración del sueño es muy prevalente y está potencialmente relacionada con el crecimiento del cáncer. De hecho, en la última década se ha establecido una relación entre la malignidad de diferentes tipos de cáncer y el insomnio o falta de sueño⁵⁹⁻⁶¹.

El estudio de los efectos del sueño sobre el cáncer es escaso hasta la fecha debido a la dificultad del desarrollo de modelos experimentales que simulen las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad. De hecho, los primeros estudios se basaron en los efectos de la privación del sueño tanto en ratones como en ratas^{62,63}. Estos trabajos encontraron evidencias de los efectos de la falta de sueño en la tumorigénesis, el crecimiento tumoral y la mortalidad; sin embargo, no reproducían la fragmentación del sueño característica del SAHS y, por consiguiente, la interpretación de sus resultados es limitada.

En una reciente revisión de Haus y Smolensky⁶⁴, la evidencia indicó que el estilo de vida que altera la estabilidad y la homeostasis del sueño y los ritmos circadianos se asocian con mo-

dificaciones epigenéticas de varios genes circadianos, con modificación de la regulación de la transcripción y afectación en la expresión de los genes asociados a los tumores, así como alteración de los sistemas de los genes que coordinan la división y la reparación del ADN.

La evidencia epidemiológica respecto a la relación entre la fragmentación del sueño y el cáncer en humanos está limitada a la evidencia animal anteriormente comentada. De hecho, no existen estudios de cohorte específicos sobre este aspecto, aunque existe importante evidencia indirecta de estudios que han demostrado un aumento de la incidencia de tumores sólidos^{65,66} en trabajadores a turnos, que parece ser atribuible, por lo menos en parte, a la disminución de la secreción de melatonina⁶⁷⁻⁶⁹.

De forma similar, la evidencia sugiere que la duración del sueño es un factor importante en la incidencia del cáncer y el pronóstico. En un reciente metaanálisis, el trabajo a turnos se asoció con un riesgo elevado de cáncer de mama⁷⁰⁻⁷², pero estos estudios presentaban factores de confusión, sociodemográficos y comorbilidad (incluyendo obesidad y enfermedad metabólica). Igualmente, aunque varios estudios sugieren que la corta duración del sueño se asocia con un alto riesgo de cáncer de mama⁷³, otros estudios no encontraron evidencia⁷⁴. En un estudio prospectivo reciente en mujeres postmenopáusicas de Dinamarca, la exposición al tráfico y a ruidos de vía de tren (presumiblemente asociada con pobre calidad de sueño y elevada discontinuidad del mismo) no identificó evidencia de una elevada relación con el cáncer de mama, aunque sí se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos⁷⁵.

Para investigar las potenciales implicaciones de la fragmentación del sueño en la proliferación e invasividad del tumor, se expuso a unos ratones a una fragmentación del sueño paradigmática en la cual los ratones presentaron *arousals* periódicos durante su periodo de sueño pero conservando la duración del sueño normal así como la distribución de los estadios^{76,77}. Se inyectaron células de cáncer murino y se produjo aceleración del crecimiento tumoral en los ratones expuestos a fragmentación del sueño, con clara evidencia histológica de invasión capsular en los tejidos adyacentes.

Hakim, *et al.*⁷⁸ realizaron un estudio mediante un nuevo modelo en ratón que lograba simular la fragmentación del sueño en el SAHS. Demostraron que la fragmentación del sueño durante una semana producía un crecimiento tumoral más rápido y un comportamiento más invasivo en el tumor implantado al compararlo con ratas con sueño normal. Sus resul-

tados también apoyan la participación de los TAM en ese proceso. Los posibles mecanismos implicados aún no se han descrito en detalle. No obstante, hay evidencias de que la fragmentación del sueño es capaz de movilizar macrófagos hacia la pared de la aorta⁷⁹ y producir cambios metabólicos^{80,81} que podrían servir de base a los mecanismos que podrían participar en la mayor malignidad observada en los tumores.

Por lo tanto, como se ha descrito anteriormente, la HI podría no ser el único mecanismo que contribuye al desarrollo del cáncer en los pacientes con SAHS.

3. Apnea del sueño y cáncer. Evidencia actual en humanos

3.1. Datos indirectos

Desafortunadamente, a día de hoy existen muy pocos estudios que hayan analizado la posible asociación entre el SAHS y el cáncer en humanos (tabla 1), pero se dispone de algunos datos indirectos. En estudios de mortalidad en pacientes con SAHS, el cáncer suele ser la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares⁴⁻⁶. Incluso, en alguno de estos estudios se ha encontrado una relación entre la presencia de un SAHS y la mortalidad por cáncer².

Sin embargo, un estudio publicado en 2013 realizado sobre 5.894 pacientes con síntomas como marcadores de SAHS no encontró que la presencia de ronquidos, las pausas observadas o la excesiva somnolencia diurna se asociaran a una mayor incidencia del cáncer⁸². No obstante, si la población del estudio se agrupaba por edades, los pacientes <50 años con importante somnolencia diurna presentaban 4,09 veces mayor incidencia de cáncer que el grupo control. También se observó que la incidencia de tumores, como leucemia y melanoma o asociados a alcohol (hígado y tumores intestinales), en pacientes con importante somnolencia diurna fue 2,73 y 4,92 veces mayor respectivamente que en el grupo control. Los pacientes con múltiples síntomas asociados al SAHS también tuvieron un riesgo elevado de cáncer asociado al tabaco.

Por otra parte, en un estudio observacional de 22 años de duración⁸³, un grupo de investigadores de la Harvard Medical School encontraron que la incidencia de cáncer de colon en pacientes que dormían >9 horas/día era significativamente mayor que en pacientes con 7

horas de sueño/día. Sin embargo, estas diferencias únicamente se asociaron a pacientes roncadores o con sobrepeso, lo que puede estar relacionado con el SAHS y la exposición a la HI.

3.2. Estudios poblacionales

El primer estudio poblacional que analizó la asociación entre SAHS y cáncer fue la cohorte de Wisconsin, compuesta por 1.522 sujetos y con un seguimiento de 22 años⁸⁴. En este estudio, se encontró una asociación dosis-respuesta entre la gravedad del SAHS medida por el índice de apneas-hipopneas (IAH) y la mortalidad por cualquier tipo de cáncer. Así, se demostró que la cifra de mortalidad por cualquier tipo de cáncer en pacientes con SAHS leve, moderado y grave fue respectivamente 1,1, 2,0 y 4,8 veces mayor que la del grupo control (no SAHS). La mortalidad por cáncer en pacientes con $IAH \geq 30$ fue de 7,27%, 4,8 veces mayor que la población sin SAHS. Cuando se utilizó como marcador de gravedad de SAHS un índice oximétrico, el porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno $< 90\%$ (CT90), dicha asociación fue incluso más intensa, pues el CT90 mostró una fuerte correlación con la mortalidad por cáncer. Tras ajustar las diversas variables de confusión –como edad, sexo, historia de tabaco, diabetes, índice de masa corporal, circunferencia del cuello y duración del sueño ininterrumpido–, esta asociación se mantuvo. En este estudio no se observó que la relación estuviera influida por el sexo o la edad, si bien resultó más intensa en pacientes no obesos.

Por otro lado, la cohorte de Busselton, compuesta por 397 sujetos seguidos durante 20 años, también encontró una relación entre SAHS moderado-grave ($IAH \geq 15$) y una mayor mortalidad (HR 3,4; IC 95%: 1,1-10,2) e incidencia de cáncer (HR 2,5; IC 95%: 1,2-5,0)⁸⁵, lo que corrobora los hallazgos de la cohorte de Wisconsin.

Finalmente, dos grandes series taiwanesas que utilizaron datos procedentes del Instituto Nacional de Salud observaron que los pacientes con SAHS tenían un riesgo superior de desarrollar un cáncer de mama (HR 2,09; IC 95%: 1,06-4,12)⁵⁹ y un cáncer primitivo del sistema nervioso central (HR 1,54; IC 95%: 1,01-2,37)⁸⁶ respecto a los grupos control sin SAHS. Ambos estudios, sin embargo, presentaron importantes limitaciones, como la falta de datos sobre la gravedad de SAHS o el ajuste por diversas variables de confusión fundamentales.

3.3. Estudios clínicos

El GES publicó en 2013 el primer estudio clínico que analizaba la relación entre SAHS y cáncer. Se trató de un estudio retrospectivo y multicéntrico con un seguimiento medio de 4,5 años. En un primer análisis se estudió la asociación entre la gravedad del SAHS y la incidencia de cualquier tipo de cáncer en 4.910 pacientes sin antecedentes de cáncer⁸⁷. Usando un CT90 de 0-1,2 % como grupo control (incidencia de tumor de 1), los grupos con CT90 1,2-12 % y CT90 >12% tuvieron un incremento en la incidencia de cáncer de 1,58 y 2,33 veces, respectivamente. Así, el CT90 fue positivamente relacionado con la incidencia de cáncer, y la incidencia de tumor aumentó 1,07 veces por cada 10% de incremento en la CT90. La asociación más potente se encontró en el grupo de pacientes <65 años, donde la incidencia de cáncer se relacionó tanto con el IAH como con el CT90. Cuando se analizó la mortalidad en esta serie, los resultados fueron muy similares a los obtenidos para incidencia, encontrándose una asociación significativa entre la mortalidad por cáncer y el CT90 como marcador de gravedad de SAHS especialmente en hombres y menores de 65 años⁸⁸. En un subanálisis que incluyó solo a aquellos pacientes con cáncer (n=527) se observó que el CT90 fue una variable independiente predictora de mortalidad.

Estos estudios confirman que tanto la incidencia de cáncer como la mortalidad están aumentando en poblaciones con SAHS y que están asociadas a la duración de la hipoxia nocturna, aunque esta relación depende del género y la edad.

Estos resultados, sin embargo, no han sido reproducidos en otro trabajo muy reciente que analizó a 10.149 pacientes estudiados por sospecha de SAHS entre 1994 y 2010 en Toronto, con un seguimiento de 7,8 años⁸⁹. Tras ajustar por diversas variables, los autores no encontraron una mayor incidencia de cáncer en pacientes con SAHS grave medido por IAH o CT90 respecto a pacientes sin SAHS (IAH >30 vs. <5: HR ajustada 1,02; IC 95%: 0,80-1,31; CT90: HR ajustada 1,00; IC 95%: 0,99-1,02). Estos resultados no variaron cuando los autores utilizaron los mismos puntos de corte para IAH y CT90 que en el estudio del GES. En un estudio de subgrupos, estos mismos autores observaron que en aquellos tumores relacionados con el tabaco sí existió asociación con algunos parámetros de gravedad del SAHS. Si bien en cinco de los seis estudios existentes hasta la fecha se ha encontrado una relación entre la gravedad del SAHS (sobre todo medida por marcadores oximétricos) y la incidencia y mortalidad por cáncer^{59,84,86-88,90}, todos estos estudios presentan una serie de limitaciones que obligan a

aceptar con cautela sus conclusiones y a continuar investigando en esta dirección. Así, ninguna de las series analizadas había sido diseñada originalmente para investigar la relación entre SAHS y cáncer, no se ha estudiado en la mayoría de estudios un tipo determinado de tumor, histología o localización (diferentes células pueden ser más o menos sensibles a la acción de la hipoxia), no se ha utilizado un marcador válido de HI^{84,85,87-89} y finalmente, debido al escaso número de eventos, algunas asociaciones en subgrupos concretos, como los no obesos, <65 años o género masculino, presentan escasa potencia estadística.

3.4. Estudios en curso

En la actualidad, el GES está trabajando en el estudio melanoma-apnea del sueño, cuyo objetivo es analizar la relación entre el número y la severidad de los trastornos respiratorios durante el sueño y la tasa de crecimiento del melanoma. Se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico (en 31 centros) en 450 pacientes con melanoma. El modelo es el melanoma, ya que es el mismo que se utilizó en animales y además es un cáncer visible y bien documentado y se conocen sus factores de agresividad. Todos los pacientes están siendo sometidos a un estudio de sueño y se les evalúan los parámetros directos de HI, además de las variables clásicas (índices de saturación, saturación continua, IAH y otros), así como parámetros de inflamación, factores de crecimiento, o neovascularización, locales y sistémicos, para explorar posibles mecanismos fisiopatológicos de la relación, si la hay. Se valora también la agresividad del melanoma con los criterios establecidos para intentar determinar una posible correlación. Los resultados se corregirán para las variables de confusión más importantes, como las comorbilidades, el tabaquismo, la obesidad, los factores de riesgo para el melanoma y para la apnea del sueño. Previamente se llevó a cabo un estudio piloto con 56 pacientes, de una media de edad de 56 años, con melanoma cutáneo de un máximo de 6 meses de evolución⁹¹. La prevalencia de los trastornos del sueño fue notablemente alta y los marcadores directos de hipoxemia intermitente (índices de saturación) mostraron anomalías que iban mucho más allá de lo que correspondería a la población general. Al dividir a los pacientes con melanoma según el índice de Breslow, que indica en milímetros la profundidad que el tumor alcanza en la piel y, por lo tanto, su grado de extensión local, se diferencian dos grupos de melanoma: de crecimiento lento y de crecimiento rápido. Los trastornos respiratorios durante el sueño (fundamentalmente hipoxemia) fueron cuatro veces mayores en los pacientes con melanomas de crecimiento rápido. Por último, quizá la conclusión más

importante de este estudio es que tanto los índices de desaturación intermitente como el propio IAH se relacionaron de forma independiente con algunos factores de agresividad del melanoma, como el propio índice de Breslow o la tasa de crecimiento del tumor.

4. Estrategia terapéutica del cáncer asociado al SAHS

Si el SAHS es un factor de riesgo para el cáncer, la terapia para el SAHS debería disminuir este riesgo. Aunque este concepto no ha sido comprobado formalmente, un estudio reciente ha mostrado que tras el tratamiento de pacientes con SAHS grave con CPAP durante 30 días estos presentaban una alteración de los múltiples genes asociados a los tumores⁹². Para ello se estudiaron la expresión de genes en los leucocitos de sangre periférica de 18 pacientes con SAHS severo antes y después del tratamiento con CPAP y se identificaron grupos de genes tradicionalmente involucrados en procesos neoplásicos que fueron regulados al alza en pacientes con SAHS antes del tratamiento. Esto implica que el tratamiento efectivo para el SAHS podría ser beneficioso en la prevención del cáncer.

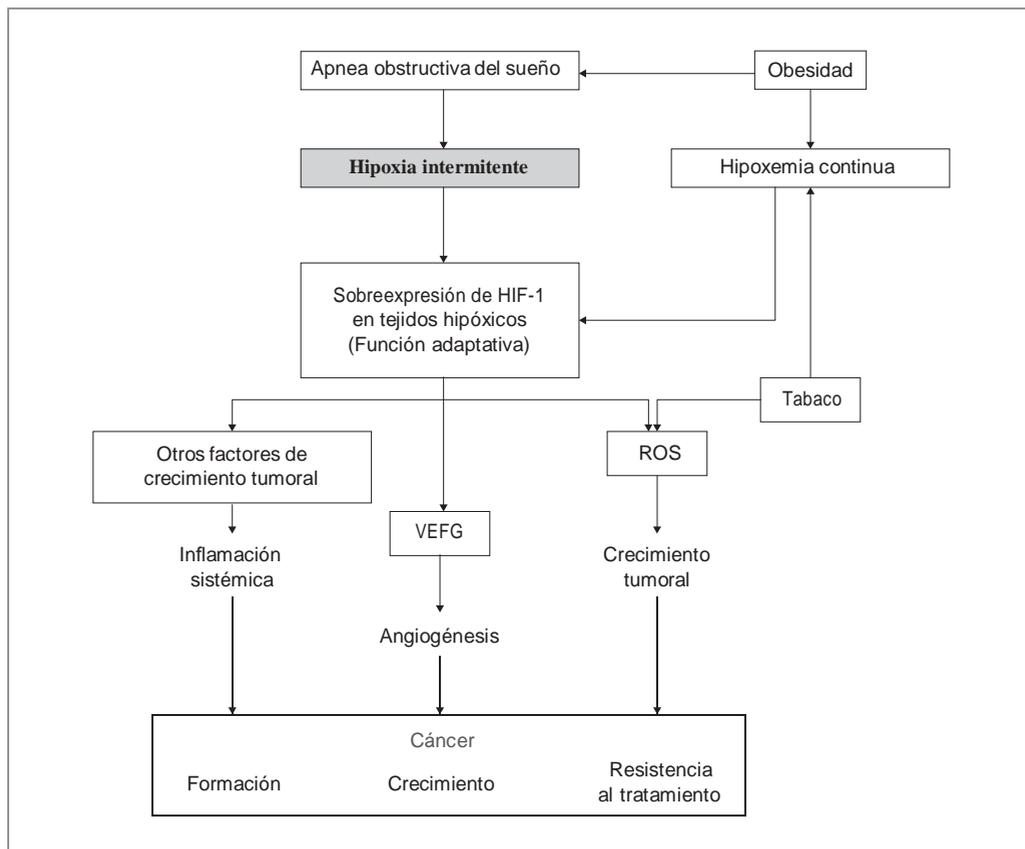
Además, como se ha descrito, se cree que el VEGF desempeña un importante papel en la modulación del cáncer asociado al SAHS. Así, la inhibición de los mecanismos de transmisión del VEGF podría mostrarse útil como terapia. Aunque no se ha estudiado en humanos, Lee, *et al.*⁹³ observaron una completa ablación de la diseminación y las metástasis de un tumor implantado en pez cebra expuesto a hipoxia cuando los mecanismos del VEGF eran inhibidos. De este modo, podrían existir vías para disminuir el impacto del SAHS en la modulación del cáncer.

5. Conclusiones

Existe evidencia científica de que el SAHS puede ser un importante factor de riesgo en el desarrollo y comportamiento agresivo del cáncer (metástasis y mortalidad). El mecanismo parece asociado a la hipoxia intermitente y posiblemente a la fragmentación del sueño. La activación de varios mecanismos asociados al cáncer podría desempeñar un papel importante en el crecimiento del tumor y las metástasis. Habrá que comprobar esta asociación mediante la realización de nuevos estudios prospectivos con un número de pacientes elevado y con corrección por factores de confusión, habrá que investigar con qué tipos de cáncer se da esa relación (tanto en cuanto a histología como en cuanto a localización), habrá que

investigar la relación con los estadios del cáncer y con la respuesta al tratamiento, habrá que determinar la influencia de posibles factores modificadores, especialmente la obesidad y, finalmente, habrá que investigar la posible utilidad de la CPAP⁹⁴.

Figura 1. Hipótesis fisiopatológica sobre la relación entre el SAHS y el cáncer y papel de algunas de las variables de confusión más relevantes



HIF-1: factor inducido por la hipoxia; ROS: especies reactivas de oxígeno; VEFG: factor de crecimiento vascular endotelial

Bibliografía

1. Abrams B. Cancer and sleep apnea –the hypoxia connection. *Med Hypotheses* 2007; 68: 232.
2. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz Morón I, *et al.*. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.
3. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, *et al.* Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149-157.
4. Martí S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, *et al.* Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511-1518.
5. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
6. Campos-Rodríguez F, Peña-Griñán N, Reyes-Núñez N, De la Cruz-Morón I, Pérez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, *et al.* Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 624-633.
7. Barceló A, Barbé F. Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 393-399.
8. Yamauchi M, Nakano H, Maekana J, Okamoto Y, Ohnishi T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674-1679.
9. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 392-399.
10. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou M, *et al.* Sleep apnea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged men and women. *Eur Respir J* 2014; 43: 145-155.

11. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamié R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: Current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32: 1082-1095.
12. Sethi G, Shanmigan MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Biosci Rep* 2012; 32: 1-15.
13. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis and disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 537-547.
14. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *The Oncologist* 2004; 9: 10-17.
15. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: Mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2012; 33: 207-214.
16. Palazón A, Aragonés J, Morales-Kastresana A, de Landezuri MO, Melero I. Molecular pathways: Hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1207-1213.
17. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J* 2008; 275: 2991-3002.
18. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010; 127: 1535-1546.
19. Martinive P, Defresne F, Bouzin C, Saliez J, Lair F, Grégoire V, et al. Preconditioning of the tumor vasculature and tumor cells by intermittent hypoxia: Implications for anticancer therapies. *Cancer Res* 2006; 66: 11736-11744.
20. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R, Magaland UJ. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A2302.
21. Cairns RA, Kalliomaki T, Hill RP. Acute (cyclic) hypoxia enhances spontaneous metastasis of KHT murine tumors. *Cancer Research* 2001; 61: 8903-8908.

22. Mills PJ, Natarajan L, von Kanel R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009; 13: 415-420.
23. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 1139-1150.
24. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
25. Brandon EL, Gu JW, Cantwell L, He Z, Wallace G, Hall JE. Obesity promotes melanoma tumor growth. Role of leptin. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8: 1871-1879.
26. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: Recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 71-76.
27. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
28. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 71-82.
29. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569-578.
30. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 253-256.
31. Hunsley MS, Palmiter RD. Altered sleep latency and arousal regulation in mice lacking norepinephrine. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 78: 765-773.
32. Chouchou F, Pichot V, Pepin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux D, et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J* 2013; 34: 2122-31, 2131a.

33. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 197-210.
34. Prabhakar NR, Kumar GK, Peng YJ. Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 113: 1304-1310.
35. Hakim F, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Sympathetic and catecholaminergic alterations in sleep apnea with particular emphasis on children. *Front Neurol* 2012; 3: 7.
36. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YP, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* 2011; 480: 104-108.
37. Daly CJ, McGrath JC. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 219-226.
38. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 1201-1206.
39. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2635-2644.
40. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor associated macrophages and tumor malignancy in a murine sleep apnea model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 593-601.
41. Almendros I, Khalyfa A, Gileles-Hillel A, Qiao Z, Farre R, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced adrenergic alterations modulate tumor proliferation in a mouse model of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 191; 2015: A2699.
42. Olbryt M, Habryka A, Student S, Jarzab M, Tyszkiewicz T, Lisowska KM. Global gene expression profiling in three tumor cell lines subjected to experimental cycling and chronic hypoxia. *PLoS One* 2014; 9: e105104.
43. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467-1484.

44. Almendros I, Montserrat JM, Ramírez J, Torres M, Durán-Cantolla J, Navajas D, et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39: 215-217.
45. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimenti L, Navajas D, et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med* 2012; 13: 1254-1260.
46. Kanasaki K, Koya D. Biology of obesity: Lessons from animal models of obesity. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 197636.
47. Van Kruijsdijk RC, van der WE, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2569-2578.
48. Bugalho MJ, Madureira D, Espadinha C, Font PA, Sobrinho LG. Serum vascular endothelial growth factor levels in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 167-169.
49. Zusterzeel PL, Span PN, Dijksterhuis MG, Thomas CM, Sweep FC, Massuger LF. Serum vascular endothelial growth factor: A prognostic factor in cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 283-290.
50. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and cancer: How friendly is the relationship for cancer patients? *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 351-369.
51. Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002; 25: 59-65.
52. Schulz R, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe night time hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 93.
53. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, et al. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome — Effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-1628.

54. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabañas ML, Campos- Rodríguez F, et al. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 186: 303-307.
55. Almendros I, Wang Y, Farre R, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia enhances melanoma cell proliferation only in co-culture with macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A6061.
56. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: Obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 2006; 124: 263-266.
57. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 71-78.
58. Zhang J, Guo X, Shi Y, Ma J, Wang G. Intermittent hypoxia with or without hypercapnia is associated with tumorigenesis by decreasing the expression of brain derived neurotrophic factor and miR-34a in rats. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127: 43-47.
59. Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, et al. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: A nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 2014; 15: 1016-1020.
60. Verkasalo PK, Lillberg K, Stevens RG, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, et al. Sleep duration and breast cancer: A prospective cohort study. *Cancer Res* 2005; 65: 9595-600.
61. Pinheiro SP, Schernhammer ES, Tworoger SS, Michels KB. A prospective study on habitual duration of sleep and incidence of breast cancer in a large cohort of women. *Cancer Res* 2006; 66: 5521-5525.
62. Maragno-Correa JM, Patti CL, Zanin KA, Wuo-Silva R, Ruiz FS, Zager A, et al. Sleep deprivation increases mortality in female mice bearing Ehrlich ascetic tumor. *Neuroimmunomodulation* 2013; 20: 134-140.
63. Zielinski MR, Davis JM, Fadel JR, Youngstedt SD. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise on inflammation and carcinogenesis in mice. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 672-679.

64. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews* 2013; 17: 273-284.
65. Parent ME, El-Zein M, Rousseau MC, Pintos J, Siemiatycki J. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 76: 751-759.
66. Conlon M, Lightfoot N, Kreiger N. Rotating shift work and risk of prostate cancer. *Epidemiology* 2007; 18: 182-183.
67. Hurley S, Goldberg D, Nelson D, Hertz A, Horn-Ross PL, Bernstein L, et al. Light at Night and Breast Cancer Risk Among California Teachers. *Epidemiology* 2014; 25: 697-706.
68. Blask DE, Dauchy RT, Dauchy EM, Mao L, Hill SM, Greene MW. Light exposure at night disrupts host/cancer circadian regulatory dynamics: impact on the Warburg effect, lipid signaling and tumor growth prevention. *PLoS One* 2014; 9(8): e102776.
69. Dauchy RT, Xiang S, Mao L, Brimer S, Wren MA, Yuan L, et al. Circadian and melatonin disruption by exposure to light at night drives intrinsic resistance to tamoxifen therapy in breast cancer. *Cancer Res* 2014; 74: 4099-4110.
70. Jia Y, Lu Y, Wu K, Lin Q, Shen W, Zhu M, et al. Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 197-206.
71. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, Lindbohm ML, Ojarjarvi A, Orsini N, et al. Night-shift work and breast cancer – a systematic review and metaanalysis. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39: 431-447.
72. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2724-2732.
73. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008; 99: 1502-1505.

74. McElroy JA, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Egan KM. Duration of sleep and breast cancer risk in a large population-based case control study. *J Sleep Res* 2006; 15: 241-249.
75. Sorensen M, Ketznel M, Overvad K, Tjonneland A, Raaschou-Nielsen O. Exposure to road traffic and railway noise and postmenopausal breast cancer: A cohort study. *Int J Cancer* 2014; 134: 2691-2698.
76. Nair D, Zhang SXL, Ramesh R, Hakim F, Kaushal N, Wang Y, et al. Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184: 1305-1312.
77. Ramesh V, Nair D, Zhang SXL, Hakim F, Kaushal N, Kayali F, et al. Disrupted sleep without sleep curtailment induces sleepiness and cognitive dysfunction via TNF- α pathway. *J. Neuroinflamm* 2012; 9: 91.
78. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, Zheng J, Yolcu ES, Carrera A, et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014; 74: 132.
79. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Li RC, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep* 2014; 37: 1817-1824.
80. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Wang Y, Almendros I, et al. Effect of resveratrol on visceral white adipose tissue inflammation and insulin sensitivity in a mouse model of sleep apnea. *Int J Obes* 2015; 39: 418-423.
81. Khalyfa A, Wang Y, Zhang SX, Qiao Z, Abdelkarim A, Gozal D. Sleep fragmentation in mice induces nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2-dependent mobilization, proliferation, and differentiation of adipocyte progenitors in visceral white adipose tissue. *Sleep* 2014; 37: 999-1009.
82. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, et al. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: A prospective cohort study. *Sleep* 2013; 36: 1429-1435.

83. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, et al. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep* 2013; 36: 681-688.
84. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 190-194.
85. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 355-362.
86. Chen J-C, Hwang J-H. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: A nationwide cohort study. *Sleep Med* 2014; 15: 749-754.
87. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 99-105.
88. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Durán-Cantolla J, de la Peña M, Masdeu MJ, González M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med* 2014; 15: 742-748.
89. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014; 186: 985-992.
90. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 355-362.
91. Martínez-García MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, et al. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J* 2014; 43: 1661-1668.
92. Gharib SA, Seiger AN, Hayes AL, Mehra R, Patel SR. Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer-associated transcriptional signatures in circulating leukocytes. *Sleep* 37: 709-714, 714A-714T.

93. Lee SL, Rouhi P, Dahl Jensen L, Zhang D, Ji H, Hauptmann G, Ingham P, Cao Y. Hypoxia-induced pathological angiogenesis mediates tumor cell dissemination, invasion, and metastasis in a zebrafish tumor model. *Proc Natl Acad Sci US A* 2009; 106: 19485-19490.
94. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Farré R. Sleep apnoea and cancer: Current insights and future perspectives. *Eur Respir J* 2012; 40: 1315-1317.

Interacciones entre el síndrome de apnea del sueño, el síndrome metabólico y la obesidad

Autores

Amparo Lluch Bisbal

Rafael Navarro Iváñez

Estrella Fernández Fabrellas

Resumen

El SAHS es un trastorno caracterizado por el colapso recurrente de la vía aérea superior durante el sueño. Numerosas pruebas sugieren que el SAHS está relacionado con la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la diabetes mellitus de tipo 2, la dislipemia y el hígado graso no alcohólico, independientemente del factor de confusión que supone la obesidad.

Los datos disponibles apoyan la idea de que las consecuencias fisiopatológicas de la hipoxia intermitente (HI) y los repetidos *arousals* influyen en la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Además, la hipoxia intermitente puede conducir a esteatosis hepática y esteatohepatitis. El aumento de actividad simpática, las alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica son mecanismos potenciales que vinculan las consecuencias fisiopatológicas del SAHS con la disfunción metabólica.

La obesidad es un problema sanitario creciente en los países desarrollados y predice un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Es también un factor importante y determinante en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño; por tanto, hay que plantear un tratamiento más global a los pacientes, implicándolos en programas de educación dietética, ejercicio y

modificaciones de conducta alimentaria, y, en los casos de obesidades mórbidas, debetenerse en cuenta la posibilidad de recurrir a la cirugía bariátrica, pero con adecuado control del síndrome de apnea-hipopnea durante dicho proceso.

1. Conceptos

1.1. Diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina

Las definiciones de diabetes mellitus y de los estados prediabéticos que da la American Diabetes Association consensus statement se muestran en la tabla I.

Ambos estados prediabéticos son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes de tipo 2 y se relacionan de forma independiente con el aumento de riesgo cardiovascular¹.

1.2. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) corresponde a un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluyen la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la dislipemia y la obesidad abdominal.

La definición más aceptada del SM es la propuesta por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III), actualizada por la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute en 2005^{2,3}. Esta definición se muestra en la tabla II.

1.3. Dislipemia

Los lípidos circulan en el torrente sanguíneo en forma de lipoproteínas, de las que hay cinco tipos: quilomicrones, *very-low-density lipoproteins* (VLDL), *intermediate-density lipoproteins* (IDL), *low-density lipoproteins* (LDL) y *high-density lipoproteins* (HDL). Los quilomicrones son responsables de transportar los lípidos ingeridos con la dieta desde el intestino hasta el hígado. Las partículas VLDL se producen en el hígado, son ricas en triglicéridos (TG)

y contienen del 10 al 15% del colesterol sérico total. Las VLDL son precursoras del colesterol LDL, que constituye del 60 al 70% del colesterol sérico total. El colesterol LDL es la principal lipoproteína aterogénica relacionada con el aumento del riesgo cardiovascular. Los triglicéridos también son aterogénicos independientemente de las LDL, en especial cuando superan los 200 mg/dl. Por el contrario, el colesterol HDL protege de la enfermedad cardiovascular.

La dislipemia aterogénica se define como un nivel de colesterol LDL mayor de 100 mg/dl o un nivel de TG mayor de 150 mg/dl o un nivel de colesterol HDL menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dl en mujeres².

1.4. Hígado graso no alcohólico

El hígado graso es común entre la población general, con una prevalencia estimada entre el 17 y el 33%. El principal factor de riesgo es la obesidad^{2,4}. Incluye la esteatosis hepática, la esteatohepatitis no alcohólica y la cirrosis hepática. Los pacientes con hígado graso tienen mayor riesgo de desarrollar cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular⁵.

La esteatohepatitis se ha relacionado con la diabetes de tipo 2 y la intolerancia a la glucosa, con o sin obesidad asociada.

2. SAHS y alteración del metabolismo de la glucosa

La información disponible sugiere que el SAHS puede alterar el metabolismo de la glucosa, progresando desde un aumento de la resistencia a la insulina hasta la intolerancia a la glucosa, peor control glucémico y, finalmente, diabetes de tipo 2 (DM2).

Los múltiples estudios que vinculan el SAHS con alteraciones del metabolismo glucídico se pueden clasificar en varios grupos: el primer grupo de estudios examinó la relación existente entre los síntomas del SAHS y la homeostasis de la glucosa; el segundo grupo correlaciona la gravedad del SAHS con la anomalías en el metabolismo de la glucosa; el tercer grupo lo forman estudios de prevalencia del SAHS y la diabetes; por último, el cuarto grupo lo constituyen estudios de intervención que investigan el impacto de la CPAP en el metabolismo glucídico.

Los estudios sobre síntomas de SAHS han demostrado que síntomas como el ronquido se asocian a una mayor incidencia de la DM2 a los diez años en hombres⁶ y mujeres⁷, independientemente de la presencia de factores de confusión como la edad, el índice de masa corporal, el tabaquismo, la actividad física, la historia familiar de diabetes y la duración del sueño. La principal limitación de estos estudios es la falta de datos polisomnográficos.

El segundo grupo de estudios correlacionó la gravedad del SAHS con las anomalías en la homeostasis de la glucosa. En estos estudios, el IAH y el grado de hipoxemia durante el sueño se han asociado de forma consistente con el grado de resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y la DM2, independientemente de los factores de confusión^{8,9,10}.

En cuanto a la resistencia a la insulina en concreto, diversos estudios han analizado su relación con el SAHS mediante el índice HOMA (*homeostatic model assesment*), fórmula desarrollada para cuantificar la resistencia a la insulina de manera sencilla, mediante el producto de la insulinemia en ayunas y la glucemia en ayunas¹¹. En sujetos no diabéticos, los pacientes con SAHS tienen un índice HOMA superior, es decir, muestran mayor resistencia a la insulina que los sujetos sin SAHS. Además, la obesidad, el IAH y la saturación de oxihemoglobina (SaO₂) mínima fueron determinantes independientes de la resistencia a la insulina¹²⁻¹⁴.

Un paso intermedio en la historia natural de la relación SAHS-diabetes es la disminución de la tolerancia a la glucosa¹⁵. De hecho, los resultados del *Sleep Heart Health Study* muestran que las apneas e hipopneas, incluso con leve desaturación, se asocian con hiperglucemia en ayunas^{16,17}.

También existen pruebas que relacionan directamente el SAHS con un peor control metabólico de la glucosa. En pacientes sin diabetes conocida se observó una relación dosis-respuesta entre el IAH y el porcentaje de mal control glucémico, definido por una hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor del 6%. Asimismo, la hipoxemia durante el sueño también se relacionó con una HbA1c mayor del 6%^{13,15,18}.

En cuanto a la prueba epidemiológica, diversos estudios sugieren que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes de tipo 2 y proporcionan cifras de prevalencia de diabetes del 15 al 30% en pacientes con SAHS^{15,19,20}.

A la inversa, los estudios que han evaluado la prevalencia del SAHS en pacientes con diabetes preexistente han hallado un aumento de las tasas de SAHS. Estos hallazgos podrían ser

secundarios al factor común obesidad, pero también plantean la posibilidad de que la DM2 pueda contribuir al SAHS¹⁹.

El último grupo de trabajos lo forman estudios de intervención que investigan cambios en la homeostasis de la glucosa tras la instauración de la terapia con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP). Hay pocas pruebas, y con resultados no concluyentes, sobre el efecto beneficioso de la CPAP sobre el metabolismo de la glucosa, probablemente debido a tamaños muestrales pequeños, la duración del tratamiento, la ausencia de datos sobre cumplimiento de la CPAP, etc. Brooks encontró mejoría significativa en la sensibilidad a la insulina en pacientes obesos con SAHS en tratamiento con CPAP durante cuatro meses²¹. Harsch halló similares resultados a los dos días de iniciar CPAP en sujetos no obesos y a los tres meses tanto en obesos como en normopeso²². En otro estudio se documentó el efecto beneficioso de la CPAP en cuanto a mejoría significativa del control glucémico, pero solamente en pacientes con cumplimiento terapéutica mayor de cuatro horas por noche²³.

El reciente metanálisis de Feng *et al.*, que examina el efecto de la CPAP sobre marcadores de diabetes, indica que la terapia con CPAP no mejora el índice de masa corporal o el control glucémico (medido por HbA1c), pero sí la sensibilidad a la insulina²⁴.

Como se ha mencionado, una limitación frecuente e importante de estos estudios es la ausencia de datos de cumplimiento o bien la escasez de horas de uso de CPAP. Un estudio reciente ha comparado un grupo de pacientes con ocho horas de uso de CPAP frente con un grupo tratado con placebo, y ha mostrado una reducción de niveles de glucosa y un aumento de la sensibilidad a la insulina en los tratados en comparación con el grupo placebo²⁵. Este estudio subraya la importancia de la adherencia a la CPAP al valorar el impacto sobre estos parámetros.

En definitiva, los datos indican que la terapia con CPAP a largo plazo puede producir mejoría significativa en el metabolismo y control de la glucosa incluso en estados prediabéticos, siendo necesaria una adecuada adherencia al tratamiento para conseguir estos resultados.

3. Mecanismos fisiopatológicos de alteración del metabolismo de la glucosa en el SAHS

De forma esquemática, la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño (figura 1) provocan una serie de trastornos intermedios, como la activación del sistema nervioso simpático, el estrés oxidativo, la inflamación sistémica, las alteraciones en las hormonas reguladoras del apetito y la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa y, finalmente, la diabetes¹⁵ (figura 2).

3.1. Fragmentación del sueño

Los datos disponibles, ciertamente, señalan a la fragmentación del sueño como un importante mediador de la disfunción metabólica.

Estudios en voluntarios sanos han demostrado que tanto la supresión del sueño de ondas lentas como la interrupción del sueño con preservación del tiempo total de sueño disminuyen la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa^{26,27}. El *Sleep Heart Health Study* confirmó que una duración del sueño de menos de seis horas tiene que ver con una mayor prevalencia de diabetes o intolerancia a la glucosa²⁰. Este efecto de la restricción del sueño sobre el riesgo de desarrollar diabetes parece ser dependiente del sexo, siendo un factor de riesgo fundamentalmente en hombres¹⁵.

Otros autores han descrito el efecto negativo de la mala calidad del sueño sobre el control glucémico en pacientes diabéticos^{28,29}. Existen también pruebas de que una mala calidad del sueño, así como la pérdida de sueño REM contribuyen al desarrollo de la diabetes¹⁵.

Por último, también la somnolencia diurna se ha relacionado con la reducción de la sensibilidad a la insulina³⁰.

El mecanismo que liga la fragmentación del sueño con la resistencia a la insulina podría tener lugar a través del aumento observado en los macrófagos en la grasa visceral y que conlleva un aumento en la actividad Nox2 (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa), marcadores ambos de estrés oxidativo¹⁹.

3.2. Hipoxia intermitente

La hipoxia intermitente (HI) en voluntarios sanos se asocia a una disminución de la sensibilidad a la insulina y de la eficacia de la glucosa³¹. De hecho, constituye uno de los principales determinantes de la HbA1c en pacientes con SAHS, siendo la relación entre SAHS y HbA1c en pacientes diabéticos más dependiente de la saturación de oxihemoglobina mínima que del IAH³².

Los efectos de la hipoxia intermitente son inducidos a nivel de la regulación transcripcional con el aumento del factor transcripcional inducido por hipoxia-1 (HIF-1 α), factor clave en la homeostasis del oxígeno que causa la activación directa en diversos órganos y tejidos de más de 50 moléculas y regula las respuestas fisiológicas a la hipoxia, como la eritropoyesis, la angiogénesis y el metabolismo glucídico y lipídico³³. En humanos, HIF-1 aumenta la endotelina-1 circulante, que disminuye la secreción de insulina en respuesta a la glucosa³⁴.

Finalmente, el HIF-1 está también implicado en la inflamación sistémica al ser responsable de la activación de la ruta del factor transcripcional proinflamatorio *nuclear factor* κ B (NF- κ B)³³.

3.3. Estrés oxidativo

El SAHS se considera un trastorno por estrés oxidativo. Las apneas producen descensos del nivel de oxígeno seguidos de reoxigenación cuando se reinicia la respiración. Los episodios repetitivos de hipoxia-reoxigenación contribuyen a la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y nitrógeno¹⁹. Recientemente se ha confirmado que incluso la HI de moderada intensidad causa estrés oxidativo³⁵. Diversos estudios, tanto sobre las células como en modelos animales y en humanos, han demostrado que el estrés oxidativo se asocia a disfunción y apoptosis de células β pancreáticas¹⁹ y disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁵. El incremento del estrés oxidativo evidenciado en pacientes con SAHS podría contribuir a desarrollar la resistencia a la insulina^{36,37}.

3.4. Inflamación sistémica

Como se ha mencionado, la HI también aumenta la actividad del factor transcripcional proinflamatorio NF- κ B, al parecer mediante la producción de ERO, así como inducido por

HIF-1, quedando así imbricadas ambas vías patogénicas, el estrés oxidativo y la inflamación. NF- κ B induce la expresión de múltiples citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL)-1 β , IL-6^{38,39,40}. Los factores TNF- α e IL-6 están elevados en pacientes con SAHS independientemente del peso, y ambos empeoran la sensibilidad a la insulina^{38,41}. Una revisión reciente confirma la elevación de factores inflamatorios como IL-6, IL-8 y TNF- α en pacientes con SAHS y su capacidad para modificar el riesgo de trastornos metabólicos asociados a la obesidad, en especial la resistencia a la insulina⁴².

3.5. Activación del sistema nervioso simpático

Otro posible mecanismo para explicar la disfunción metabólica con la hipoxia intermitente lo constituye la activación del sistema nervioso simpático. Durante la apnea predomina la actividad parasimpática, produciéndose un aumento del tono simpático al finalizar el evento apneico, resultante de la activación de los quimiorreceptores periféricos por la hipoxia y del *arousal*. La elevación del tono simpático no sólo es evidente durante el sueño, sino que persiste durante el día en pacientes con SAHS¹⁹. La activación simpática y la liberación de catecolaminas promueven la apoptosis de células β pancreáticas, reducen la secreción de insulina y el consumo neto de glucosa, tienen efectos glucolíticos y lipolíticos, liberando ácidos grasos que, junto con las catecolaminas, reducen la sensibilidad a la insulina¹⁵.

Se ha demostrado reducción de esta actividad simpática con la terapia con CPAP⁴³.

3.6. Activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

La HI y la activación del sistema nervioso simpático podrían incrementar la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, aumentando el cortisol, que promueve el desarrollo de la resistencia a la insulina y favorece la hiperglucemia⁴⁴. Se ha descrito que el SAHS altera el ritmo circadiano del cortisol durante el sueño⁴⁵ y que los pacientes con SAHS tienen una concentración de cortisol superior a la de controles pareados por peso, que se reduce con el tratamiento con CPAP^{46,15}.

3.7. Adipocinas y hormonas reguladoras del metabolismo energético

En los últimos años se han dado muchos avances en el conocimiento de las funciones fisiológicas del tejido adiposo; no solamente sirve como almacén de energía, sino que, además, se comporta como un auténtico órgano endocrino con diversas funciones metabólicas. Es especialmente importante por el papel que representa en la resistencia a la insulina a través de la liberación de ácidos grasos (AG) durante la lipólisis¹⁹.

Leptina

La leptina es una hormona derivada del adipocito que regula el peso corporal a través del control del apetito y el gasto energético; suprime el apetito y aumenta la tasa metabólica. A nivel periférico parece estar involucrada en la homeostasis de la glucosa. Además, se comporta como una citoquina implicada en el proceso inflamatorio^{47,15}. Varios estudios han demostrado un aumento de los niveles de leptina en el SAHS^{47,48,49,50}. La hiperleptinemia se correlaciona con el grado de hipoxemia y se relaciona con la resistencia a la insulina en el SAHS¹⁵. La terapia con CPAP ha sido capaz de reducir los niveles de leptina^{47,48}.

Adiponectina

La adiponectina es una citoquina derivada del adipocito que tiene una función reguladora del metabolismo glucídico y lipídico: regula la sensibilidad a la insulina del adipocito y posee también propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas. Se han descrito niveles bajos de adiponectina en casos de obesidad y síndrome metabólico⁴⁷. El SAHS se ha asociado de forma independiente a niveles reducidos de adiponectina^{47,51}, sin correlación, no obstante, con el grado de SAHS (IAH y CT90)^{47,50}.

Resistina

La hipoxia del tejido adiposo conduce también a la expresión y la liberación de varias adipocinas proinflamatorias (citoquinas, quimioquinas, haptoglobina, inhibidor del activador del plasminógeno 1), que tienen también su papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La resistina es una de estas adipocinas de perfil inflamatorio que parece estar implicada también en el desarrollo de la resistencia insulínica, la obesidad y el síndrome metabólico^{15,19,47}.

Harsch, *et al.* no hallaron ninguna influencia significativa del tratamiento con CPAP sobre los niveles de resistina⁵². Sin embargo, Yamamoto sí encontró un aumento de los niveles de resistina en pacientes con SAHS, que se relacionaban con la saturación media durante el sueño y se reducen con CPAP⁵³.

Ghrelina

La ghrelina es una hormona con acciones opuestas a la leptina. Esta hormona regula el apetito y la acumulación de grasa y disminuye la actividad simpática. Otro estudio de Harsch, *et al.* mostró niveles significativamente más altos de ghrelina en pacientes con SAHS frente a controles, y que no se explicaban por la obesidad, ya que se reducían con CPAP⁵⁴. Otros autores refirieron la correlación entre los niveles de ghrelina y el IAH en niños⁵⁵.

La elevación de ghrelina viene a apoyar la presencia de un mayor apetito e ingesta calórica en pacientes con SAHS¹⁹.

En definitiva, todos estos procesos participan en el desarrollo de la resistencia a la insulina a través de la inhibición del almacenamiento de lípidos, la secreción de adipocinas, la lipólisis y la elevación de AG libres circulantes¹⁹.

3.8. Posible relación inversa entre diabetes y SAHS

Como se ha mencionado antes, existe una mayor prevalencia del SAHS entre diabéticos de tipo 2 que en no diabéticos, lo cual plantea la cuestión de una posible relación causal inversa. Algunos estudios han descrito la asociación que hay entre la resistencia a la insulina y la alteración en la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercapnia, que se revierte con insulina.

Otros estudios han mostrado que los pacientes diabéticos con neuropatía autonómica tienen una mayor prevalencia de SAHS, mayor gravedad del SAHS, mayor duración de los eventos respiratorios, desaturaciones más profundas y más eventos centrales cuando se les compara con sujetos diabéticos sin neuropatía. La hiperglucemia podría empeorar el trastorno respiratorio del sueño al empeorar la neuropatía. Así pues, varios mecanismos podrían contribuir al SAHS en pacientes diabéticos, sugiriendo una relación bidireccional entre ambas patologías^{15,19}.

En conclusión, las pruebas que existen en la actualidad permiten establecer una conexión entre la hipoxia intermitente y la fragmentación del sueño ocasionados por el SAHS y el desarrollo de la resistencia a la insulina, a través de varias vías patogénicas.

4. SAHS y dislipemia

Aunque no se ha demostrado una clara relación causal entre el SAHS y la dislipemia, sí existen cada vez más pruebas de que la hipoxia intermitente está independientemente asociada a la dislipemia: la HI induciría la lipólisis y la consiguiente liberación de ácidos grasos libres, la biosíntesis lipídica en el hígado a través de HIF-1 y la generación SREBP-1 (*sterol regulatory element-binding protein-1*) y SCD-1 (*sterol-coenzyme A desaturase-1*)¹⁹, y a través de la peroxidación lipídica por especies reactivas de oxígeno, y la activación simpática. Las citoquinas, especialmente IL-1, que está aumentada en el SAHS, pueden alterar el metabolismo de las LDL en el endotelio⁵⁶.

Barceló, *et al.* han demostrado que los ácidos grasos libres están aumentados en pacientes con SAHS independientemente de su índice de masa corporal y la coexistencia de síndrome metabólico⁵⁷.

Un reciente metanálisis diseñado específicamente para detectar el efecto del SAHS sobre los lípidos, y que ha analizado 64 estudios con más de 18.000 pacientes, ha demostrado que los pacientes con SAHS tienen niveles elevados de: colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos. Además, los niveles de HDL y TG están correlacionados con el IAH⁵⁶.

Existe también algún dato que sugiere que la CPAP es capaz de mejorar la dislipemia a base de un aumento en HDL⁵⁸.

Por lo tanto, hay pruebas de que existe un mayor grado de dislipemia en pacientes con SAHS, que podría correlacionarse con la mayor o menor gravedad de este. Se necesitan más estudios para explorar esta relación y si la dislipemia puede modificarse mediante la terapia con CPAP.

5. Hígado graso no alcohólico y SAHS

El hígado graso no alcohólico incluye un espectro de patología hepática que va desde la simple esteatosis hepática a la esteatohepatitis no alcohólica y la progresión a cirrosis he-

pática y fallo hepático. La incidencia de hígado graso no alcohólico está aumentando con rapidez en los países occidentales debido a la epidemia de obesidad y diabetes de tipo 2 que se da en estas regiones, estimándose una prevalencia del 17 al 33% en la población general. La prevalencia es muy alta en pacientes diabéticos, alcanzándose unas tasas del 34 al 74%. Aproximadamente el 90% de los pacientes con hígado graso no alcohólico tiene más de un componente de síndrome metabólico y alrededor de un tercio reúne todos los criterios de este, de forma que hoy en día está ampliamente aceptado que el hígado graso no alcohólico es un componente más del síndrome metabólico o su manifestación hepática. Y aún más, el hígado graso no alcohólico ha sido reconocido, a su vez, como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica⁵⁹. Se trata de la enfermedad hepática más habitual en el mundo, y se considera que será la causa más frecuente de trasplante hepático hacia el año 2020⁶⁰.

La fisiopatología del hígado graso se basa en la acumulación intrahepática de grasa en forma de triglicéridos, en lo cual la resistencia a la insulina tiene un importante papel al facilitar el transporte de ácidos grasos libres al hígado⁵⁹. La hipoxia intermitente a través de los factores inducidos por hipoxia (HIF) es capaz de activar la lipogénesis en los hepatocitos, la captación y síntesis de ácidos grasos, la acumulación de triglicéridos y la β -oxidación y de desencadenar en las células de Kupffer una sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias que promueven la esteatosis, la necroinflamación y la fibrogénesis. Estas observaciones ligan a los HIF no sólo con el desarrollo de hígado graso, sino también con la patogénesis del carcinoma hepatocelular⁶⁰.

En el metanálisis de Musso⁶¹ se demostró que el SAHS se asocia con esteatosis, esteatohepatitis y fibrosis en cualquier grado. Diversos trabajos han podido demostrar una fuerte asociación entre la duración y la gravedad de la hipoxemia nocturna con la severidad de los cambios histológicos en el hígado y los niveles de AST y ALT^{60,62}.

Por el momento disponemos de pocos datos en cuanto al efecto de la CPAP sobre la morfología y el funcionalismo hepático. Un estudio muy reciente indica que el tratamiento con CPAP entre seis y doce semanas no tiene impacto alguno sobre los marcadores de daño hepático⁶³. Sin embargo, un trabajo previo sí mostró mejoría en el grado de atenuación del hígado en el TAC como marcador de esteatosis hepática con el uso prolongado de CPAP entre dos y tres años⁶⁴.

6. SAHS y síndrome metabólico

El síndrome metabólico, también llamado síndrome X, es una agrupación de factores de riesgo que incluye la obesidad abdominal, la hipertensión arterial y la dislipemia y está relacionado con la resistencia a la insulina. Es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular bien establecido⁶⁵.

El síndrome metabólico es un hallazgo común entre pacientes con SAHS, con prevalencias muy variables entre estudios y entre países, que van del 23 al 30%⁶⁶. La agrupación de SAHS con otros componentes del síndrome metabólico la propusieron inicialmente Wilcox, *et al.* que, apuntando la posibilidad de que la asociación del SAHS con el síndrome metabólico o síndrome X tuviera un efecto aditivo o sinérgico sobre el riesgo cardiovascular, acuñaron el término «síndrome Z» para denominar el síndrome que incluye obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina y SAHS⁶⁷.

Diversos estudios han explorado las interacciones entre el SAHS y el síndrome metabólico. Algunos han encontrado una probabilidad casi seis veces mayor de síndrome metabólico en pacientes con SAHS frente a controles, tras ajustar por edad, índice de masa corporal y tabaquismo⁴⁷.

Vgontzas sugirió una relación bidireccional entre apnea del sueño, somnolencia, inflamación y resistencia a la insulina, de manera que el SAHS puede contribuir al síndrome metabólico⁶⁸.

Cizza, *et al.* han descrito recientemente que la circunferencia del cuello está asociada con el SAHS y el síndrome metabólico en varones obesos y mujeres obesas premenopáusicas y proponen añadir y validar la circunferencia del cuello a la definición de síndrome metabólico.

En pacientes con SAHS y síndrome metabólico, la circunferencia de la cintura, que es el marcador más importante de obesidad visceral, es la única variable asociada al IAH⁶⁶.

Hasta la fecha no hay suficientes pruebas que permitan establecer conclusiones sobre el efecto de la terapia con CPAP sobre el síndrome metabólico. Un estudio realizado con APAP (*auto-adjusting positive airway pressure*) describe una reducción significativa de la prevalencia del síndrome metabólico, relacionada con el cumplimiento terapéutico y, en pacientes con SAHS, menos grave⁶⁶. Los resultados de otros trabajos realizados con CPAP han sido

contradictorios⁶⁶. Sharma llevó a cabo un estudio clínico doble ciego controlado con placebo con 86 pacientes aleatorizados a tres meses de tratamiento con CPAP y después tres meses con *sham*-CPAP y viceversa. Encontró que, en pacientes con SAHS moderado-grave, 3 meses de tratamiento con CPAP reducen la tensión arterial y revierten parcialmente las alteraciones metabólicas⁷⁰.

En conclusión, la búsqueda de SAHS en pacientes con síndrome metabólico o algunos de sus componentes es muy recomendable, dada la frecuente concurrencia de ambos y su contribución sinérgica al riesgo cardiovascular⁶⁶.

7. SAHS y obesidad

La obesidad es un problema sanitario creciente en los países desarrollados y predice un aumento de la morbilidad y la mortalidad.

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del SAHS al estrechar la vía aérea superior por alterar la función y la geometría de la faringe. También puede alterar el control y el trabajo de los músculos respiratorios, pudiendo llegar al síndrome de obesidad hipoventilación, en el que se asocia la obesidad con la hipercapnia crónica (sin otras causas conocidas de hipercapnia) y algún componente del SAHS.

El tratamiento inicial para la obesidad consiste en una dieta para disminuir la ingesta de calorías y en un aumento del ejercicio físico para lograr un balance calórico negativo, pero son fundamentales las técnicas de modificación de la conducta para evitar las recaídas y poder mantener de forma estable el objetivo alcanzado. Recientemente se indica con más frecuencia la cirugía bariátrica para la obesidad mórbida cuando han fallado las medidas convencionales.

7.1. Epidemiología

La OMS advierte en repetidas ocasiones de la “nueva epidemia de la obesidad”, señalando que la población obesa se ha duplicado desde 1980, el 39% de los adultos de todo el mundo tiene sobrepeso y el 13% es obeso y predice un importante aumento de este problema en Europa⁷¹.

Se ha demostrado, en un estudio de 1,46 millones de adultos de raza blanca, la relación de sobrepeso y obesidad con un aumento de la mortalidad por todas las causas⁷².

En Estados Unidos se estima que hasta un 75% de la población tiene sobrepeso y un 41% obesidad⁷³.

7.2. Relación de la obesidad con el SAHS

Hay una serie de estudios que han demostrado claramente la relación entre obesidad y apnea del sueño; hay que destacar, en especial, los resultados del *Sleep Heart Health Study*⁷⁴ y la *Wisconsin Sleep Cohort*⁷⁵. De estos estudios podemos mencionar los datos siguientes:

Entre el 50 y el 80% de los pacientes obesos tiene SAHS y entre el 60 y el 90% de los pacientes con SAHS tiene sobrepeso.

El aumento en una desviación estándar del BMI cuadruplica el riesgo de tener un índice de apnea-hipopnea mayor de 5.

En el seguimiento durante el tiempo, el aumento o la disminución del 1% del BMI se asocia con una variación del 3% del IAH⁷⁶.

El aumento del 10% del peso en pacientes con SAHS ligero produce un aumento del riesgo de presentar SAHS moderado o grave de unas seis veces.

7.3. Fisiopatología

Varios estudios han demostrado una menor vía aérea en la faringe en los pacientes con SAHS mediante estudios con tomografía axial computerizada, resonancia nuclear magnética⁷⁷, reflexión acústica y cefalometría y que esta disminución de la luz de la vía aérea empeora con el aumento de grasa corporal y hace a la vía aérea más colapsable⁷⁸. La mayor disminución de la luz de la vía aérea se relaciona con el aumento de los depósitos grasos que se producen en los espacios parafaríngeos y en la lengua, úvula y paladar blando.

También disminuye la luz de la vía aérea por el efecto de la obesidad abdominal⁷⁹, que reduce la capacidad residual funcional elevando los diafragmas y disminuyendo la tracción y estabilización que ejerce la tráquea como anclaje inferior de la faringe⁸⁰.

La obturación de la vía aérea superior se relaciona también con la forma de la luz de dicha vía, que en los pacientes con SAHS es de forma ovalada, lo que disminuye la capacidad de los músculos para dilatar la faringe⁸⁰.

En pacientes obesos, por tanto, hay una predisposición al cierre de la vía aérea superior por la disminución de la luz (depósitos grasos, ascenso de la tráquea) y el cambio de forma a oval⁸¹, sin haberse detectado alteraciones esqueléticas significativas.

Además, la luz faríngea se mantiene gracias a unos músculos faríngeos que muestran una activación en fase con el inicio de la inspiración (geniogloso) y otros que presentan una actividad mantenida (tensor palatini) y también a un reflejo que aumenta la actividad de dichos músculos en relación con la presión negativa faríngea. Este reflejo se reduce mucho durante el sueño, y varios estudios^{82,83} han demostrado una disminución de la fuerza y la alteración estructural de esos músculos (por infiltración grasa), lo que resulta en un claro aumento de la obturación de la vía aérea que remite notablemente si se pierde peso⁸⁴.

Por todo ello la obesidad puede favorecer una mayor obturación de la vía aérea superior y el desarrollo del SAHS.

Pero el SAHS también puede predisponer a la obesidad⁷⁹, ya que la excesiva somnolencia diurna puede provocar una disminución de la actividad física y, si se mantienen los mismos hábitos alimenticios, contribuir al desarrollo de la obesidad⁸⁵. También pueden coadyuvar al desarrollo de la obesidad todas las alteraciones que se han comentado anteriormente en este capítulo, es decir, la fragmentación del sueño, la deprivación crónica del sueño y la hipoxia intermitente pueden favorecer la aparición de resistencia a la insulina, aumentar la actividad simpática, alterar la regulación de la leptina y la ghrelina, etc.

8. SAHS y cirugía bariátrica

Un problema creciente en las unidades de sueño es la asistencia a los pacientes candidatos a cirugía bariátrica⁸⁶. Esta se indica actualmente a los pacientes que no han logrado reducir peso tras un adecuado programa de dieta y ejercicio y tienen un BMI de 40 kg/m² o mayor o un BMI de 35 kg/m² o mayor junto a una comorbilidad significativa (diabetes, hipertensión, dislipemia cardiopatía isquémica, etc.).

Ya que la prevalencia descrita del SAHS en esta población puede alcanzar el 90% de los pacientes, se recomienda estudiar a dichos pacientes para detectar SAHS con relación a la mayor dificultad para intubación y la mayor sensibilidad a las drogas usadas en la anestesia y el posoperatorio, a la reducción de la capacidad residual funcional por la obesidad y el posoperatorio abdominal, al poder inducir apneas y desaturaciones graves durante el posoperatorio y a favorecer la aparición de complicaciones como arritmias, cardiopatía isquémica, paradas respiratorias y necesidad de cuidados intensivos o prolongación de los mismos o muerte⁸⁷. Se recomienda⁸⁸, por tanto, realizar una polisomnografía o poligrafía respiratoria domiciliaria en pacientes sin comorbilidad cardiopulmonar significativa, dado que tienen una alta probabilidad pretest. Si hay sospecha de síndrome de obesidad «hipoventilación», se recomienda completar el estudio con gasometría, radiografía de tórax, test de función pulmonar y ecocardiografía. A pesar de lo anterior, hay grupos que cuestionan la necesidad de hacer estudios habituales para detectar el SAHS a estos pacientes⁸⁹.

Como la cirugía bariátrica no es urgente, hay tiempo para realizar un diagnóstico del SAHS, iniciar el tratamiento y comprobar una buena adherencia. En los pacientes ya diagnosticados de SAHS que siguen un tratamiento con CPAP se indicará un nuevo estudio-diagnóstico si hay cambios significativos de peso o recurrencia de los síntomas. A los pacientes tratados con cirugía de vías altas o dispositivo de adelantamiento mandibular se les debe informar de que podrían precisar tratamiento con CPAP en el período posoperatorio inmediato.

El tratamiento del paciente con SAHS en el período posoperatorio inmediato de cirugía bariátrica se basa en las recomendaciones que han hecho las asociaciones de medicina del sueño y anestesia (AASM y ASAnesthesiologists)^{90,91}. Se extubará al paciente sólo cuando esté completamente consciente y presente una capacidad vital y presión inspiratoria pico adecuadas; a este paciente se le debe vigilar con cuidado durante la horas siguientes, manteniéndolo en posición semiincorporada, no en decúbito supino, a fin de poder iniciar un tratamiento con CPAP para evitar la aparición de apneas y desaturaciones importantes. Conviene obrar con prudencia a la hora de usar opioides para la analgesia, y se deben evitar las benzodiazepinas. Se recomienda monitorizar la oximetría al menos durante el uso de opioides. Se recomienda realizar una espirometría incentiva y aplicar oxígeno suplementario si se detectan desaturaciones, pero no se debe hacer oxigenoterapia sin CPAP durante el sueño. Hay que mantener la adecuada profilaxis tromboembólica.

Buchwald⁹², en una revisión de 22.000 pacientes, señala una pérdida de peso aproximada de un 50 al 70% del exceso de peso del paciente sometido a cirugía bariátrica, pero es especialmente relevante el retroceso de las comorbilidades como la diabetes, la dislipemia y la hipertensión, que remiten e incluso se resuelven.

Es interesante la comparación entre 2010 pacientes tratados con cirugía bariátrica y 2037 obesos mórbidos controles sometidos al tratamiento habitual de la obesidad. Es un estudio prospectivo que demuestra una disminución de peso del 23,4% en el grupo de cirugía frente a una ganancia del 0,1% en el grupo control a los dos años y pérdida de 16,1% en el grupo de cirugía y ganancia del 1,6% en el grupo control a los diez años⁹³.

La pérdida de peso producida por la cirugía bariátrica actúa de forma muy evidente sobre los otros factores de riesgo cardiovascular con un gran retroceso o incluso la desaparición de la diabetes mellitus de tipo 2 o la hipertensión arterial preexistente o el síndrome metabólico, así como una disminución en la incidencia posterior de la diabetes mellitus de tipo 2, la hipertensión arterial, la angina y el infarto de miocardio y el SAHS⁹⁴.

Respecto al efecto de la cirugía bariátrica sobre el SAHS, Buchwald⁹¹ refiere mejoría en el 83,6% de los casos, con una disminución media del IAH de 40 apneas-hipopneas/h (16 a 52,8). Se ha descrito también la disminución del perímetro cervical y la cintura abdominal, mejoría en parámetros espirométricos (FVC, FEV1, VRE) y de la arquitectura del sueño^{95,96}. Pero en casi todos los estudios se recomienda realizar un nuevo estudio-diagnóstico entre los cuatro y los seis meses, en relación con la evolución de la pérdida de peso del paciente, pues un porcentaje variable de pacientes va a continuar necesitando CPAP a pesar de la marcada pérdida de peso, aunque, probablemente, con menos presión que antes de la cirugía. Por lo que se refiere al paciente que sigue necesitando CPAP tras la cirugía bariátrica, se ha señalado que suele mantener bajo cumplimiento después y que dicho bajo cumplimiento se relaciona con una ganancia posterior de peso⁹⁷.

También hay una controversia importante respecto a las complicaciones de la cirugía bariátrica y su relación con el síndrome de apnea-hipopnea y el tratamiento con CPAP. Se han comunicado cifras de mortalidad⁹⁸ tras cirugía bariátrica del 0,15 al 1,1% dependiendo del tipo de procedimiento (banda gástrica, gastrectomía vertical, bypass gástrico, derivación biliopancreática), la experiencia del equipo quirúrgico, la edad y las comorbilidades del paciente y el BMI (>50%). Las cifras de complicaciones varían según el procedimiento entre

un 3,2 a un 16%; entre estas complicaciones cabe destacar el tromboembolismo pulmonar, las fugas de las anastomosis, atelectasia, neumonía, etc.

En algunos estudios se ha planteado la posibilidad de que el uso precoz de la CPAP en el período posoperatorio puede aumentar la incidencia de fugas por anastomosis o suturas⁹⁹ y que el propio SAHS sea un factor predictivo de complicaciones posoperatorias; ahora bien, otros estudios, como el de Wingarten sobre 797 pacientes, no encuentran relación entre la aparición de complicaciones y la gravedad del SAHS, aunque sí con la edad del paciente, un IMC >50% y el tipo de procedimiento (abierto o cerrado)¹⁰⁰. Cabe preguntarse si las diferencias entre estudios que detectan un aumento de complicaciones con el SAHS y los que no lo detectan estarían reflejando las diferencias entre el tratamiento y el seguimiento que se hace a estos enfermos en los distintos centros.

En resumen, la obesidad es un factor importante y determinante en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño, y hay que plantear, por tanto, un tratamiento más global a los pacientes, implicándolos en programas de educación dietética, ejercicio y modificaciones de conducta alimentaria, y, en los casos de obesidades mórbidas, merece tenerse en cuenta la posibilidad de emplear la cirugía bariátrica, pero con un adecuado control del síndrome de apnea-hipopnea durante dicho proceso.

Tabla 1. Criterios de diabetes y estados prediabéticos. American Diabetes Association consensus statement

Condición	Parámetros del test	Glucemia mg/dl
Diabetes mellitus	Ayunas	≥126 mg/dl
	Azar	≥200
	2 horas tras carga de glucosa	≥200
Glucosa alterada en ayunas (GAA)	Ayunas	100-125
Tolerancia a la glucosa alterada (TGA)	2h tras sobrecarga de glucosa	140-199

Tabla 2. Definición de síndrome metabólico. Actualización de la propuesta de la NCEP ATP-III por la American Heart Association y el National Heart, Lung, and Blood Institute (2005)

Obesidad: perímetro abdominal > 88 cm en mujeres y > 102 cm en hombres.

Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L) o tratamiento farmacológico.

Colesterol HDL: < 40 mg/dL (< 1.03 mmol/L) en hombres y < 50 mg/dL (< 1.29 mmol/L) en mujeres o tratamiento farmacológico.

Tensión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo.

Glucosa basal ≥ 100 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L) o tratamiento farmacológico.

Deben cumplirse al menos tres condiciones.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración del metabolismo de la glucosa en el SAHS

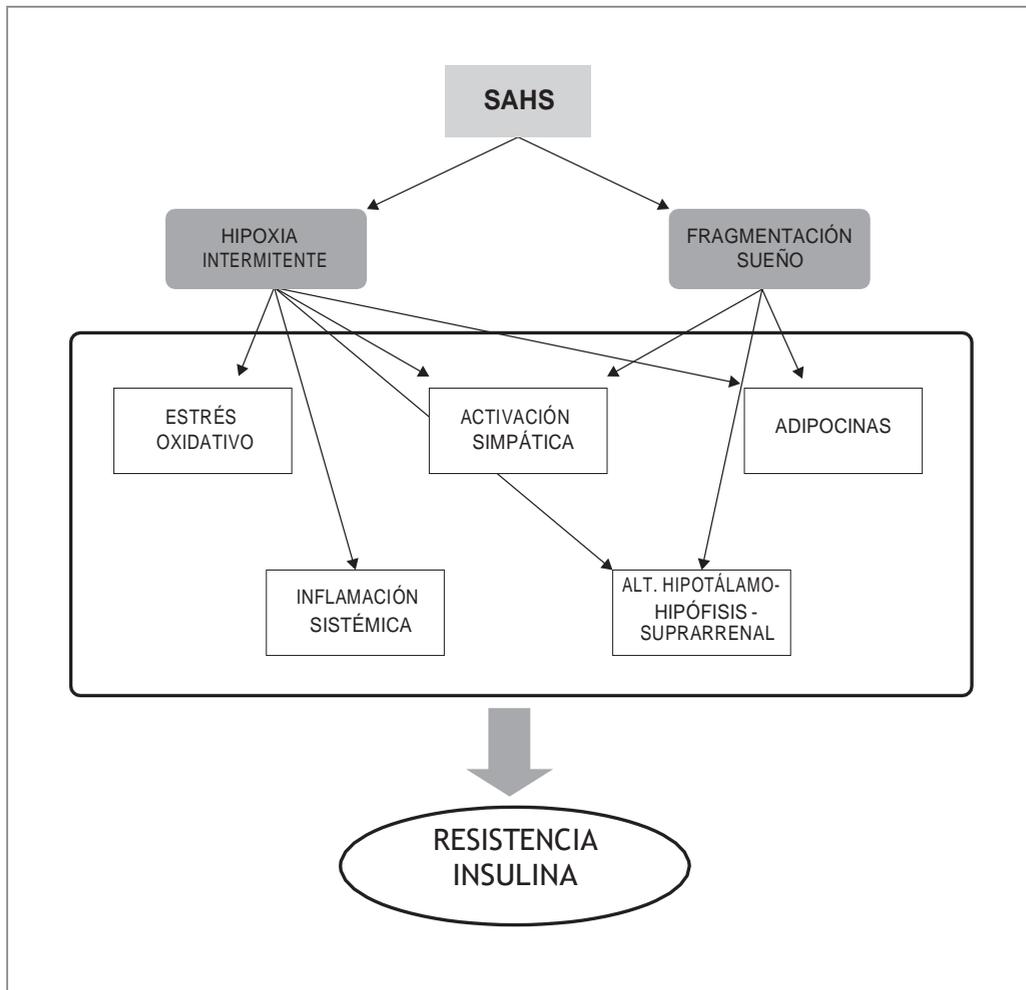
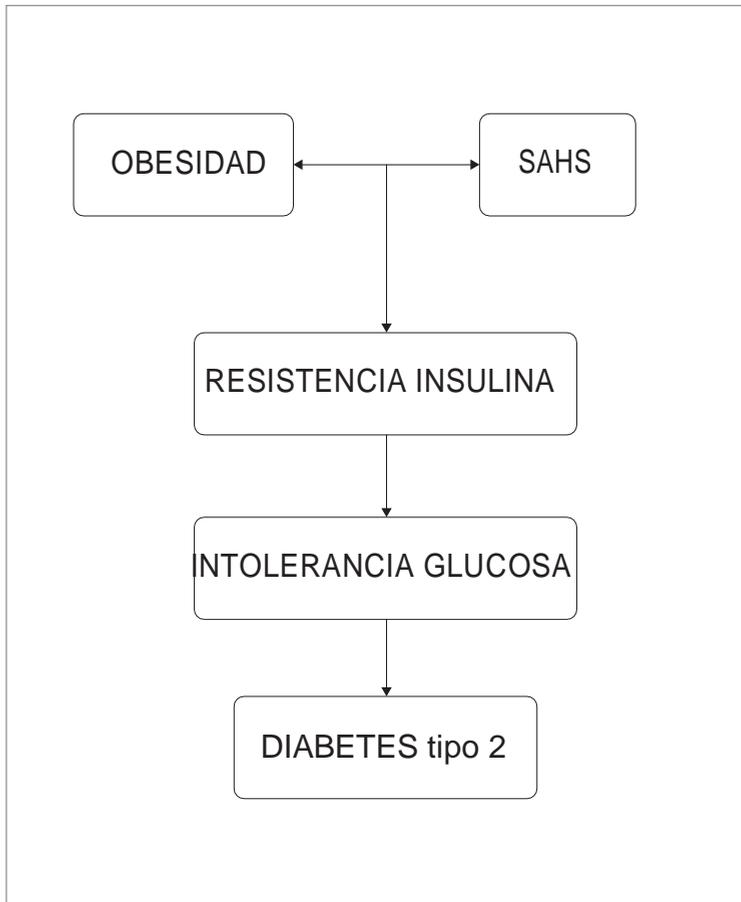


Figura 2. Interacción entre SAHS y obesidad en el desarrollo de la resistencia a la insulina



Bibliografía

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2009; 32 (Supl. 1): 62-67.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3113-3421.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
4. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Supl. 1): 5-10.
5. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
6. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in male population. *J Intern Med* 2000; 248: 13-20.
7. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 387-393.
8. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1998-2007.
9. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disorder breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136: 167-178.
10. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496-506.

11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
12. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-677.
13. Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008; 31: 1504-1560.
14. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long term follow-up in a community-based sample. *Chest* 2012; 142: 935-942.
15. Martínez Cerón E, Casitas Mateos R, García-Río F. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño y diabetes tipo 2. ¿Una relación de ida y vuelta? *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 128-139.
16. Stamatakis K, Sanders MH, Caffo B, Resnick HE, Gottlieb DJ, Mehra R, et al. Fasting glycemia in sleep disorder breathing: lowering the threshold of oxyhemoglobin desaturation. *Sleep* 2008; 31: 1018-1024.
17. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep disorder breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521-530.
18. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Chollet S, Masson P, Humeau MP, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and glycated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1902-1906.
19. Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep* 2015; 7: 113-115.
20. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick E, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863-867.

21. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1681-1685.
22. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-162.
23. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005; 165: 447-452.
24. Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15005.
25. Pamidi S, Wroblewski K, Stepien M, Sharif-Sidi K, Kilkus J, Whitmore H, et al. Eight hours of nightly CPAP treatment of obstructive sleep apnea improves glucose metabolism in prediabetes: a randomized control trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 96-105.
26. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1044-1049.
27. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101.
28. Ip M, Mokhlesi B. Sleep and glucose intolerance/diabetes mellitus. *Sleep Med Clin* 2007; 9-29.
29. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type II diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1768-1774.

30. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Martínez P, Soriano JB, Piérola J, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnea. *Thorax* 2008; 63: 946-950.
31. Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers. *J App Physiol* 2009; 106: 1538-1544.
32. Tamura A, Kawano Y, Watanabe T, Kadota J. Obstructive sleep apnea increases hemoglobin A1c levels regardless of glucose tolerance status. *Sleep Med* 2012; 13: 1050-1055.
33. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: A review and perspective. *Sleep* 2009; 32: 447-470.
34. Teuscher AU, Lerch M, Shaw S, Pacini G, Ferrari P, Weidmann P. Endothelin-1 infusion inhibits plasma insulin responsiveness in normal men. *J Hypertens* 1998; 16: 1279-1284.
35. Quintero M, González-Martín MC, Vega-Agapito V, González C, Obeso A, Farré R, et al. The effects of intermittent hypoxia on redox status, NF- κ B activation, and plasma lipid levels are dependent on the lowest oxygen saturation. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1143-1154.
36. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006; 27: 1-5.
37. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: A randomised trial. *Thorax* 2009; 64: 581-586.
38. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2260-2267.
39. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- κ B in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 591-596.
40. Hayden MS, Ghosh S: Signaling to NF- κ B. *Genes Dev* 2004; 18: 2195-2224.

41. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 824-830.
42. de Lima FF, Mazzotti Dr, Tufik S, Bittencourt L. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. [Epub ahead of print]. *Sleep Breath* 2015.
43. Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-229.
44. Coste O, Beers PV, Bogdan A, Charbuy H, Touitou Y. Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration flight. *Steroids* 2005; 70: 803-810.
45. Parlapiano C, Borgia MC, Minni A, Alessandri N, Basal I, Saponara M. Cortisol circadian rhythm and 24-hour Holter arterial pressure in OSAS patients. *Endocr Res* 2005; 31: 371-374.
46. Bratel T, Wennlund A, Carlström K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP). *Respir Med* 1999; 93: 1-7.
47. Zamarrón C, Valdés-Cuadrado L, Álvarez-Sala R. Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulmonary Medicine [revista electrónica]* 2013, 521087 [consultado 20-12-2015]. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2013/521087>.
48. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1991; 100: 706-712.
49. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin levels and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586.

50. Tokuda F, Sando Y, Matsui H, Koike H, Yokoyama T. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2008; 47: 1843-1849.
51. Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor- α levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008; 76: 324-330.
52. Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome – the link to sub-clinical inflammation? *Med Sci Monit* 2004; 10: 510-515.
53. Yamamoto Y, Fujiuchi S, Hiramatsu M, Nishigaki Y, Takeda A, Fujita Y, et al. Resistin is closely related to systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Respiration* 2008; 76: 377-385.
54. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22: 251-257.
55. Li AM, Ng C, Ng SK, Chan MM, So HK, Chan I, et al. Adipokines in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment. *Chest* 2010; 137: 529-535.
56. Rashid Nadeem, Singh M, Nida M, Kwon S, Sajid H, Witkowski J, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea ypopnea Syndrome on Lipid Profile: A Meta-Regression Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2014; 10: 1295-1302.
57. Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Esquinas C, Fuster A, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37: 1418-1423.
58. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006; 27: 121-127.
59. Bang KB, Cho YK. Comorbidities and Metabolic Derangement of NAFLD. *J Lifestyle Med* 2015; 5: 7-13.

60. Paschetta E, Belci P, Alisi A, Liccardo D, Cutrera R, Musso G, et al. OSAS-Related Inflammatory Mechanisms of Liver Injury in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Mediators Inflamm*. [revista electrónica] 2015, 815721 [consultado 20-12-2015]. Disponible en <http://doi.org/10.1155/2015/815721>.
61. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 417-431.
62. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 353-364.
63. Jullian-Desayes I, Tamisier R, Zarski JP, Aron-Wisnewsky J, Launois-Rollinat SH, Trocme C, et al. Impact of effective versus sham continuous positive airway pressure on liver injury in obstructive sleep apnoea: Data from randomized trials. *Respirology* 2016; 21: 378-385.
64. Shpirer I, Copel L, Broide E, Elizur A. Continuous positive airway pressure improves sleep apnea associated fatty liver. *Lung* 2010; 188: 301-307.
65. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-288.
66. Bonsignore MR, Steiropoulos P. Metabolic Syndrome. *ERS Monogr* 2015; 67: 221-237.
67. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53 (Supl. 3): 25-28.
68. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 221-224.
69. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disor* 2014; 12: 231-241.

70. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011; 365: 2277-2286.
71. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/>. Consultado 13-3-2016.
72. Berrington de González A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, Macinnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211-2219.
73. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell LA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295: 1549-1555.
74. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
75. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3302.
76. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
77. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of up- per airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 522-530.
78. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1363-1370.
79. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008; 31 (Supl. 2): 303-309.

80. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 175-178.
81. Leiter JC. Upper airway shape: is it important in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 894-898.
82. Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Tomas M, Gómez C, Santos C, et al. Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23: 425-429.
83. Ryan CF, Love LL. Mechanical properties of the velopharynx in obese patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 806-812.
84. Fogel RB, Malhotra A, Dalagiorgou G, Robinson MK, Jakab M, Kikinis R, et al. Anatomic and physiologic predictors of apnea severity in morbidly obese subjects. *Sleep* 2003; 26: 150-155.
85. Fisher D, Pillar G, Malhotra A, Peled N, Lavie P. Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002; 96: 337-343.
86. Olson E, Courcoulas A. Obstructive sleep apnea, obesity and bariatric surgery. En: Kryger M, Roth T, Dement W (editors). *Principles and practice of Sleep Medicine*, 5th edition. Canada: Saunder Elsevier; 2011: 1339-1348.
87. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 897-905.
88. Gali B, Whalen FX Jr, Gay PC, Olson E, Schroeder DR, Plevak DJ, et al. Management Plan to Reduce Risks in Perioperative Care of Patients with Presumed Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 582-588.
89. Nepomnayshy D, Hesham W, Erickson B, McDonald J, Iorio R, Brams D. Sleep apnea: is routine preoperative screening necessary? *Obes Surg* 2013; 23: 287-291.
90. Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Auillard RN, et al. Upper airway management of the adult patient with obstructive sleep apnea in the perioperative period-avoiding complications. *Sleep* 2003; 26: 1060-1065.

91. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 2006; 104: 1081-1093.
92. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 292: 1724-1737.
93. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Boucharad C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
94. Douglas IJ, Bhaskaran K, Batterham RL, Smeeth L. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. *PLoS Med* 2015 Dec 22;12(12):e1001925. doi: 10.1371/journal.pmed.1001925. eCollection 2015 Dec. (rev. electrónica consultada 25-01-2016 en <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001925>).
95. Aguiar IC, Freitas WR Jr, Santos IR, Apostolico N, Nacif SR, Urbano JJ, et al. Obstructive sleep apnea and pulmonary function in patients with severe obesity before and after bariatric surgery: a randomized clinical trial. *Multidiscip Respir Med* 2014; 9: 43 (rev. electrónica; consultado 25 de enero 2016; disponible en <http://mrmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-6958-9-43>).
96. Santiago A, Carpio C, Caballero P, Martín-Duce A, Vesperinas G, Gómez de Terreros F, et al. Effects of weight loss after bariatric surgery on pulmonary function tests and obstructive sleep apnea in morbidly obese women. *Nutr Hosp* 2015; 32: 1050-1055.
97. Collen J, Lettieri CJ, Eliasson A. Postoperative CPAP use impacts long-term weight loss following bariatric surgery. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 213-217.
98. Nguyen NT, Silver M, Robinson M, Needleman B, Hartley G, Cooney R, et al. Result of a national audit of bariatric surgery performed at academic centers: a 2004 University Health System Consortium benchmarking project. *Arch Surg* 2006; 141: 445-449.

99. Fernandez AZ Jr, DeMaria EJ, Tichansky DS, Kellum JM, Wolfe LG, Meador J, et al. Experience with over 3000 open and laparoscopic bariatric procedures: multivariate analysis of factors related to leak and resultant mortality. *Surg Endosc* 2004; 18: 193-197.
100. Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, Nguyen LT, Robinson WB, Kinney TM, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *Br J Anaesth* 2011; 106: 131-139.

¿Cómo se establece el vínculo entre el síndrome de apnea del sueño y el riesgo cardiovascular?

Autores

José Manuel León Ramírez

Gabriel Mediero Carrasco

Ernesto González Ortiz

Carlos Baeza Martínez

Beatriz Amat Humarán

Ana Camarasa Escrig

Resumen

El vínculo entre el SAHS y el riesgo cardiovascular se establece a través de pruebas científicas que explican los mecanismos fisiopatológicos que relacionan ambas entidades. Estas pruebas demuestran que padecer SAHS implica un mayor riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y que el tratamiento con CPAP reduce significativamente ese riesgo.

Las apneas obstructivas producen desaturaciones intermitentes, hipercapnia, cambios en la presión intratorácica y microdespertares que ponen en marcha mecanismos intermedios como la activación simpática, el estrés oxidativo y la inflamación sistémica. Estos mecanismos favorecen la aparición de disfunción endotelial, aterosclerosis, trastornos metabólicos y fenómenos protrombóticos, los cuales están implicados en la génesis y la progresión de las enfermedades cardiovasculares.

Padecer SAHS supone un mayor riesgo de contraer HTA, y los pacientes con HTA, en especial los pacientes con HTA refractaria, presentan SAHS con mayor frecuencia. Algunos metaanálisis han observado que el tratamiento con CPAP reduce la presión arterial alrededor de 2 mm Hg. Esta cifra es clínicamente relevante.

Entre el SAHS y la insuficiencia cardiaca se observa una relación bidireccional tanto en la prevalencia de ambas patologías como en el efecto beneficioso que el tratamiento de una de ellas ejerce sobre la otra.

Los pacientes con SAHS moderado-grave presentan una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica. La presencia de SAHS y cardiopatía isquémica implica un aumento del riesgo de padecer nuevos eventos cardiovasculares y de mortalidad; por su parte, el tratamiento con CPAP es capaz de minimizar estos riesgos hasta hacerlos casi comparables a los que afronta la población sana.

La prevalencia de arritmias cardiacas se encuentra elevada en pacientes con SAHS. Principalmente, el efecto de la hipoxemia sobre el sistema nervioso autónomo podría explicar dicha predisposición. Algunos autores sugieren que el SAHS puede ser un factor de riesgo modificable en la fibrilación auricular recurrente tras cardioversión o ablación.

El SAHS también se asocia a una mayor probabilidad de ictus y a un peor pronóstico. Existen escasos estudios sobre las ventajas que comporta el tratamiento con CPAP en pacientes con ictus. Estos estudios señalan su papel protector a nivel cerebrovascular, al actuar sobre los factores de riesgo asociados, y la mejoría en el pronóstico.

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es una enfermedad muy prevalente: afecta a entre el 4 y el 6% de los hombres y el 2 y el 4% de las mujeres en la población general adulta de mediana edad, y su prevalencia aumenta con la edad¹.

Numerosos estudios demuestran que el SAHS produce un deterioro en la calidad de vida y está relacionado con los accidentes de tráfico y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (ECV). A pesar de los posibles factores de confusión, como la edad, el sexo o la obesidad, existen pruebas contundentes que vinculan el SAHS con las ECV, entre ellas, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, las arritmias cardiacas o la enfermedad cerebrovascular.

Durante el sueño reparador, el sistema cardiovascular, de forma fisiológica, se recupera del estrés al que se ve sometido durante la vigilia mediante el enlentecimiento del ritmo cardiaco, el descenso en la presión arterial y la disminución del gasto cardiaco. Sin embargo,

en los pacientes con apneas obstructivas durante el sueño, se desencadena un conjunto de mecanismos que alteran tanto el descanso del individuo, mediante reiterados microdespertares, como el proceso regenerador fisiológico del sistema cardiovascular. La estimulación del sistema nervioso simpático, la inflamación sistémica o la disfunción endotelial, entre otros, son mecanismos fisiopatológicos que se activan durante el sueño en los pacientes con SAHS y permiten explicar de qué forma se asocian estas dos patologías, SAHS y ECV. Si bien en alguna ocasión no se ha logrado demostrar causalidad entre ellas, otras veces se ha visto que ambas pueden ser causa la una de la otra y viceversa.

En este capítulo pretendemos mostrar algunas de las pruebas que vinculan el SAHS con las ECV.

1. Mecanismos fisiopatológicos que asocian el SAHS con las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares

Diversos mecanismos fisiopatológicos intentan explicar la manera en que las apneas del sueño promueven la aparición y el progreso de las ECV.

1.1. Mecanismos iniciales

Las apneas obstructivas del sueño producen episodios de desoxigenación seguidos de una rápida reoxigenación. Este fenómeno recibe el nombre de hipoxia intermitente, que es uno de los eventos iniciales más relevantes. La hipoxia intermitente, junto con la hipercapnia, la fragmentación del sueño y las oscilaciones en la presión intratorácica, que se producen de forma reiterada durante el sueño en los pacientes con SAHS, constituyen los fenómenos iniciales que ponen en marcha un conjunto de mecanismos intermedios implicados en el desarrollo de las ECV. Entre estos mecanismos se encuentran la activación del sistema simpático, la inflamación sistémica y el estrés oxidativo, los cuales, a su vez, producen disfunción endotelial, disfunción metabólica y alteraciones en la coagulación² (figura 1).

1.2. Mecanismos intermedios

Activación simpática

El aumento de la actividad simpática produce vasoconstricción periférica y aumento del gasto cardíaco. Esto, a su vez, produce el incremento de la tensión arterial, lo que está relacionado con la aparición y el desarrollo de las ECV. Diversos trabajos, en modelos humanos y animales, han demostrado que las apneas obstructivas inducen un incremento de los niveles de catecolaminas en suero y orina, así como de la actividad simpática obtenida directamente en el nervio simpático³. Los niveles elevados de catecolaminas disminuyen al suprimir las apneas o eliminar la hipoxia intermitente⁴.

Estrés oxidativo

La hipoxia intermitente es responsable del incremento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) que provocan daños tisulares y están implicadas en el envejecimiento de los tejidos, la aparición de enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la inflamación sistémica⁵. Este aumento de las ROS, llamado estrés oxidativo, también se asocia con el desarrollo de disfunción endotelial en los enfermos con apneas obstructivas del sueño². El tratamiento con CPAP normaliza los niveles de las ROS y reduce, de esta manera, el estrés oxidativo⁶.

Inflamación sistémica

La inflamación sistémica se ha relacionado estrechamente con la formación y la progresión de la aterosclerosis. La inflamación sistémica se observa en los pacientes con SAHS a través del aumento de la expresión de genes y proteínas proinflamatorias, como citocinas, metaloproteasas y proteínas de fase aguda, junto con moléculas de adhesión endotelial y factores de transcripción. De estos últimos, cabe destacar el factor de transcripción nuclear (NF-κB), que ocupa un papel central a la hora de regular la inflamación inducida por la hipoxia y se ha visto incrementado en los pacientes con SAHS, en los que se ha demostrado que el tratamiento con CPAP disminuye su activación⁵.

Disfunción endotelial y aterosclerosis

El endotelio vascular es el encargado de regular el tono muscular de las arterias y, por lo tanto, está implicado en el control de la tensión arterial. La inflamación sistémica, la activación simpática y el estrés oxidativo, que se producen en pacientes con apneas del sueño, pueden contribuir al desarrollo de disfunción endotelial⁸. La disfunción endotelial puede preceder o acelerar el desarrollo de arteriosclerosis, que, a su vez, está relacionada con ECV como la hipertensión arterial, el infarto de miocardio o el infarto cerebral^{5,2}. Numerosos estudios han demostrado el daño en la función endotelial y signos incipientes de aterosclerosis en pacientes con apneas del sueño y la mejoría de estos luego de tratarlos con CPAP².

Trastorno metabólico

El SAHS también se ha asociado con alteraciones en la regulación del metabolismo. Algunos estudios demuestran que los pacientes con SAHS presentan un aumento de la resistencia a la insulina independiente de la obesidad. Sin embargo, existe controversia acerca de si la CPAP es eficaz para regular el metabolismo de la glucosa. Por otra parte, la obesidad es una comorbilidad muy prevalente en pacientes con SAHS y, por lo tanto, es un factor de confusión muy importante. Las pruebas científicas obtenidas hasta el momento no permiten aclarar por completo si las alteraciones metabólicas que se observan en los enfermos con apneas del sueño se deben al SAHS o la propia obesidad^{2,5,8}.

Hipercoagulabilidad

Finalmente, en los enfermos con SAHS se ha encontrado un incremento de la activación plaquetaria, los niveles de los factores coaguladores, el fibrinógeno en plasma y otros marcadores que aumentan el riesgo trombótico, el cual también podría participar en el incremento del riesgo de padecer ECV. En algunos estudios se ha demostrado que el tratamiento con CPAP disminuye los niveles de algunos de los factores de la coagulación^{5,8}.

2. Hipertensión arterial y SAHS

La hipertensión arterial (HTA) es muy prevalente en los pacientes con SAHS. La tercera parte de los hipertensos también padece SAHS, y la mitad de los que padecen SAHS tiene cifras elevadas de tensión arterial (TA). Esta asociación es especialmente sólida en pacientes con HTA resistente al tratamiento, es decir, en los que no se obtiene un buen control de la TA (TA \geq 140/90 mm Hg) con tres o más³ fármacos antihipertensivos administrados a dosis máxima establecida⁸. Cerca del 80% de los pacientes hipertensos tienen un índice de apneas e hipopneas superior a 10 (IAH >10) y es la principal causa reconocible de HTA en alrededor de dos tercios de estos pacientes⁵.

2.1. Fisiopatología

Los continuos ciclos de desoxigenación-reoxigenación provocan un aumento de la actividad simpática³, la liberación de sustancias vasoactivas como la endotelina^{9,10}, disminuyen los niveles de óxido nítrico¹¹ y activan el eje renina-angiotensina-aldosterona¹², produciendo vasoconstricción periférica, aumento de la absorción de sodio en el túbulo renal y retención de agua, lo que genera un aumento significativo de la presión arterial. Además, los cambios en la presión intratorácica que se producen durante los eventos apneicos, que pueden ser muy elevados, provocan alteraciones hemodinámicas, como aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo, aumento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción periférica, que influyen en las variaciones de la presión arterial.

De todos ellos, el mecanismo más relevante en la elevación de la TA en los pacientes con SAHS parece ser la activación simpática, puesto que se ha comprobado que este aumento de la TA se ve atenuado al bloquear farmacológicamente el sistema nervioso autónomo en animales de experimentación^{13,14}.

Se ha demostrado que la HTA y la activación simpática que se producen durante el periodo apneico nocturno persisten a lo largo del día en situaciones en las que las apneas se repiten durante semanas¹⁵. Se ha visto que este fenómeno de persistencia diurna de HTA se debe, fundamentalmente, a la activación simpática y no a los microdespertares intermitentes, que elevan la presión arterial sólo durante el periodo nocturno¹⁶.

En sujetos sanos, a lo largo del sueño, la TA disminuye entre un 10 y un 20% con respecto a la TA diurna, fenómeno llamado patrón *dipper* de TA. Sin embargo, en pacientes con SAHS, este descenso fisiológico de la TA se pierde con frecuencia (patrón *non-dipper*) e incluso, en algunos pacientes, se eleva por encima de las cifras diurnas (patrón *riser*).

2.2. Asociación entre el SAHS y la HTA

La elevada frecuencia con que se presentan juntos el SAHS y la HTA, unida a todos los mecanismos fisiopatológicos ya comentados, sugiere la existencia de un fuerte vínculo entre ambas patologías. Este hecho se ve reforzado por los numerosos estudios transversales que confirman esta asociación entre el SAHS y la HTA. Más aún, se han realizado estudios longitudinales con el objetivo de hallar no sólo conexión sino también causalidad¹⁷. En un estudio prospectivo poblacional realizado en 709 sujetos, a los que se hizo un seguimiento durante un mínimo de cuatro años, se obtuvo una mayor proporción de HTA en los pacientes con SAHS, en una relación dosis-respuesta, *Odds Ratio* (OR) 1,42 (1,13–1,78, IC 95%) para HTA en pacientes con IAH 0,1-4,9; OR 2,03 (1,29–3,17, IC 95%) para HTA en IAH 5,0-14,9 y OR 15,0, independiente de $\geq 2,89$ (1,46–5,64, IC 95%) para HTA en IAH posibles factores de confusión como la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro cervical y abdominal y el consumo de tabaco y alcohol¹⁸. En otro estudio realizado en una cohorte de 1.889 sujetos no hipertensos con sospecha de SAHS, y a los que se hizo un seguimiento de 12,2 años para determinar si el tratamiento con CPAP se asocia con una reducción del riesgo de incidencia de HTA, se observó un aumento de HTA incidente en los pacientes con SAHS que no tenían indicación de CPAP (1,33; IC 95%: 1,01-1,75), en los que rechazaron tratamiento con CPAP (1,96; IC 95%: 1,44-2,66) y en los que no se adhirieron a la CPAP (1,78; IC 95%: 1,23-2,58), comparado con el grupo control, no SAHS¹⁹. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en esta relación causal SAHS-HTA.

En el *Sleep Heart Health Study*, un estudio prospectivo de 2.470 sujetos no hipertensos a los que se hizo un seguimiento durante cinco años, se obtuvo un aumento del riesgo igualmente dosis-respuesta de incidencia de HTA en relación con el IAH, pero esta asociación no permanecía cuando se ajustaba por IMC²⁰. Por otro lado, en una cohorte de población general, de los cuales se hizo un seguimiento a 526 hombres y 654 mujeres de edades comprendidas entre treinta y setenta años, durante 7,5 años, excluyendo a los que eran hipertensos al inicio del estudio, se encontró un aumento de incidencia de HTA en los pacientes con SAHS,

pero esta asociación se perdía al ajustar los resultados por edad, IMC, perímetro cervical, consumo de tabaco o alcohol y actividad física, con una OR 0,91 (0,5-1,6: IC 95%)²¹.

2.3. Tratamiento del SAHS y su efecto en la HTA

Otra forma de investigar el SAHS como posible causa de la HTA es evaluar el comportamiento de las cifras de presión sanguínea en los pacientes tratados con CPAP¹⁷. Con este objetivo, se han realizado numerosos estudios que, en su mayoría, coinciden en que el tratamiento con CPAP consigue reducir la TA sistólica y diastólica. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen algunas limitaciones metodológicas, como carecer de un grupo control, incluir un número escaso de pacientes, utilizar métodos de medición de la TA diferentes o incluir a pacientes no hipertensos o con distinta gravedad de HTA, que no permiten establecer conclusiones definitivas. A pesar de estas dificultades, parece claro que el tratamiento con CPAP consigue reducir de forma significativa la TA en los pacientes más hipertensos, en los que tienen HTA de control difícil^{22,23}, en los pacientes con un SAHS más grave y en los cumplidores, es decir, los que muestran una adherencia a la CPAP superior a cuatro horas diarias^{19,24}.

En el año 2007 se publicaron cuatro metaanálisis para analizar el efecto de la CPAP en la TA de los pacientes con SAHS. El estudio de Bazzano, *et al.*²⁵, en el que se incluyeron 16 estudios aleatorizados y controlados, reuniendo un total de 818 pacientes, mostró una reducción en la TA media de -2,2 mm Hg (IC 95%: -4,38 a -0,05). En 2012 se publicó una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis en el que se reunieron 32 estudios, con un total de 1.948 pacientes; se constató que el tratamiento con presión positiva en la vía aérea reducía la TA tanto diurna como nocturna de forma significativa: TA sistólica (-2,58 mm Hg, -3,57 a -1,59 mm Hg: IC 95%) y TA diastólica (-2,01 mm Hg, -2,84 a -1,18 mm Hg: IC 95%)²⁶. Todos estos estudios coinciden en que el tratamiento con CPAP en pacientes con SAHS e HTA reduce modestamente las cifras de TA, en torno a 2 mm Hg, pero que este descenso es estadística y clínicamente significativo, hecho que afianza aún más el vínculo existente entre el SAHS y la HTA¹⁷.

3. Insuficiencia cardiaca y SAHS

El SAHS se caracteriza por la presencia de esfuerzos respiratorios infructuosos originados por el colapso anormal de la orofaringe durante el sueño. Estos esfuerzos causan, entre otras alteraciones, microdespertares y deterioro de la calidad del sueño. El SAHS se asocia con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardiaca (IC).

3.1. Epidemiología

La prevalencia de IC en pacientes con SAHS es elevada y aumenta de forma directa con la gravedad del SAHS. En un estudio transversal realizado en 6.424 pacientes, se observó una mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca (OR 2,38; IC 95%: 1,22-4,62) en los pacientes que presentaban un IAH $>11,0$ que en los que tenían un IAH $\leq 1,3$ y la prevalencia de IC aumentaba progresivamente con el IAH, de manera que en el primer cuartil (IAH $\leq 1,3$) el 0,9% padecía IC, en el segundo (IAH 1,4-4,4), el 1,5%, en el tercero (IAH 4,5-11,0), un 2,5% y en el cuarto cuartil (IAH $>11,0$), un 3,3%²⁷. En un estudio prospectivo con 1.927 hombres y 2.495 mujeres, mayores de cuarenta años, con un seguimiento de 8,7 años, solo los hombres tuvieron un aumento del riesgo de desarrollar IC, hallándose un aumento de la incidencia del 58% en los varones con IAH ≥ 30 en comparación con los que tenían un IAH <5 . Además, un aumento del IAH en 10 puntos, se asoció a un aumento en la incidencia de IC (*Hazard Ratio* 1,13; IC 95%: 1,02-1,26)²⁸. Por otra parte, se ha descrito una elevada prevalencia de SAHS en pacientes con IC, en aproximadamente entre el 40 y el 60% de ellos, una proporción mucho más elevada que en la población general²⁹.

3.2. Fisiopatología

Los pacientes con IC pueden presentar apneas obstructivas, apneas centrales o una combinación de ambas. Mientras que en las apneas obstructivas se produce un estrechamiento de la vía aérea superior que origina un flujo de aire insuficiente a pesar del esfuerzo respiratorio aumentado, las apneas centrales del sueño (ACS) se caracterizan por la ausencia de esfuerzo torácico debido a una inhibición central del impulso respiratorio³⁰. Se han descrito algunos factores de riesgo para el desarrollo de ACS en pacientes con IC, como el sexo masculino, la presencia de fibrilación auricular, la edad y la hipocapnia. Los factores de riesgo para SAHS en IC difieren según el sexo, siendo el índice de masa corporal (IMC) un factor de riesgo

para los hombres y la edad uno para las mujeres³¹. El fenotipo SAHS en la IC está fuertemente relacionado con la obesidad, mientras que las apneas centrales con respiración de Cheyne-Stokes (RCS) están más asociadas a normopeso o a bajo peso. El SAHS se vincula con todas las enfermedades cardiovasculares, incluida la IC; sin embargo, las ACS con RCS aparecen exclusivamente asociadas a las fases más avanzadas de la IC².

El aumento de la TA es el mecanismo más directo por el que el SAHS provoca disfunción sistólica en el ventrículo izquierdo (VI) e IC. La hipoxemia y los microdespertares incrementan la actividad simpática, que produce vasoconstricción periférica y reabsorción renal de sodio, lo que, a su vez, eleva la TA y la poscarga. Sin embargo, además del aumento de la TA, también participan otros fenómenos que inician o agravan el daño sobre la función del ventrículo izquierdo. En primer lugar, la hipoxemia que se produce después de cada evento respiratorio afecta a la relajación del miocardio, lo que disminuye la precarga del VI. En segundo lugar, un factor mecánico muy relevante es el aumento considerable de la presión negativa intratorácica que se produce durante la apnea, lo que provoca un aumento de la presión transmural y del retorno venoso. Estos, a su vez, generan un aumento de la poscarga del VI y la precarga y poscarga del ventrículo derecho (VD)³². Además, el aumento de la presión de llenado del VD desplaza el septo hacia la izquierda contribuyendo a disminuir la precarga del VI³³. Todos estos cambios explican de qué forma las apneas del sueño consiguen disminuir el volumen sistólico que se observa en la IC.

3.3. Tratamiento

El tratamiento con CPAP en los pacientes con IC y SAHS consigue reducir la poscarga del VI y la presión intratorácica, además de mejorar la fracción de eyección del VI. También se ha demostrado que disminuye la actividad simpática, la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca, lo que contribuye a mejorar el gasto cardíaco en los pacientes con IC.

En sentido inverso, el SAHS también puede verse agravado como consecuencia de la IC. Los pacientes con IC tienen asociado un aumento de la retención de líquido que se reabsorbe cuando están acostados, durante el sueño, y se redistribuye hacia regiones más craneales pudiendo ocasionar edema perifaríngeo y contribuyendo así a incrementar los eventos respiratorios obstructivos en pacientes con SAHS. En este sentido, se ha demostrado que el tratamiento con diuréticos reduce el IAH y aumenta el área perifaríngea en pacientes con IC².

4. Cardiopatía isquémica y SAHS

Como venimos contando a lo largo del capítulo, en los últimos años se ha escrito mucho acerca de la relación entre el SAHS y las ECV. Este tema es de especial importancia dado que las ECV constituyen la primera causa de muerte en nuestro país. Abordaremos ahora la relación existente entre el SAHS y la cardiopatía isquémica.

4.1. *Mecanismos patogénicos*

Ambas entidades comparten varios factores de riesgo común: el sexo masculino, la edad, el sobrepeso o el tabaquismo. Además, la asociación entre el SAHS y la hipertensión arterial (HTA) es bien conocida y, a largo plazo, conduce al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluida la cardiopatía isquémica (CI). Los mecanismos patogénicos señalados por los que el SAHS conlleva un aumento del riesgo de desarrollar CI son varios y ya se han comentado en este capítulo. Los episodios recurrentes de colapso de la vía aérea superior durante el sueño que se producen en el SAHS conllevan ciclos de hipoxia-reoxigenación que producen lo que se conoce como hipoxia intermitente. Esta, como se ha visto, conduce al desarrollo de HTA en modelos animales y, además, puede afectar a la actividad del sistema renina-angiotensina, la producción de endotelina y la función de quimiorreceptores periféricos provocando un aumento de la actividad simpática³. La hipoxia intermitente también puede alterar la función del endotelio vascular³⁴, y, además, se ha visto que el SAHS favorece el desarrollo de aterosclerosis incrementando el grosor de la capa íntima-media, lo que se ha relacionado con las desaturaciones nocturnas³⁵.

4.2. *Asociación entre el SAHS y la CI*

Los primeros indicios que apuntan a esta asociación, aunque con resultados variables, son los trabajos que señalan al ronquido como un factor de riesgo de cardiopatía isquémica. D'Alessandro, *et al.*³⁶, al comparar un grupo reducido de pacientes con IAM frente a sujetos normales, vieron que los pacientes que roncaban presentaban un riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) cuatro veces mayor que los que no roncaban, OR 4,40. A su vez, en un análisis más reciente, Bhattacharyya encuentra un aumento del riesgo en estos pacientes, con un OR 1,27 frente a los que no roncan³⁷.

Varios estudios prospectivos y de caso-control han demostrado la elevada prevalencia del SAHS en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica. Mooe, *et al.* llevaron a cabo dos estudios de similares características, uno en hombres³⁸ y otro en mujeres³⁹, en los que se analizó la presencia de SAHS en pacientes que habían experimentado una angina de pecho y presentaban enfermedad coronaria angiográficamente confirmada y la compararon con un grupo control sin antecedentes de enfermedad cardíaca. En ambos se vieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de SAHS con IAH >5 (61% frente a 33% con $p < 0,001$) en hombres y (54% frente a 20% con $p < 0,0001$) en mujeres. Con respecto al riesgo de padecer enfermedad coronaria en las mujeres, se vio que un IAH >5 multiplicaba por cuatro el riesgo de padecer enfermedad coronaria OR 4,1, y, en los hombres, tras comparar por cuartiles, el cuartil con IAH más elevado (IAH >12) presentaba un aumento del riesgo con respecto al cuartil de IAH más bajo, con una OR 4,5. Un posible sesgo de este trabajo podría ser que, en el grupo control, la enfermedad coronaria se había descartado únicamente mediante exploraciones clínicas.

Resultados menos contundentes se observaron en el *Sleep Heart Health Study*, un estudio epidemiológico, observacional y multiétnico con 6.424 pacientes de más de cuarenta años; en él se realizó un análisis polisomnográfico para evaluar la relación existente entre el SAHS y las ECV. En este estudio, Shahar, *et al.* observaron una asociación con respecto a la cardiopatía isquémica, con una OR de 1,27, siendo de 2,38 para la insuficiencia cardíaca y de 1,58 para los accidentes cerebrovasculares²⁷. Posteriormente, Gottlieb, *et al.* incluyeron 1.927 hombres y 2.495 mujeres del *Sleep Heart Health Study* sin enfermedad coronaria, y, tras un seguimiento medio de 8,7 años, se observó que el SAHS era un predictor significativo para el desarrollo de enfermedad coronaria en el grupo de hombres de entre cuarenta y setenta años, pero no así en las mujeres. El grupo de hombres de entre cuarenta y setenta años con un IAH >30 tenía un 68% más de probabilidades de desarrollar enfermedad coronaria definida como infarto de miocardio, revascularización o muerte de causa cardíaca con respecto a los pacientes con IAH <5²⁸. Otros estudios que apoyan esta asociación son los que han demostrado diferencias en cuanto a la franja horaria en la que ocurre el episodio isquémico en los pacientes con SAHS, con un predominio durante las horas de sueño (00:00 h-6:00 h) frente a las primeras horas de la mañana (6:00 h-12:00 h), que es la franja en la que ocurren mas episodios isquémicos en la población general⁴⁰. Se vieron prevalencias todavía más altas cuando los evaluados fueron pacientes con CI que se habían sometido previamente a un

cateterismo cardiaco o a un bypass coronario; se observó un IAH >15 en el 63,7% de dichos pacientes⁴¹. También el SAHS se ha relacionado con la angina vasoespástica⁴².

4.3. Pronóstico de la CI en pacientes con SAHS

Varios han sido los trabajos que han evaluado cómo influye el SAHS en la evolución y el pronóstico de la cardiopatía isquémica. Peker, *et al.*, en un análisis de mortalidad cardiovascular, evaluaron a un grupo de 62 pacientes con cardiopatía isquémica que habían precisado ingreso en UCI por un episodio isquémico. Se realizó un estudio de sueño en fase estable y un seguimiento a cinco años. Se observó una mortalidad del 37,5% en el grupo de pacientes con SAHS (definido por un IAH >10), frente al 9,3% del grupo sin SAHS, siendo estas diferencias estadísticamente significativas⁴³. Moore, *et al.*⁴⁴ estudiaron el pronóstico de la enfermedad coronaria establecida en función de la presencia o no de alteración respiratoria durante el sueño, fijando un IAH >10 y un índice de desaturación de oxígeno (ODI) >5 como puntos de corte. Evaluaron a un grupo de 408 pacientes menores de setenta años con un seguimiento de cinco años dirigido a evaluar la mortalidad por cualquier causa, el infarto de miocardio y los eventos cerebrovasculares. Se observó un aumento del riesgo para estos eventos en el grupo de pacientes que presentaba alteración respiratoria durante el sueño, siendo de 1,7 para un ODI >5 y de 1,62 para un IAH >10.

4.4. Tratamiento del SAHS en pacientes con CI

Así pues, si pensamos que el SAHS conduce a un aumento de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular es fácil pensar que el tratamiento con CPAP debería disminuir tales efectos.

Un estudio observacional a 1.652 pacientes con seguimiento de diez años evaluó eventos cardiovasculares fatales (muerte por IAM e ictus) y no fatales (IAM no mortal, ictus no mortal, cirugía de bypass coronario y necesidad de cateterismo coronario). Los grupos comparados fueron: población sana, roncadorees simples, SAHS leve-moderado sin CPAP, SAHS grave sin CPAP y SAHS tratados con CPAP. La incidencia de eventos cardiovasculares fatales más alta se halló en el grupo de SAHS grave sin CPAP, siendo esta de 1,06 por cada 100 personas/año y la de eventos cardiovasculares no fatales de 2,13 por cada 100 personas/año. El análisis multivariante ajustado por posibles factores de confusión mostró que el grupo de SAHS grave sin CPAP presentaba un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovas-

culares fatales, OR 2,87, y no fatales, OR 3,17, comparado con el grupo de pacientes sanos, y que el grupo de pacientes de SAHS en tratamiento con CPAP no mostraba un aumento de las muertes de origen cardiovascular⁴⁵. Estudios más recientes también han demostrado los beneficios del tratamiento con CPAP en la cardiopatía isquémica. Capodanno, *et al.*⁴⁶ reclutaron de forma consecutiva una muestra de pacientes remitidos para cateterismo coronario a los que se realizó un estudio de sueño. Se seleccionaron los pacientes que presentaban enfermedad coronaria confirmada y SAHS en grado moderado-grave de cara a evaluar la aparición de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores (MACCE) a tres años en función del tratamiento o no con CPAP. La incidencia de aparición de estos eventos fue menor en el grupo tratado con CPAP (12% frente a 44%), siendo estas diferencias significativas. Tras ajustar por diferencias en las características basales, el tratamiento con CPAP se asoció con una disminución del riesgo de eventos mayores MACCE, con un RR 0,18 (IC 95%: 0,04-0,78).

Así pues, todo apunta a que el SAHS es un factor de riesgo que puede ocasionar cardiopatía isquémica y a que el pronóstico de ésta mejora tras el tratamiento con CPAP, por lo que habrá que pensar en su diagnóstico en este grupo de pacientes. Dado el auge actual de estas investigaciones, es más que probable que en los próximos años se termine de apuntalar esta asociación.

5. Arritmias cardiacas y SAHS

En 1977, Tilkian, *et al.* refirieron una alta prevalencia de arritmias cardiacas en una serie de 15 pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)⁴⁷. Desde entonces se han publicado numerosos trabajos que demuestran que estos eventos ocurren con mayor frecuencia en pacientes con SAHS que en la población general; su incidencia aumenta, además, con el número de episodios de apnea y la gravedad de la hipoxemia asociada⁴⁸. Algunos estudios indican que las arritmias nocturnas ocurren en más del 50% de los pacientes con SAHS⁸. Pueden presentarse a diversos niveles del sistema de electroconducción cardiaca, siendo la más frecuente la bradicardia, alcanzando incluso el bloqueo auriculoventricular (BAV)⁴⁹.

La hipoxemia producida durante la apnea induce la estimulación del cuerpo carotídeo y la activación vagal cardiaca. Aunque la respuesta vagal a menudo provoca una bradicardia

perceptible, en alrededor del 10% de los pacientes con SAHS provoca bradiarritmias, como el BAV y la asistolia, incluso en ausencia de trastornos de la conducción cardíaca⁸. Asimismo, tras el evento respiratorio, se produce una activación del sistema nervioso simpático debido a la sinergia entre la hipoxia, la hipercapnia y el incremento de los esfuerzos toraco-abdominales, resultando en taquicardia.

No obstante, no existen, hasta la fecha, estudios epidemiológicos aleatorizados que hayan demostrado la existencia de una relación significativa entre este tipo de arritmias y el SAHS. En los estudios observacionales disponibles, las bradiarritmias, como el BAV, la pausa sinusal y la asistolia ocurren en hasta el 18% de los pacientes con SAHS grave (IAH >30), porcentaje notablemente elevado en comparación con una población de individuos de entre sesenta y ochenta y cinco años, en los que la prevalencia de bradiarritmias durante el sueño es de sólo el 3%⁵⁰. Las bradiarritmias parecen ocurrir, además, de forma más frecuente durante la fase REM del sueño, probablemente debido a un aumento del tono parasimpático. Otros trabajos sugerían que las características del nodo sinusal y del sistema de conducción auricular en los pacientes con SAHS y bradiarritmias nocturnas eran normales o casi normales durante la vigilia, y el tratamiento con CPAP hizo desaparecer las bradiarritmias, lo que sugiere que el SAHS puede inducir trastornos del ritmo cardíaco. Por ello, estos trabajos indican que el tratamiento de las bradiarritmias, en pacientes con sistema de conducción normal, debería ir asociado al despistaje y tratamiento del SAHS⁸.

En el *European Multicenter Polysomnographic Study*, publicado en 2007, se describe una prevalencia de SAHS del 59% en una serie de 98 pacientes portadores de marcapasos. Los autores del estudio plantean la cuestión de si el tratamiento inicial del SAHS hubiera cambiado la indicación de estimulación cardíaca en algunos de estos pacientes y argumentan que en los pacientes con marcapasos se debería realizar un *screening* del SAHS debido a sus efectos deletéreos a nivel cardiovascular⁵¹. En este sentido, algunos fabricantes de marcapasos ya están incluyendo en sus dispositivos un *software* que usa un sensor de volumen respiratorio para monitorizar los patrones respiratorios e identificar posibles pausas de apnea.

5.1. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más común y la responsable de aproximadamente un tercio de las hospitalizaciones por arritmia cardíaca. En los pacientes con

SAHS, la hipoxemia, la activación simpática, los cambios transpulmonares de presión y la inflamación sistémica pueden ser mecanismos que predisponen a su desarrollo⁸.

Numerosos estudios han analizado la relación existente entre el SAHS y el riesgo de sufrir FA. El primer estudio publicado que mostraba de forma independiente la prevalencia de FA en un amplio grupo de pacientes con SAHS moderado-grave (IAH >25) lo realizaron en 1983 Guillemainault, *et al.* que efectuaron un estudio Holter electrocardiográfico de 24 h simultáneo a la poligrafía respiratoria a 400 individuos. Se constató una prevalencia del 3% de FA en estos pacientes frente al 0,4%-1% en cohortes similares de población general⁴⁸.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, aunque no todos⁵², encuentran que la asociación entre estas dos enfermedades es independiente de posibles factores de confusión como la edad avanzada, la obesidad, la hipertensión arterial o el fallo cardiaco.

En 2006, Mehra, *et al.* compararon un grupo de 228 sujetos que padecían trastornos respiratorios del sueño (índice de alteración respiratoria, IAR \geq 30) con 338 sujetos que no los padecían (IAR <5) concluyendo que las personas que sufren graves trastornos respiratorios del sueño tienen de dos a cuatro veces más probabilidades de presentar arritmias complejas (FA, taquicardia ventricular no sostenida y ectopia ventricular compleja) que aquellos que no los sufren, incluso después de ajustar por posibles factores de confusión.

En un estudio retrospectivo con 3.542 pacientes publicado en 2007 por Gami, *et al.* se trató de determinar si la obesidad y el SAHS predicen de forma independiente la incidencia de FA. Se concluyó que la obesidad y la magnitud de la desaturación de oxígeno nocturna son factores de riesgo independientes para la aparición de FA pero sólo con resultados estadísticamente significativos en individuos menores de sesenta y cinco años de edad. En otra cohorte retrospectiva con cerca de 7.000 pacientes se observó que aquellos individuos que presentaban un IAH >5 tenían un 55% más de riesgo de sufrir FA durante un periodo de seguimiento de doce años. Asimismo, en un metaanálisis publicado en 2011 por Ng, *et al.* se demostró que el SAHS aumentaba en un 25%⁵³ el riesgo de recurrencia de la FA tras una ablación por radiofrecuencia.

En cuanto al impacto del tratamiento del SAHS sobre el riesgo de FA, las pruebas científicas son limitadas. En 1983, Guillemainault, *et al.* ya describían que, en los pacientes de su cohorte que habían sufrido una traqueotomía, no se observó la presencia de arritmias tras dicho procedimiento. En un estudio observacional publicado en 2013 que incluía a 62 pacientes

con SAHS que fueron sometidos a ablación por radiofrecuencia, el uso de CPAP se asoció a una menor tasa de recurrencia de FA (28% en tratados con CPAP frente al 63% en no tratados).

5.2. Arritmias ventriculares

La presencia de arritmias ventriculares (taquicardia ventricular no sostenida, bigeminismo, trigeminismo, cuadrigeminismo) también parece encontrarse incrementada en los pacientes con SAHS. En el *Sleep Heart Health Study*, por ejemplo, se observó una relación significativa entre los trastornos del sueño y la ectopia ventricular nocturna ($P < 0,0003$)⁵¹. Algunos autores señalan una prevalencia de hasta el 66% (frente al 0-12% de la población general). Este tipo de eventos ocurre con mayor frecuencia durante las fases de apnea que durante la hiperpnea⁵⁴ y, sobre todo, cuando se alcanzan desaturaciones arteriales de oxígeno por debajo del 60%⁵⁵. Es probable que la hipoxemia, la presencia de bradiarritmias y la activación simpática desempeñen un papel en la génesis de este tipo de eventos.

En pacientes que tienen síndrome de QT largo, el SAHS se asocia con una prolongación del espacio QT⁵⁶. Incluso existen algunas pruebas científicas de que el SAHS podría relacionarse con un mayor riesgo de muerte súbita, especialmente en aquellos pacientes que presentan un mayor grado de desaturación arterial de oxígeno⁵⁷.

El tratamiento del SAHS puede disminuir la incidencia y la gravedad de las arritmias ventriculares. Un ensayo aleatorizado controlado, publicado en 2005, realizado a 18 pacientes que habían sufrido un fallo cardiaco y tenían SAHS, mostró que tras un mes de tratamiento con CPAP se reducía en un 58% la frecuencia de extrasistolia durante el sueño de forma paralela al descenso que se producía en la actividad del sistema nervioso simpático (determinada por una reducción en la concentración nocturna de norepinefrina urinaria).⁵⁸

6. Enfermedad cerebrovascular y SAHS

6.1. Introducción

El ictus es la primera causa de discapacidad grave en el adulto, la primera causa de mortalidad entre las mujeres, la segunda en los varones y supone un porcentaje elevado de los costes sanitarios, según datos del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. En España, la incidencia del ictus es de 200 casos por cada 100.000 habitantes/año. Esta enfermedad es más frecuente a partir de los cincuenta y cinco años y su riesgo aumenta proporcionalmente con la edad. Según los expertos, si se controlaran los factores de riesgo se podrían evitar hasta el 80% de los casos de ictus; entre estos factores se encuentran la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo, el hábito enólico, la hiperhomocistinemia, el sedentarismo, la fibrilación auricular y la diabetes mellitus. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), que afecta a entre el 2 y el 4% de la población general y a un 20% de individuos mayores de sesenta y cinco años, ocupa un lugar importante a día de hoy entre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular⁵⁹. Se conocen con más detalle los distintos mecanismos fisiopatológicos intermedios por los que la apnea podría favorecer la aparición de isquemia cerebral; entre ellos destaca la aparición de arritmias, los cambios hemodinámicos de la circulación cerebral y un estado protrombótico. Asimismo, se ha comprobado que el tratamiento del SAHS con CPAP es beneficioso para normalizar estas alteraciones y podría tener cierta repercusión en la reducción de riesgo de padecer episodios isquémicos.

6.2. Relación entre SAHS y enfermedad cerebrovascular

Desde 1985 se vienen publicando estudios de casos-controles y transversales que han demostrado la conexión existente entre la presencia de roncopatía y el riesgo de padecer ictus⁶⁰⁻⁶⁶. El problema de estos estudios es que hablan únicamente de ronquidos y no analizan la presencia de apneas, que representan datos más objetivos. Además, se trata en su mayoría de estudios retrospectivos, por lo que no sirven para establecer una relación causa-efecto entre apnea e ictus. A lo largo de los años, han aparecido estudios de diseño prospectivos bien planificados que han demostrado de manera fehaciente que la relación entre SAHS e ictus es causal, independiente de los otros factores de riesgo relacionados.

Se han publicado diferentes estudios de prevalencia para demostrar la asociación entre ellos; Shahar, *et al.*²⁷, en un estudio transversal y en una muestra de la cohorte del *Sleep Heart Health Study* (SHHS) de 6.424 individuos de la población general, observaron que la prevalencia de ictus se incrementaba de manera lineal cuanto mayor era el índice de apneas-hipopneas (IAH). Individuos con un IAH >11 tenían un riesgo de padecer ictus de 1,58 (1,02-2,46) veces mayor que aquellos con IAH <1,3 con una $p=0,03$. Sin embargo, tras realizar un ajuste completo de todos los factores de confusión, no se encontró significación estadística. Artz, *et al.*⁶⁷, mediante otro estudio transversal sobre 1.475 pacientes extraídos de la cohorte de Wisconsin, observaron, al igual que en el anterior estudio, que individuos que presentaban un IAH ≥ 20 tenían más riesgo de padecer ictus (OR 4,33; 95% intervalo de confianza: 1,32-14,24; $p=0,02$) comparado con sujetos con IAH <5 tras ajustar factores de confusión. Por último, Johnson, *et al.*⁶⁸, a través de un importante metaanálisis (29 estudios recogidos) de 2.343 ictus isquémicos, hemorrágicos y accidentes isquémicos transitorios (AIT), observaron que la frecuencia de trastornos respiratorios del sueño (IAH >5) era de un 72% y de un 38% en aquellos con IAH >20. La mayoría de los ictus fueron isquémicos, y tenían un mayor porcentaje de ictus los individuos varones, aquellos con ictus de repetición y etiología desconocida.

Otros estudios han analizado la relación que hay entre la presencia de trastornos respiratorios del sueño y el momento de aparición del ictus. Parra, *et al.*⁶⁹ publicaron un estudio prospectivo con 166 pacientes remitidos a la unidad de ictus; realizaron un estudio de sueño en la fase aguda de ictus y, posteriormente, uno en la fase estable (tres meses después). El índice de apnea-hipopnea y el índice de apnea central resultaron significativamente inferiores en la fase estable en comparación con la fase aguda, mientras que el índice de apnea obstructiva permanecía sin cambios. Esto habla a favor de la presencia de apnea obstructiva como factor de riesgo previo al ictus y que las apneas centrales habrían desaparecido en la evolución (debido a que podrían haber sido provocadas por daño directo del propio ictus).

Mediante pruebas científicas ha quedado demostrado que la mayoría de los episodios de muerte súbita por causa cardio o cerebrovascular tienen lugar durante las horas de sueño, cuestión que ha llevado a pensar en la relación de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) que acontecen durante esas horas (con sus consecuentes mecanismos neurohormonales y electrofisiológicos). Gami, *et al.*⁴⁰ concluyeron que los pacientes con SAHS tenían un mayor riesgo de sufrir acontecimientos vasculares y muerte súbita durante las horas de

sueño en comparación con pacientes sin apnea del sueño (46% frente a 21%). Sin embargo, no se han encontrado diferencias entre la localización del ictus y la presencia de TRS a pesar de que su implicación podría tener beneficios en lo terapéutico. Parra, *et al.*⁶⁹, en el estudio anteriormente citado, no encontraron relación entre el tipo o la presencia de TRS y la localización topográfica de la lesión neurológica o vascular, aunque pacientes con ictus hemorrágicos tenían mayor número de apneas centrales. Asimismo, Johnson, *et al.*⁶⁸, a través del metaanálisis, no concluyeron diferencias estadísticamente significativas debido al escaso número de ictus hemorrágicos y de AIT, pero sí observaron que la prevalencia de SAHS era menor en los AIT en comparación con los ictus isquémicos y hemorrágicos (52% frente al 61% frente al 71%, respectivamente).

Se han publicado diferentes estudios de incidencia para demostrar con criterio de causalidad la relación existente entre TRS e ictus. En el análisis longitudinal realizado por Artz, *et al.*⁶⁷ en 2005, en un total de 1.189 individuos de la población libre de enfermedad cerebrovascular se identificaron un total de 14 ictus. Se concluyó que los individuos con un IAH >20 corrían más riesgo de sufrir un primer episodio de ictus en los siguientes cuatro años de seguimiento (OR 4,31; 95% intervalo de confianza: 1,31-14,15; p=0,02) y que dicho riesgo permanecía elevado, pero sin significación estadística, tras realizar ajuste por sexo, edad e IMC (OR 3,08; 95% intervalo de confianza: 0,74-12,81; p=0,12). En el mismo año, Yaggi, *et al.*⁷⁰, en una cohorte de 1.022 pacientes seleccionados de la unidad del sueño durante un periodo de seguimiento medio de 3,4 años observaron que la presencia de SAHS (IAH >5) aumentaba casi el doble el riesgo de sufrir un evento combinado de ictus o muerte respecto al grupo de pacientes sin SAHS (OR 1,97; IC 95%: 1,12-3,48). Se encontró asimismo una relación dosis-efecto significativa. A mayor IAH, mayor era el riesgo de padecer el evento. A pesar de los resultados, habría que tener en cuenta que los pacientes eran seleccionados de una unidad de sueño y los riesgos se calcularon con respecto a la probabilidad de padecer un evento combinado. Importante es el estudio realizado por Redline, *et al.*⁷¹ que publicaron resultados del *Sleep Heart Health Study* con 5.422 pacientes de la población general libre de ictus con una media de seguimiento de 8,7 años. Se describieron 193 nuevos casos de ictus. Se concluyó de manera significativa que los varones con IAH >19 presentaban un riesgo de padecer un nuevo ictus ajustado por factores de confusión con una HR 2,86 (1,10-7,39; p=0,016) y existía una relación lineal conforme aumentaban los cuartiles de IAH. En mujeres, la presencia de ictus no se relacionó con los cuartiles de IAH, pero el riesgo sí aumentaba cuando el índice de apnea-hipopnea obstructivo (IAHO) era mayor de 25.

Respecto a datos sobre la aparición de nuevos eventos cardiovasculares y mortalidad, Martínez-García, *et al.*⁷² realizaron un estudio prospectivo observacional con 223 pacientes con ictus. Se efectuó un estudio de sueño en 166 pacientes a los dos meses tras el ictus (31 IAH <10, 30 IAH 10-19, 96 IAH ≥20). Se ofreció tratamiento con CPAP a los pacientes con IAH ≥20 y se les hizo un seguimiento durante cinco años. Se concluyó que los pacientes con IAH ≥20 que no toleraron la CPAP (n= 68) mostraban un incremento en el riesgo ajustado de mortalidad (HR 2,69; IC 95%: 1,32-5,61) comparado con los pacientes con IAH <20 (n=70) y un incremento en el riesgo ajustado de mortalidad (HR 1,58; IC 95%: 1,01-2,49; p=0,04) comparado con los pacientes con SAHS moderado-grave que sí toleraron la CPAP (n=28). Continuando dicho estudio, Martínez García, *et al.*⁷³ publicaron nuevos resultados tras un periodo de seguimiento de siete años con los mismos pacientes. En este estudio se concluyó que los pacientes con SAHS moderado-grave (IAH ≥20) que no toleraron la CPAP (n=68) presentaban un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, especialmente nuevos ictus isquémicos (HR 2,87; IC 95%: 1,11-7,71; p=0,03) comparado con los pacientes con SAHS moderado-grave que toleraban la CPAP (n=28).

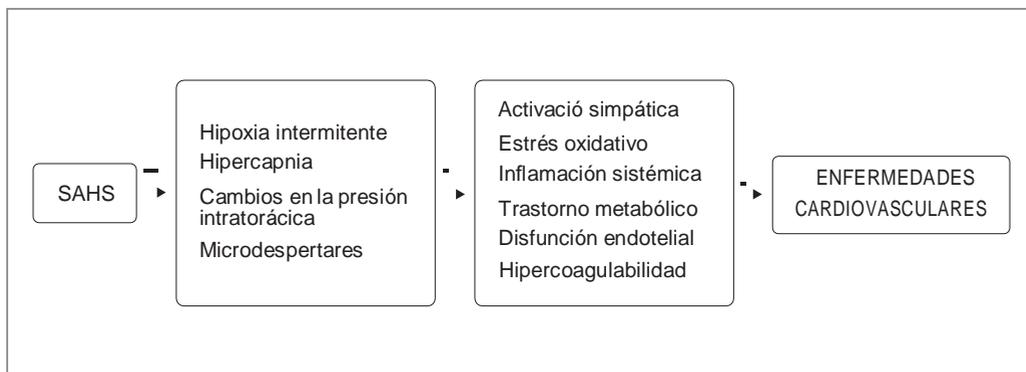
A pesar de las notables pruebas científicas que muestran el SAHS como factor de riesgo independiente para la aparición de ictus, existen a día de hoy pocos estudios para comprobar si el tratamiento con CPAP tiene influencia en la aparición del ictus o en sus consecuencias. Parra, *et al.*⁶⁰ publicaron un estudio aleatorizado, multicéntrico y controlado con 235 pacientes con primer episodio de ictus isquémico. Se realizó un estudio de sueño en todos ellos, y en 140 el IAH fue mayor de 20. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con CPAP entre tres y seis días después de haber padecido el ictus (n=71) o tratamiento convencional (n=69). Se evaluaron diferentes cuestionarios sobre la gravedad del ictus, la recuperación funcional, la calidad de vida (índice de Barthel, escala canadiense, escala de Rankin, cuestionario SF-36), el tiempo hasta la aparición de un nuevo evento vascular y la mortalidad al inicio y después de uno, tres, doce y veinticuatro meses. El porcentaje de pacientes con mejoría neurológica un mes tras el ictus fue superior en el grupo que había recibido tratamiento con CPAP (objetivado en las escalas de Rankin y canadiense). El tiempo medio hasta la aparición de eventos vasculares fue mayor en el grupo CPAP, aunque la supervivencia libre de eventos cardiovasculares fue similar en ambos grupos. La tasa de mortalidad cardiovascular fue de 0% en el grupo CPAP frente al 4,3% en el grupo control.

En pacientes con ictus, la presencia de SAHS está asociada con peores resultados a nivel funcional. Ryan, *et al.*⁷⁴ realizaron un estudio para comprobar si el tratamiento con CPAP en pacientes con ictus conllevaría una mejoría en los aspectos neurocognitivo, funcional y motor. Pacientes con ictus fueron aleatorizados a recibir tratamiento estándar con rehabilitación (n=22) o con CPAP (n=22). El grupo de CPAP no presentó efectos adversos y sí una mejoría a nivel funcional y motor según diferentes escalas. Por contraposición, no se observaron resultados de significación estadística de mejoría a nivel neurocognitivo.

6.3. Conclusiones

La presencia de trastornos respiratorios del sueño se asocia a una mayor probabilidad de padecer ictus y a un peor pronóstico, una vez que el ictus ha tenido lugar, a nivel funcional, con la aparición de nuevos eventos vasculares y aumento de la mortalidad. Existen pocos estudios sobre las ventajas que presenta la CPAP en pacientes con ictus; los publicados a día de hoy apuntan al papel protector que representa en el plano cerebrovascular, pues actúa sobre los factores de riesgo asociados, y a la mejoría que se da en el pronóstico.

Figura 1. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos que vinculan el SAHS con las enfermedades cardiovasculares.



SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Bibliografía

1. Grupo Español de Sueño (GES). Consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 Supl. 4: 7-9.
2. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 333-352.
3. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
4. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.
5. Sánchez de la Torre M, Campos Rodríguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 61-72.
6. Alonso Fernández A, García Río F, Arias MA, Hernanz A, de la Peña M, Piérola J, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax* 2009; 64: 581-586.
7. Baguet JP, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407-3412.
8. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.
9. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest* 1991; 88: 1054-1057.
10. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 44-52.

11. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171.
12. Pratt Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-459.
13. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996; 80: 773-781.
14. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612-619.
15. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37: 119-128.
16. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.
17. Durán-Cantolla J, Egea C, García-Río F. Síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño e hipertensión arterial. En: Sociedad Española de Sueño (editor). *Tratado de Medicina del Sueño*. Madrid: Editorial médica panamericana 2015; 559-573.
18. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
19. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2012; 307: 2169-2176.
20. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1159-1164.

21. Cano Pumarega I, Durán Cantolla J, Aizpuru F, Miranda Serrano E, Rubio R, Martínez Null C, et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1299-1304.
22. Martínez García MA, Gómez Aldaraví R, Soler Cataluña JJ, Martínez TG, Bernácer Alpera B, Román Sánchez P. Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 951-957.
23. Martínez García MA, Capote F, Campos Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-2415.
24. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726.
25. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
26. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 587-596.
27. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
28. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-360.
29. Javaheri S, Caref EB, Chen E, Tong KB, Abraham WT. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 539-546.

30. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1036-1046.
31. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
32. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.
33. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 1980; 61: 626-633.
34. Kato M, Roberts Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
35. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625-630.
36. D'Alessandro R, Magelli C, Gamberini G, Bacchelli S, Cristina E, Magnani B, et al. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *BMJ* 1990; 300: 1557-1558.
37. Bhattacharyya N. Sleep and health implications of snoring: A populational analysis. *Laryngoscope* 2015; 125: 2413-2416.
38. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-663.
39. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. *Am J Med* 1996; 101: 251-256.
40. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.

41. Glantz H, Thunström E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdebäck J, et al. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10: 350-356.
42. Tamura A, Kawano Y, Ando S, Watanabe T, Kadota J. Association between coronary spastic angina pectoris and obstructive sleep apnea. *J Cardiol* 2010; 56: 240-244.
43. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-86.
44. Moee T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913.
45. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
46. Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, Marchese A, Salemi A, Quartarone L, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2014; 15: 402-406.
47. Tilkian AR, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons BL, Dement WC. Sleep induced apnea syndrome: relevance of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63: 348-358.
48. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494.
49. Parra-Ordaz O. Riesgo cardiovascular en el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 Supl. 5: 30-35.
50. Valentina A, Rossi, John R, Stradling, Malcolm Kohler. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013; 41: 1439-1451.

51. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clementy J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation* 2007; 115: 1703-1709.
52. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 2004; 125: 879-885.
53. Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
54. Yan CM, Juvet S, Leung R, Bradley TD. Timing of nocturnal ventricular ectopy in heart failure patients with sleep apnea. *Chest* 2008; 133: 934-940.
55. Shepard JW Jr, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335-340.
56. Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, et al. Obstructive sleep apnea in patients with congenital long QT syndrome: implications for increased risk of sudden cardiac death. *Sleep* 2015; 38: 1113-1119.
57. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J AM Coll Cardiol* 2013; 62: 610-616.
58. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60: 781-785.
59. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
60. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325-1326.

61. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987; 294: 16-19.
62. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Curless RH, Bates D, James OF. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 83: 555-562.
63. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1021-1025.
64. Jennum P, Schultz-Larsen K, Davidsen M, Christensen NJ. Snoring and risk of stroke and ischaemic heart disease in a 70 year old population: a 6-year follow-up study. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1159-1164.
65. Neau J, Meurice J, Paquereau J, Chavagnat J, Ingrand P, Gil R. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 63-68.
66. Hu F, Willet W, Manson J, Colditz GA, Rimm EB, Speizer FE, et al. Snoring and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 308-313.
67. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
68. Karin G, Johnson, Douglas C. Johnson. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 131-137.
69. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-380.
70. Yaggi KH, Concato J, Kernan W, Lichtman JH, Brass IM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-2041.
71. Redline S, Yenkyan G, Gottlieb D, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive Sleep Apnea—Hypopnea and Incident Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-277.
72. Martínez García MA, Soler Cataluña JJ, Ejarque Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Reduces Mortality in Patients with Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea. A 5-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.

73. Martínez García MA, Campos Rodríguez F, Soler Cataluña JJ, Catalán Serra P, Román Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012; 39: 906-912.
74. Ryan CM, Bayley M, Green R, Murray BJ, Bradley D. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke* 2011; 42: 1062-1067.

El síndrome de apnea del sueño en poblaciones de alto riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, ictus y cardiopatía isquémica

Autores

Pablo Catalán Serra

Marta Ballester Canelles

Juan José Ruiz Cubillán

Elsa Naval Sendra

Resumen

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de episodios obstructivos repetidos en la vía aérea superior durante el sueño. Ellos van a ser los responsables de la aparición de microdespertares, cambios en la presión intratorácica y lances intermitentes de hipoxia y reoxigenación. Existen cada vez más pruebas en la bibliografía médica de que el SAHS provoca ciertas enfermedades cardiovasculares o empeora su pronóstico. Parece que estas pruebas se basan en factores fisiopatológicos, puesto que los pacientes aquejados de SAHS desarrollan mecanismos intermedios (arterioesclerosis, inflamación sistémica, hipercoagulabilidad, activación simpática y otras alteraciones metabólicas) capaces de dar lugar a la aparición de ciertas enfermedades cardiovasculares.

El SAHS es una causa conocida de hipertensión arterial sistémica, y debe sospecharse su existencia en individuos hipertensos, especialmente en los que presentan hipertensión arterial resistente al tratamiento. En los pacientes que tienen SAHS, el tratamiento adecuado con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) ha demostrado una reducción significativa de las cifras tensionales. EL SAHS también supone un factor de riesgo conocido de ictus en individuos de todas las edades. Sin embargo, la asociación existente entre el SAHS y

la aparición de cardiopatía isquémica parece verse influida por la edad, observándose, sobre todo, en individuos de mediana edad. Las pruebas disponibles se fundamentan en estudios efectuados mayoritariamente en hombres pertenecientes a este grupo etario, existiendo escasos estudios realizados en mujeres o pacientes ancianos. La mayoría de estos trabajos han demostrado la eficacia del tratamiento mediante CPAP tanto en la prevención cardiovascular primaria como en la secundaria. En el siguiente capítulo nos proponemos exponer las pruebas clínicas y epidemiológicas que apoyan la existencia de una relación entre el SAHS y ciertas enfermedades cardiovasculares, así como el efecto del tratamiento mediante CPAP en estas relaciones.

Existen cada vez más pruebas en la bibliografía médica de que el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) provoca ciertas enfermedades cardiovasculares o empeora su pronóstico. Las consecuencias cardiovasculares del SAHS han sido objeto de numerosos estudios en la población general de mediana edad, en los cuales se ha objetivado un incremento en el riesgo cardiovascular. Los estudios realizados hasta la fecha coinciden en que el SAHS no tratado supone un factor de riesgo tanto de eventos cardiovasculares mortales como de no mortales de manera global; estos estudios han demostrado que hay una asociación positiva entre el SAHS y la patología cardiovascular que alcanza significación estadística¹⁻⁴. Algunas de las alteraciones inflamatorias, neuronales, humorales y vasculares presentes en el SAHS parecen estar implicadas en el inicio y la progresión de las consecuencias cardiovasculares que provoca este. Los pacientes que tienen SAHS desarrollan mecanismos intermedios capaces de dar lugar a una enfermedad cardiovascular, por ejemplo, arterioesclerosis, inflamación sistémica, hipercoagulabilidad, activación simpática y otras alteraciones metabólicas⁵. Todavía se desconoce la importancia relativa de cada uno de ellos en el desarrollo de las distintas enfermedades cardiovasculares relacionadas con el SAHS. La coexistencia de obesidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa en el SAHS ha dificultado el estudio del riesgo independiente que representa el SAHS respecto a las enfermedades cardiovasculares al actuar como variable de confusión.

Hoy en día sabemos que las apneas obstructivas inducen una hipoxemia intermitente grave y la retención de dióxido de carbono (CO₂) durante el sueño, dando lugar a una caída de

la saturación arterial de oxígeno (SaO_2), interrumpiendo así la estructura normal de las respuestas autónomas y hemodinámicas del sueño. Ello ocasiona un aumento de la actividad simpática de los vasos sanguíneos periféricos y, finalmente, vasoconstricción^{6,7}. Con cada episodio de apnea se puede producir una elevación importante de la presión arterial (PA)⁸, y ello origina un mayor estrés hemodinámico, hipoxemia grave, hipercapnia y activación adrenérgica (figura 1). Todos estos mecanismos promueven el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁹.

1. SAHS e hipertensión arterial

En estos momentos disponemos de pruebas suficientes para afirmar que el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA)¹⁰. Diferentes metaanálisis y estudios recientes (figura 2) verifican que el tratamiento con CPAP es capaz de reducir la PA¹¹ de manera significativa.

1.1. Prevalencia

La HTA presenta una elevada prevalencia en todo el mundo, afecta a un 20% de la población adulta y está estrechamente vinculada con el conjunto de enfermedades cardiovasculares. Es el primer factor de riesgo de mortalidad general y el tercero más importante de discapacidad¹². Tanto el SAHS como la HTA son patologías muy prevalentes y, a menudo, se presentan de forma sincrónica. Se estima que un 50% de los pacientes con SAHS presenta HTA (aunque algunas series han descrito una prevalencia hasta del 83%) y entre el 30 y el 50% de los hipertensos padecen SAHS¹³.

1.2. Mecanismos fisiopatológicos

Diferentes mecanismos están implicados en la aparición de hipertensión arterial en los pacientes con SAHS. Desde un punto de vista fisiopatológico, las apneas e hipopneas nocturnas, fruto de la obstrucción intermitente de la vía aérea superior, producen fenómenos de hipoxia intermitente; se genera así la activación de quimiorreceptores que dan lugar a la activación del tono simpático. Dicho estímulo simpático produciría hipertensión arterial sistémica por medio de vasoconstricción sistémica, retención hidrosalina y el estímulo consiguiente sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por otro lado, la activación simpática, la hipoxia

intermitente y el estrés oxidativo, provocado por la producción de radicales libres (generado por los episodios de isquemia y reperfusión asociados a las apneas), causarían también lesión y disfunción endotelial, lo cual llevaría, finalmente, a la aparición de hipertensión arterial⁹.

1.3. Efecto del SAHS sobre la hipertensión arterial

El SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA esencial, pudiendo preceder y predecir su aparición. La asociación entre HTA y SAHS se describió por primera vez hace más de treinta años, pero esta relación ha cobrado especial relevancia y aceptación al publicarse los resultados obtenidos en dos grandes estudios de cohortes (*Sleep Health Health Study* (SHHS) y *Wisconsin Sleep Cohort Study*) que demostraron la existencia de una relación causal entre ambos independiente de otros potenciales factores de confusión (obesidad, distribución de la grasa corporal, sexo y edad)¹⁴, observándose un incremento en la prevalencia¹⁵ y la incidencia de HTA en la población de pacientes aquejados de SAHS^{10,17}. El efecto del SAHS sobre la HTA es evidéntísimo en individuos de mediana edad en comparación con sujetos de mayor edad.

Aunque el impacto del SAHS sobre la HTA podría considerarse modesto, su importancia radica en que su efecto es dosis-dependiente y la prevalencia de la HTA se eleva al aumentar la gravedad del SAHS. Así, los pacientes con SAHS y un IAH ≥ 30 corren un mayor riesgo de presentar HTA que los sujetos sin SAHS, siendo mayor la prevalencia de HTA cuanto más grave es el SAHS¹⁸. Apoyando estos resultados, la cohorte de Wisconsin, en un seguimiento longitudinal prospectivo a cuatro años efectuado a más de 900 pacientes, demostró una relación significativa entre la gravedad del SAHS y el desarrollo de HTA durante un largo periodo de seguimiento¹⁰. En este mismo sentido, en estudios en modelo animal realizados en perros en los que se aplicaron válvulas electrónicas generadoras de apneas que producían oclusión intermitente nocturna a nivel traqueal, registrándose el desarrollo de HTA diurna pasadas entre tres y cinco semanas, se objetivó una normalización de la presión sanguínea tras la eliminación de las apneas nocturnas, así como una reducción de las cifras tensionales a corto plazo tras la instauración del tratamiento con CPAP¹⁹.

Algunos trabajos realizados en pacientes con SAHS no tratados con CPAP han puesto de manifiesto que hasta un 84% de sujetos presenta un patrón *non-dipper*²⁰, definido como aquel que muestra una atenuación del descenso fisiológico de la presión arterial en el paso

de la vigilia al sueño, el cual se ha correlacionado con una mayor afectación de órganos diana y aumento de morbilidad cardiovascular²¹. En un estudio de la cohorte de Wisconsin publicado recientemente, se investigó la relación del patrón *non-dipper* con el SAHS-REM; se halló una asociación estadísticamente significativa y de tipo dosis-respuesta, observándose un mayor riesgo de desarrollar un patrón *non-dipper* tanto sistólico como diastólico a medida que aumentaba la gravedad del SAHS-REM²².

El SAHS es una de las principales causas de hipertensión arterial resistente. Logan, *et al.* observaron que la prevalencia del SAHS en los pacientes con HTA resistente era del 83%²³. El SAHS parece ser un predictor independiente de HTA no controlada en pacientes de menos de cincuenta años de edad²⁴. Se postula que el aumento de la aldosterona podría contribuir a ello²⁵. Por tanto, podemos afirmar que, de acuerdo con las pruebas de que disponemos actualmente, el SAHS supone una de las causas más relevantes de aparición de HTA²⁶. Esto ha hecho que se haya incluido en la guía de manejo de HTA de la ESH/ESC en 2007, actualizada en 2014²⁷, y en otras guías clínicas de importancia internacional como el séptimo comité de la JNC 2003²⁸.

1.4. Efecto del tratamiento con CPAP sobre la hipertensión arterial

El tratamiento del SAHS mediante CPAP ha demostrado tener efectos significativos en el descenso de la PA y la actividad simpática durante el sueño. La CPAP, al normalizar el patrón ventilatorio durante el sueño, es capaz de reducir la actividad simpática disminuyendo los niveles de catecolaminas. Somers, *et al.* encontraron que este tratamiento provocaba una marcada reducción en la actividad simpática durante el sueño. Los autores objetivaron una disminución de la actividad simpática durante el sueño REM, llegando incluso a niveles inferiores a los registrados durante la vigilia y similares a los presentados en sujetos normales⁸.

De acuerdo con el resultado de diferentes metaanálisis, se puede afirmar que la CPAP disminuye la presión arterial en los individuos con SAHS e HTA, aunque este efecto es moderado²⁹. A corto plazo, el tratamiento mediante CPAP no parece dar lugar a una mejoría en la PA³⁰. En general, estos estudios sugieren que hay efectos moderados y variables de la CPAP sobre la PA en los pacientes que tienen SAHS. La CPAP, por término medio, reduce la PAS en 2-3 mm Hg; esto ha demostrado ser clínicamente significativo, dado que, a largo plazo, es capaz de disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares²⁸. La reducción de la presión

arterial durante el tratamiento con CPAP es mayor a medida que aumenta la gravedad de la hipertensión arterial. De igual forma, a mayor gravedad del SAHS existirá una mayor respuesta en el descenso de la presión arterial si se aplica el tratamiento mediante CPAP³¹.

Algunos trabajos refieren un efecto escaso de la CPAP sobre la presión arterial en aquellos sujetos que no muestran excesiva somnolencia diurna³². Los estudios realizados con individuos normotensos o que tienen la hipertensión arterial bien controlada son los que evidencian menores reducciones, en contraste con los realizados en pacientes que presentan grados graves de hipertensión o hipertensión resistente; en ellos se demuestra una mayor reducción de cifras tensionales mediante el tratamiento con CPAP. Por otro lado, un estudio centrado en el efecto del tratamiento sobre los niveles de óxido nítrico objetivó que los pacientes aquejados de SAHS que presentaban bajos niveles circulantes de óxido nítrico consiguieron aumentarlos al iniciar el tratamiento con CPAP. Este efecto pudo objetivarse tras la primera noche de tratamiento y se mantuvo presente durante los cinco meses de seguimiento³³.

Bazzano, *et al.* realizaron un metaanálisis con el objetivo de revisar sistemáticamente los ensayos centrados en el efecto que provoca el tratamiento con CPAP sobre la presión arterial en pacientes que tienen SAHS. Este trabajo objetivó una reducción neta media de -2,46 mm Hg en la presión arterial sistólica, -1,83 mm Hg en la diastólica y -2,22 mm Hg en la presión arterial media (PAM) entre los que utilizaban la terapia de CPAP en comparación con el grupo control que no tenía SAHS. Este estudio proporciona, pues, una prueba consistente del efecto reductor que produce el tratamiento con CPAP sobre los niveles de presión arterial en personas que padecen SAHS²⁹. Recientemente, Martínez-García, *et al.*, en un ensayo clínico aleatorizado con 194 pacientes con SAHS e hipertensión arterial refractaria aleatorizados a una rama tratada con CPAP o una rama control sin tratamiento, demostró que el adecuado tratamiento CPAP durante doce semanas, en comparación con el control, produjo una disminución en la media de PA de veinticuatro horas, la presión arterial diastólica y una mejora en el patrón de la presión arterial nocturna³⁴. Otros tratamientos, como el DAM, han objetivado un efecto favorable sobre la presión arterial sistólica, diastólica y la presión arterial media. Cabe destacar que la mayoría de los estudios realizados son de tipo observacional³⁵. Por todo lo expuesto y de acuerdo con las pruebas disponibles, podemos afirmar que los pacientes que tienen SAHS más grave, hipertensión arterial de difícil control y muestran un mejor cumplimiento del tratamiento presentan una reducción de la PA mayor tras el tratamiento con CPAP o dispositivos mandibulares.

2. SAHS y accidente cerebrovascular

Los trastornos respiratorios relacionados con el sueño son comunes en los pacientes que sufren un accidente cerebrovascular (ACV) o un ataque isquémico transitorio (AIT), y se han asociado con desenlaces adversos tanto en la población general como en pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular. La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por el cese intermitente o la reducción del flujo de aire durante el sueño debido a una obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior y puede ser en sí misma un factor de riesgo independiente para tener un accidente cerebrovascular. La respiración de Cheyne-Stokes (presencia de un flujo de aire cíclico crescendo-decrescendo con esfuerzo respiratorio durante la vigilia o el sueño, sin que exista una obstrucción de la vía aérea superior) se considera un tipo de apnea central del sueño (ACS) cuando el esfuerzo decreciendo se acompaña de una apnea durante el sueño.

Las pruebas disponibles, basadas en ensayos clínicos realizados en la población en general, han demostrado que el tratamiento de la AOS mediante CPAP reduce significativamente las apneas y la desaturación de oxígeno nocturna. Sin embargo, los datos obtenidos en los pacientes que han tenido un ictus son más limitados. Por otro lado, la clínica de los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en pacientes que han sufrido un ACV no es tan marcada como en los pacientes que no han sufrido uno previo; por eso, es preciso realizar una prueba de sueño para su diagnóstico.

2.1. Prevalencia del SAHS en pacientes con ictus

La prevalencia del SAHS en pacientes con ictus no es bien conocida a día de hoy. Ello se debe a varias razones. La primera es que muchos de los pacientes que sufren un ictus fallecen, por lo que no se puede estudiar la presencia de un SAHS. Por otro lado, los estudios al respecto sólo incluyen a pacientes remitidos a unidades de rehabilitación. Otra de las explicaciones se fundamenta en el hecho de que la lesión vascular a los centros respiratorios puede dar lugar a un SAHS, por lo que las características respiratorias del sueño pueden cambiar significativamente en el periodo postictal. Varios estudios han observado una alta prevalencia de apnea del sueño en sujetos estudiados poco después de sufrir un accidente cerebrovascular. Un estudio reciente realizado en Suecia observó que de 132 pacientes ingresados, en rehabilitación hospitalaria, sólo 23 presentaban un SAHS obstructivo, 28

mostraban un SAHS de predominio central y dos tenían apneas mixtas³⁶. Por otro lado, se postula que el SAHS podría preceder a la aparición del ictus. Bassetti y Aldrich objetivaron la presencia de un SAHS en el 62% de los pacientes que habían sufrido un AIT en comparación con el 12% de los sujetos que no lo habían tenido³⁷. Este hecho no se ha podido confirmar en estudios posteriores, en los cuales el riesgo de SAHS ha resultado el mismo en sujetos que habían sufrido un ictus y en sujetos que no lo habían padecido³⁸.

2.2. Mecanismos implicados

Los mecanismos por los que el SAHS puede aumentar el riesgo de sufrir accidente cerebrovascular no son bien conocidos hasta el momento. Entre ellos cabría destacar la presencia de una reducción del flujo sanguíneo cerebral como consecuencia de la presión intratorácica negativa que se genera durante una apnea obstructiva. Las reducciones recurrentes de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral precipitan cambios isquémicos en pacientes con pobre reserva hemodinámica (por ejemplo, estenosis arterial intracraneal), particularmente en las zonas fronterizas de los territorios arteriales terminales³⁹. Como resultado, se producen cambios estructurales permanentes en la sustancia blanca de los hemisferios⁴⁰. Por otro lado, la vasodilatación cerebral en respuesta a la hipoxia en pacientes con SAHS puede verse disminuida por la hipoxia intermitente, la disfunción endotelial mediada por la oxidación, el aumento de la actividad simpática y la alteración de la respuesta vasomotora cerebral al dióxido de carbono⁴¹.

Los pacientes aquejados de SAHS tienen una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardíaca, deterioro de la función endotelial vascular, aterogénesis acelerada, diabetes, fibrilación auricular, fenómenos de coagulación protrombóticos, estados proinflamatorios y un aumento de la agregación plaquetaria⁹. Todo ello puede exacerbar alteraciones cerebrovasculares u otros factores de riesgo de sufrir accidente cerebrovascular. En los pacientes que presentan fibrilación auricular, el SAHS se ha asociado de forma independiente a la aparición de fibrilación auricular recurrente después de una cardioversión o ablación, así como a la aparición de accidentes cerebrovasculares^{42,43}. También se ha podido objetivar que los pacientes que sufren SAHS presentan mayor prevalencia de foramen oval permanente (FOP) que los controles medida mediante dópler transcraneal⁴⁴. En pacientes con FOP, las apneas nocturnas y la hipertensión pulmonar asociadas al SAHS podrían

aumentar el *shunt* de derecha a izquierda, lo que, a su vez, aumentaría el riesgo de sufrir embolia paradójica y accidente cerebrovascular.

2.3. Diagnóstico del SAHS tras un ictus. Momento y modalidad diagnóstica

En los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular, las características clínicas típicas del SAHS, como la somnolencia diurna o los ronquidos, pueden ser indicadores menos fiables de la presencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS). Una serie de características clínicas se han asociado con el mayor riesgo que corren los pacientes post-ictus de padecer TRS, por ejemplo, aumento del índice de masa corporal, presencia de hipertensión arterial sistólica, deterioro neurológico precoz, desaturaciones nocturnas, aumento de gravedad del accidente cerebrovascular, presencia de accidente cerebrovascular hemorrágico o historia de ictus previo^{45,46}.

Las características clínicas y los cuestionarios existentes carecen de sensibilidad suficiente para poder diagnosticar SAHS en pacientes que han sufrido un ictus. Por ello se requiere de un alto índice de sospecha y la realización de una prueba de sueño, ya sea con la polisomnografía o con poligrafía domiciliaria. Los médicos debemos realizar una búsqueda activa en pacientes post-ictus y revisar la oximetría nocturna al menos durante las primeras cinco noches después del accidente cerebrovascular. El SAHS clínicamente significativo es muy prevalente en pacientes con accidente cerebrovascular agudo y tiene el potencial de causar deterioro neurológico durante la fase aguda. Los pacientes que poseen una o más características clínicas de apnea del sueño, en particular los que muestran factores de riesgo establecidos, como la obesidad, deben someterse a pruebas diagnósticas. La apnea del sueño también es muy prevalente en pacientes con ictus agudo que presentan disfagia o disfonía, ya que los mismos músculos orofaríngeos disfuncionales que participan en la deglución y la fonación están involucrados en la inspiración durante el sueño. La decisión de someter a una prueba diagnóstica a los pacientes que han sufrido un ictus debe estar marcada por las preferencias del paciente, la capacidad de adhesión al tratamiento con presión positiva aérea en la vía aérea (PAP), el estado funcional global, la calidad de vida y la atención.

Las desaturaciones de oxígeno nocturnas (saturación de oxígeno por debajo del 90% durante más de cinco minutos de tiempo de sueño) apuntan mucho a la existencia de un SAHS moderado-grave. Los pacientes que presentan una oximetría nocturna normal sin signos

clínicos de apnea del sueño, probablemente, no precisen la realización de una prueba del sueño. Las nuevas recomendaciones de las guías vigentes, como las directrices de la American Heart Association/American Stroke Association (2014) para la prevención del ictus incluyen la recomendación de plantearse la detección del SAHS mediante polisomnografía como parte de la prevención secundaria del ictus⁴⁷. Las guías de práctica clínica de la American Academy of Sleep Medicine también incluyen la recomendación de que los pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio y tengan síntomas de SAHS se sometan a la polisomnografía⁴⁸.

Final del formulario

El momento adecuado para efectuar las pruebas diagnósticas lo determinará la estabilidad del paciente y su capacidad para realizarlas. La polisomnografía nocturna de noche completa o partida supone el *gold estándar* en el diagnóstico de los TRS (a menudo presentes en las primeras veinticuatro horas tras un accidente cerebrovascular). Sin embargo, las pruebas domiciliarias suponen una alternativa aceptable para muchos pacientes. El registro continuo mediante oximetría durante la noche puede poner de manifiesto una hipoxia intermitente muy indicativa de una apnea del sueño de moderada a grave en el periodo posterior al accidente cerebrovascular; por ello es conveniente realizar la polisomnografía en pacientes hospitalizados tras el alta. La titulación mediante autoCPAP (que se puede efectuar en los pacientes hospitalizados o en rehabilitación y ofrece un tratamiento inmediato sin necesidad de esperar a la realización de una polisomnografía⁴⁷) tiene una validez diagnóstica aceptable en pacientes post-ictus y puede ser factible en pacientes con ictus no grave o accidente isquémico transitorio⁴⁶.

2.4. El SAHS como factor de riesgo de ictus

El SAHS se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir accidente cerebrovascular isquémico independiente de la presencia de factores de riesgo vascular⁴⁹⁻⁵². Las pruebas científicas disponibles confirman la existencia no sólo de un aumento del riesgo, sino también de un efecto dosis-respuesta (es decir, la existencia de una correlación entre la gravedad del SAHS y el riesgo de padecer accidente cerebrovascular)^{49,50}.

Los mecanismos implicados en la presencia de un mayor riesgo de ictus en pacientes con SAHS incluyen: cambios en la PA, reducción del flujo sanguíneo cerebral, autorregulación cerebral alterada, alteración de la función endotelial, aterogénesis acelerada, estados protrombóticos y proinflamatorios. Estudios epidemiológicos sugieren que el ronquido es un factor de riesgo de ictus, independientemente de algunos factores de confusión como la obesidad o la edad⁵³. El exceso de somnolencia durante el día medido mediante el test de somnolencia de Epworth, posiblemente como consecuencia del SAHS, se ha asociado también a la aparición de un ictus (*Odds Ratio* (OR), 3,07; IC 95%: 1,65-6,08)⁵⁴. Los pacientes con ictus que padecen SAHS tienen una mayor prevalencia de leucoaraiosis, lo que sugiere que el SAHS puede dar lugar a la aparición de leucoaraiosis y, en consecuencia, a un ictus⁵⁵. Por otro lado, una cuarta parte de los pacientes aquejados de SAHS moderado-grave presentan infartos cerebrales silentes, así como una décima parte de los pacientes que tienen SAHS leve, lo que sugiere que el SAHS puede provocar daños cerebrovasculares de manera temprana⁵⁶.

Datos obtenidos en grandes muestras de población reflejan que el SAHS moderado se asocia a un mayor riesgo de sufrir un primer ictus. Sin embargo, en el análisis prospectivo longitudinal de estos datos, después del ajuste por edad, sexo e IMC, siendo la OR elevada, no resultó estadísticamente significativa (OR 3,08; IC 95%: 0,74-12,81; p=0,12)⁵¹. Un estudio de seguimiento de diez años de duración a pacientes que habían sufrido un ictus mostró un mayor riesgo de muerte en los pacientes que tenían SAHS (HR 1,76; IC 95%: 1,05-2,95; p=0,03) independientemente de la edad, la presencia de diabetes mellitus (DM), el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de tabaquismo, HTA, presencia de fibrilación auricular, la puntuación del *mini-mental* y el índice de Barthel de actividades de la vida diaria⁵⁷.

El incremento en la gravedad del SAHS está relacionado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular o muerte independientemente de la edad, el sexo, la raza, el tabaquismo, el alcohol, el IMC, la DM, la presencia de hiperlipidemia, fibrilación auricular o hipertensión. En los pacientes que tenían SAHS grave, el HR para ictus resultó de 3,3 (IC 95%: 1,74-6,26) en el estudio de Yaggi, *et al.*⁴⁹. Redline, *et al.*, en un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a 5.422 individuos sin antecedentes de accidente cerebrovascular, seguidos de una mediana de 8,7 años⁵², observaron que los hombres cuyo IAH estaba en el cuartil más alto (pacientes que presentaban un IAH >19,1 eventos respiratorios por hora

de sueño) tenían más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico que los hombres cuyo IAH estaba en el cuartil más bajo (pacientes que tenían un IAH <4,1 eventos respiratorios por hora de sueño), incluso después de ajustar por posibles factores de confusión (HR 2,86; IC 95%: 1,10-7,39). Un estudio prospectivo reciente de Campos-Rodríguez, *et al.*, realizado en una cohorte de algo más de 1.000 mujeres que podían tener SAHS pero no habían sufrido ningún accidente cerebrovascular ni ninguna enfermedad coronaria al inicio del estudio, seguidas durante una media de 6,8 años, determinó que las mujeres que padecían SAHS no tratado presentaban un aumento significativo del riesgo de sufrir accidente cerebrovascular incidente en comparación con las que no padecían SAHS (HR ajustado, 6,4; IC 95%: 1,5-28,3)⁵⁸. Las mujeres con SAHS tratadas no corrían un mayor riesgo de sufrir accidente cerebrovascular (HR 0,9; IC 95%: 0,4-2,0). En otros grandes estudios, como el estudio observacional de Chang, *et al.*, que utilizó una base de datos de reclamaciones de seguros en Taiwán, las mujeres mostraron un mayor riesgo de padecer ictus que los hombres, y, entre ellas, las más jóvenes corrían más riesgo que las mujeres de mayor edad⁵⁹. La incidencia de ictus en pacientes aquejados de apnea del sueño (n=29,961) fue de 52 por cada 10.000 personas/año para los hombres y 62 por cada 10.000 personas/año para las mujeres. En los controles, la incidencia fue de 41 por cada 10.000 personas/año para los hombres y 37 por cada 10.000 personas/año para las mujeres. En las mujeres que tenían apnea del sueño, la magnitud del riesgo de sufrir accidente cerebrovascular disminuyó con la edad (HR ajustado, 4,9 para el subgrupo de edad de veinte a treinta y cinco años; HR 1,6 para el subgrupo de edad de treinta y seis a cincuenta años; HR 1,4 para el subgrupo de edad de cincuenta y uno a sesenta y cinco años).

2.5. Efecto del tratamiento y cumplimiento

Algunos de los estudios observacionales antes descritos han objetivado un riesgo de accidente cerebrovascular menor en los pacientes tratados frente a los no tratados mediante CPAP. A día de hoy, el ensayo clínico más importante que ha medido directamente el impacto que tiene el tratamiento del SAHS en la incidencia de accidentes cerebrovasculares ha sido el de Barbé, *et al.*, en el que no se observaron diferencias en la tasa de accidentes cerebrovasculares u otros eventos cardiovasculares en pacientes tratados con presión positiva continua (CPAP) en comparación con los controles⁴.

La presión arterial elevada es un conocido factor de riesgo para sufrir accidentes cerebrovasculares, y el tratamiento del SAHS se ha asociado con una disminución de la presión arterial. Por tanto, es razonable esperar que el tratamiento del SAHS pueda reducir la incidencia de accidente cerebrovascular entre los pacientes aquejados de SAHS. En pacientes que tienen una enfermedad cerebrovascular establecida, los datos son limitados y sugieren que el tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño puede mejorar los desenlaces relacionados con la aparición de un accidente cerebrovascular, especialmente en el periodo temprano posterior al accidente cerebrovascular.

En los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular agudo, las decisiones de tratamiento deben adaptarse a su situación clínica y su capacidad para adherirse a la terapia mediante CPAP. Los pacientes deben ser reevaluados con frecuencia puesto que los trastornos respiratorios del sueño (TRS) pueden remitir a medida que mejora la clínica del ictus, pudiendo o no ser necesaria la CPAP indefinidamente⁶⁰; no obstante, este tratamiento se requiere, por lo general, en la fase de rehabilitación del ictus. El síndrome de apnea central (ACS) en el contexto de la respiración de Cheyne-Stokes suele ser autolimitada en el entorno posterior al ictus⁶¹.

Los resultados obtenidos en pequeños ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes prospectivos apoyan que el tratamiento de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño mejoran ciertos desenlaces como la gravedad del ictus, el estado funcional y la recurrencia de eventos cardiovasculares. Bravata, *et al.*, en un ensayo clínico aleatorizado realizado en 55 pacientes con accidente cerebrovascular agudo, observaron que los pacientes asignados al tratamiento con autoCPAP de forma temprana (tiempo medio desde el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento con CPAP, treinta y nueve horas) experimentaron una mejoría en las puntuaciones de gravedad del ictus al mes en comparación con los que recibieron tratamiento convencional⁶². Se observaron resultados parecidos en un estudio de tamaño y diseño similares, pero el beneficio fue sólo significativo en los pacientes que mostraron una elevada adhesión al tratamiento con CPAP⁶³. Parra, *et al.*, en un ensayo en el que 140 adultos mayores con accidente cerebrovascular isquémico y un IAH ≥ 20 eventos por hora (principalmente eventos obstructivos) fueron aleatorizados de tres a seis días tras el ictus a tratamiento con autoCPAP o ausencia de tratamiento con CPAP, observaron que los pacientes tratados mediante CPAP experimentaron una mejoría neurológica importante después de un mes, aunque no resultó estadísticamente significativa después de tres meses⁶⁴.

A los dos años, la tasa de ictus recurrente fue similar en ambos grupos (5% frente al 4%). Con un seguimiento más prolongado, la supervivencia sin eventos cardiovasculares fue superior en el grupo tratado con CPAP, aunque la tasa de eventos en ambos grupos fue pequeña y no hubo diferencias en la mortalidad general⁶⁵. Por el contrario, un ensayo clínico aleatorio con 30 pacientes diagnosticados de TRS tras un ictus observó que los pacientes que recibieron la terapia CPAP no presentaron mejoría clínica a los tres meses en comparación con aquellos que no recibieron dicha terapia⁶⁶. Sin embargo, cabe destacar que la adhesión fue pobre y el estudio presentaba defectos metodológicos significativos.

La mayoría de estos ensayos midió desenlaces a corto plazo, por lo que los datos de seguimiento a largo plazo son escasos. Sin embargo, Martínez-García, *et al.*, en un estudio observacional de 96 pacientes que habían sufrido un ictus isquémico y tenían un IAH ≥ 20 eventos por hora, objetivaron una menor mortalidad a los cinco años (figura 3)⁶⁷ y menos eventos cardiovasculares no mortales a los siete años⁶⁸ entre los pacientes que toleraron el tratamiento con CPAP comparados con aquellos que no lo toleraron. En un estudio reciente del mismo grupo, en el que se incluyó a 939 ancianos porque se sospechaba que tenían SAHS, se demostró una asociación independiente entre el SAHS grave no tratado mediante CPAP y el aumento de mortalidad cardiovascular (HR 2,33; IC 95%: 1,24-4,42; $p=0,01$). Los pacientes tratados mediante CPAP y los que tenían SAHS leve-moderado no tratados con CPAP presentaron una mortalidad similar a los sujetos control sin SAHS. El incremento de mortalidad cardiovascular global se debió al aumento en la mortalidad por ictus e insuficiencia cardiaca, pero no se objetivó un aumento de mortalidad por cardiopatía isquémica.

En los pacientes que han sufrido un ictus, el grado de tolerancia y el cumplimiento de la CPAP después del ictus pueden estar limitados en comparación con los que no lo han sufrido. Bassetti, *et al.*, en un estudio prospectivo, observaron que, tras haber tenido un ictus, sólo el 15% de los pacientes aquejados de apnea del sueño continúa con la CPAP de forma crónica⁶¹. Por el contrario, Wessendorf, *et al.* observaron que el 70% de estos pacientes continuaba el tratamiento con CPAP de manera eficaz en casa tras un episodio de ictus, mostrando una mejoría y aceptación similar a los pacientes con SAHS que no habían sufrido un ictus⁶⁹. La mala adhesión al tratamiento entre los pacientes que han sufrido un ictus se ha atribuido a la dificultad para tolerar la CPAP, la falta de motivación, el déficit cognitivo, la edad y el rechazo al tratamiento^{63,66}. Varios estudios sugieren que el SAHS en pacientes post-ictus reduce la motivación, disminuye la capacidad cognitiva y puede aumentar el ries-

go de sufrir accidente cerebrovascular recurrente y muerte⁷⁰. Es necesario volver a evaluar con frecuencia a los pacientes tratados mediante CPAP debido a la posible reducción de la presión arterial que provoca la CPAP, lo cual podría perjudicar la perfusión cerebral y empeorar las funciones físicas.

3. SAHS y cardiopatía isquémica

Los estudios observacionales prospectivos y de intervención han demostrado que el SAHS es un factor de riesgo independiente tanto de morbilidad general como de mortalidad cardiovascular⁷¹. La hipoxia intermitente nocturna presente en los pacientes con SAHS desencadena una serie de mecanismos; entre ellos se encuentran procesos inflamatorios y de estrés oxidativo que desembocan en la aparición de aterogénesis. Sin embargo, a pesar de que la mortalidad en los pacientes que tienen SAHS aumenta de forma paralela a la gravedad del SAHS, se ha observado en diferentes estudios que disminuye con la edad. Tanto es así que los pacientes ancianos aquejados de SAHS moderado muestran una supervivencia mayor a la de la población general comparados con sujetos del mismo sexo, edad y etnia⁷².

3.1. Prevalencia

Algunos autores, basándose en estudios poblacionales, sostienen que los pacientes que tienen SAHS presentan de dos a tres veces más prevalencia de cardiopatía isquémica que los que no lo tienen⁷³. De igual manera, se ha observado que la prevalencia del SAHS en los pacientes que padecen una enfermedad coronaria resulta ser el doble que en los que no la padecen⁷⁴.

3.2. Mecanismos implicados

La hipoxemia grave intermitente, la acidosis, el aumento de la PA y la vasoconstricción simpática, junto a las variaciones en la presión transmural intratorácica y cardíaca, son posibles desencadenantes de isquemia cardíaca. A largo plazo, estos mecanismos pueden dar lugar al desarrollo de disfunción endotelial e inflamación sistémica, lo cual provoca el daño estructural de las arterias coronarias. A pesar de que no disponemos de grandes estudios al respecto, un pequeño estudio en el que se comparó a un grupo de pacientes que padecía SAHS con sujetos obesos que no lo padecían demostró que los pacientes con SAHS pre-

sentaban una insuficiencia selectiva de la función endotelial de los pequeños vasos, lo cual no se pudo objetivar en los vasos más grandes (concretamente, en la arteria braquial)⁷⁵. Sin embargo, otros estudios similares realizados en pacientes que muestran otras comorbilidades han puesto de manifiesto una relación inversa entre la dilatación de la arteria braquial y la gravedad del SAHS⁷⁶. Estudios más recientes sugieren que la función endotelial de los grandes vasos puede verse afectada en el SAHS y que este deterioro está relacionado con la apoptosis de las células endoteliales, pudiéndose mejorar la función endotelial mediante el tratamiento con CPAP⁷⁷.

3.3. El SAHS como factor de riesgo de cardiopatía isquémica

Los estudios que relacionan SAHS y enfermedad coronaria ofrecen, en su mayoría, un punto de vista observacional. Los mecanismos intermedios descritos previamente, resultantes de la hipoxemia intermitente nocturna presente en el SAHS, pueden actuar como desencadenantes de procesos isquémicos miocárdicos. Como resultado, se ha podido observar una mayor incidencia de calcificación de las arterias coronarias en los pacientes aquejados de SAHS. Así, Sorajja, *et al.*, en un amplio estudio efectuado en pacientes que no tenían una enfermedad coronaria previa, a los que se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) tres años después de que se les diagnosticara SAHS mediante polisomnografía, objetivaron una mediana en la puntuación de la calcificación de las arterias coronarias de nueve en los pacientes que padecían SAHS y cero en los que no lo padecían⁷⁸. Este estudio también demostró un aumento de la calcificación coronaria a medida que aumentaba la gravedad del SAHS. El análisis multivariante confirmó una asociación independiente entre el SAHS y la enfermedad coronaria subclínica. Asimismo, se ha observado que la angina nocturna y la depresión del segmento ST disminuyen durante el tratamiento de la apnea del sueño mediante CPAP⁷⁹. Hanly, *et al.* comprobaron que la depresión del segmento ST ocurría en aproximadamente un tercio de los pacientes con SAHS grave y esta depresión se atenúa de manera considerable durante el tratamiento con CPAP nasal⁸⁰. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad coronaria establecida y SAHS moderado-grave no se ha podido objetivar la existencia de daño miocárdico nocturno⁸¹. En un estudio en el que se realizó un seguimiento de cinco años, el SAHS en pacientes que padecían una enfermedad coronaria se asoció con un aumento significativo en el resultado combinado de muerte, infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares. Este resultado combinado se observó, en el grupo de

hombres, en el 28% de los pacientes que tenía SAHS y en el 16% de los que no lo tenían. Los porcentajes correspondientes a las mujeres fueron del 20% y el 14% respectivamente. No obstante, ni el índice de desaturación de oxígeno ni el IAH resultaron ser predictores independientes del efecto combinado final de infarto agudo de miocardio o muerte⁸². Por otro lado, se ha observado que las probabilidades de sufrir un infarto agudo de miocardio, tras ajustar por los posibles factores de confusión, se incrementan a medida que aumenta la gravedad del SAHS⁸³. En el momento actual se desconoce si el SAHS eleva el riesgo de muerte súbita. No obstante, parece tener influencia sobre el momento en que esta se produce. En los pacientes que no tienen SAHS y sufren muerte súbita, esta se produce entre las seis y las once de la mañana⁸⁴, mientras que en los que lo tienen se da entre las diez de la noche y las seis de la mañana. Gottlieb, *et al.* han demostrado recientemente que el SAHS grave aumenta el riesgo de sufrir un episodio de cardiopatía isquémica incidente, aunque esto sólo ha podido demostrarse en la población de hombres menores de setenta años, no observándose estas diferencias en hombres mayores de setenta años ni en mujeres de cualquier edad. En el caso de los hombres entre cuarenta y setenta años, el SAHS grave elevaba hasta un 68% su riesgo de tener una enfermedad coronaria frente a los que no padecían SAHS¹.

3.4. Efecto del tratamiento del SAHS sobre la enfermedad coronaria

Diferentes estudios observacionales han analizado el efecto que surte el tratamiento del SAHS mediante CPAP y el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. Un estudio observacional en pacientes que tenían SAHS y una enfermedad arterial coronaria demostró que el tratamiento del SAHS mediante CPAP estaba relacionado con un descenso de nuevos eventos cardiovasculares⁸⁵. Otro estudio prospectivo observacional evaluó la incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no mortales en diferentes grupos de hombres sanos, roncadores, pacientes con SAHS tratado adecuadamente y pacientes con SAHS no tratado. En los hombres que tenían SAHS grave no tratado, tanto los eventos mortales como los no mortales se incrementaron de manera notable. Por el contrario, en los pacientes tratados alcanzaron un nivel similar al observado en los pacientes que tenían roncopatía simple³. En otro estudio observacional que comparaba los resultados cardiovasculares de 107 pacientes tratados mediante CPAP y 61 pacientes con intolerancia a la CPAP, el número de muertes cardiovasculares fue significativamente mayor en el grupo de los no tratados⁸⁶. Los resul-

tados obtenidos a partir de estudios observacionales apoyan el tratamiento con CPAP de los pacientes aquejados de SAHS, dado que ha demostrado un claro efecto beneficioso al disminuir el riesgo de padecer eventos coronarios en la población de mediana edad⁸⁷.

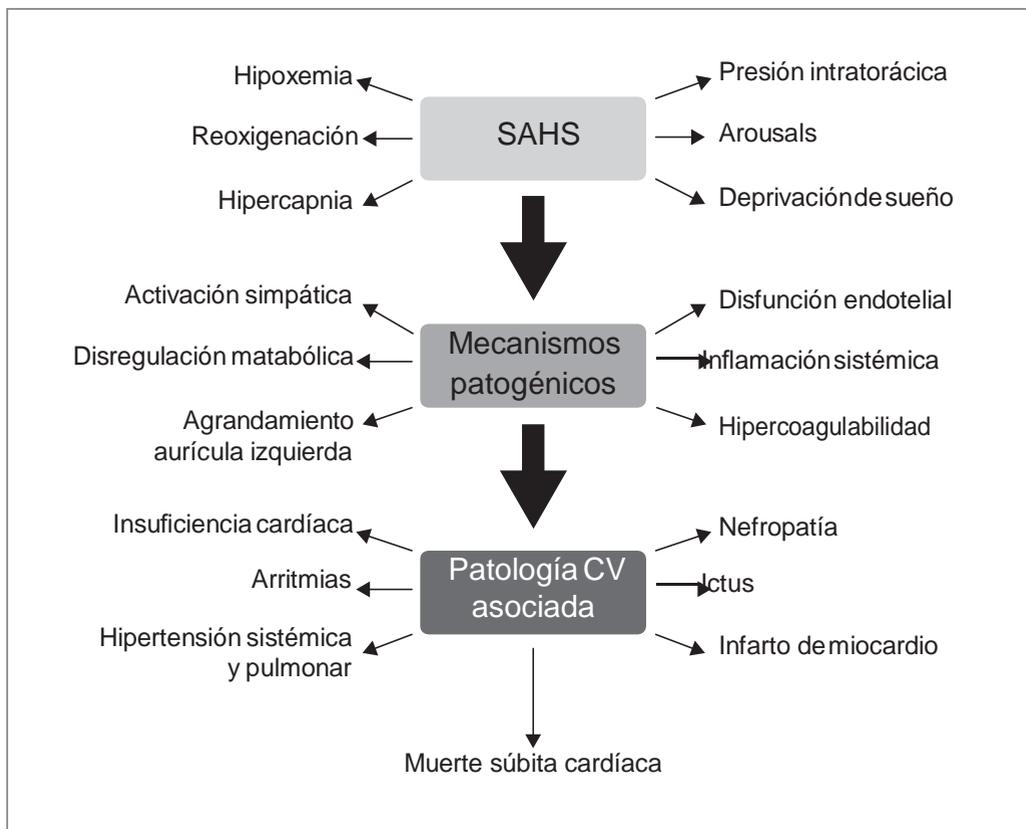
3.5. SAHS y mortalidad cardiovascular

Antes de que se usara la CPAP como tratamiento convencional del SAHS ya se sabía que los pacientes en los que se optaba por un tratamiento conservador presentaban una mayor mortalidad que aquellos a los que se había tratado mediante traqueostomía, a pesar de que estos últimos tenían un IMC mayor y un SAHS más grave. La mayoría de estas muertes se debía a eventos cardiovasculares⁸⁸. En un estudio realizado en pacientes con un IAH >20, la mortalidad resultó ser significativamente menor en los tratados mediante traqueostomía o CPAP nasal durante ocho años que en los no tratados o tratados mediante uvulopalatofaringoplastia⁸⁹.

En los últimos años, los estudios longitudinales realizados en poblaciones aquejadas de SAHS han clarificado la relación existente entre el SAHS y la mortalidad cardiovascular. Diferentes estudios en los que se ha efectuado un seguimiento extenso de pacientes han puesto de manifiesto que existe un exceso de mortalidad en aquellos sujetos que tienen SAHS y no han recibido tratamiento con CPAP. El estudio de Yaggi, *et al.*, realizado en 1.022 pacientes sin enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa, demostró que el SAHS supone un factor de riesgo para desarrollar un primer ictus. No obstante, no aclaraba si este incremento de la mortalidad se debía a causas cardiovasculares, puesto que sólo analizó el incremento de la mortalidad general⁴⁹. Lavie, *et al.*, en un estudio realizado en 14.589 pacientes con una media de seguimiento de 4,6 años, observaron que el exceso de mortalidad se debía, sobre todo, a causas cardiovasculares y se observaba, en especial, en pacientes menores de cincuenta años. Este estudio, realizado en una amplia cohorte de pacientes jóvenes y de mediana edad que tenían SAHS, confirmó la existencia de un exceso de mortalidad en este grupo de pacientes⁹⁰. En el año 2005, Marín, *et al.* demostraron una reducción de la mortalidad, especialmente debida a causas cardiovasculares, en una amplia cohorte de pacientes con SAHS tratados mediante CPAP. En este estudio prospectivo, con una media de diez años de seguimiento, en el que se estudió a 1.465 pacientes remitidos por sospecha de SAHS, se concluyó que los pacientes con SAHS grave no tratados corrían más riesgo de padecer un evento cardiovascular mortal, objetivándose una relación dosis-efecto entre la gravedad del

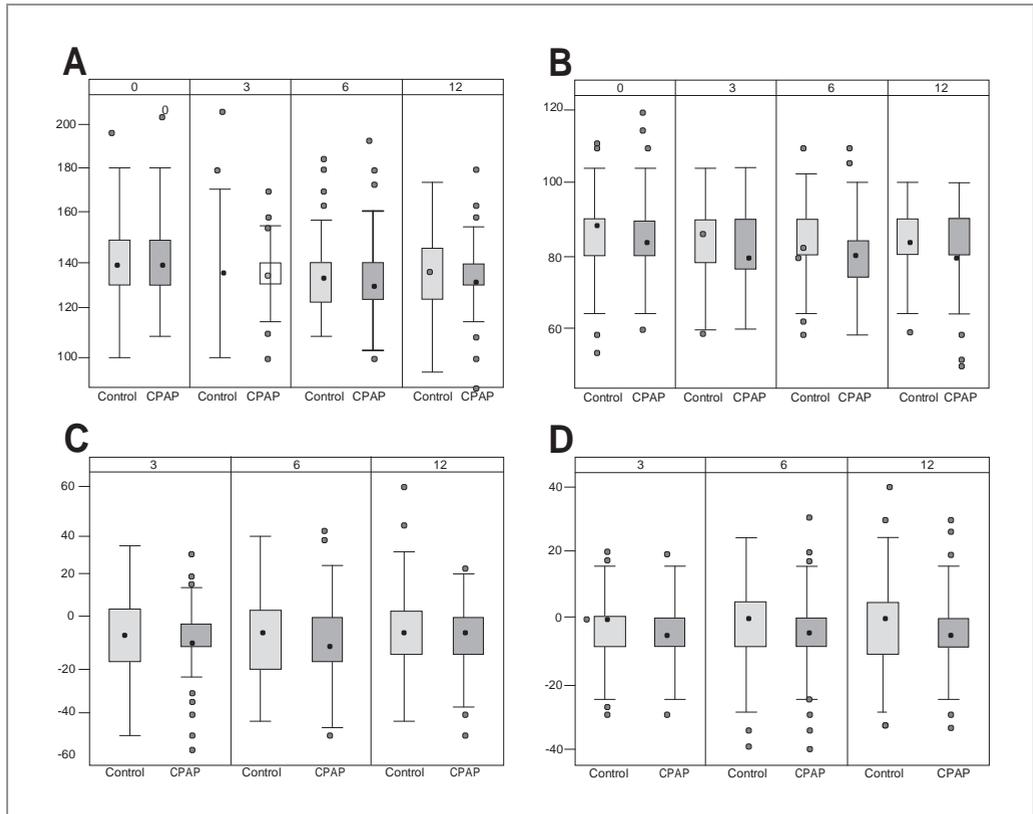
SAHS y el riesgo cardiovascular (figura 4). Del mismo modo, se observó que la roncopatía simple no suponía un factor de riesgo cardiovascular³. Más tarde, Young, *et al.* observaron en la cohorte de sueño de Wisconsin, con más de 1.000 pacientes y un seguimiento de dieciocho años, un aumento de mortalidad cardiovascular (HR 5,2; IC 95%: 1,4-19,2) y por todas las causas (HR 3,0; IC 95%: 1,4-6,3) en los pacientes que tenían SAHS grave no tratado comparados con los que no padecían SAHS⁹¹. En la misma línea, Punjabi, *et al.* demostraron un aumento de la mortalidad por todas las causas, especialmente por coronariopatías, en pacientes mayores de cuarenta años que tenían SAHS no tratado (HR 2,09; IC 95%: 1,31-3,33), en la cohorte del SHHS con más de 6.000 pacientes⁹². Trabajos recientes (figura 5) realizados en ancianos aquejados de SAHS grave no tratado (HR 2,25; IC 95%: 1,41-3,61)⁹³ han podido demostrar un exceso de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en este grupo poblacional; la mortalidad se reduce hasta niveles semejantes a los sujetos que no padecen SAHS en los pacientes tratados mediante CPAP.

Figura 1. Componentes fisiopatológicos del síndrome de apneas-hiponeas durante el sueño (SAHS), activación de mecanismos patogénicos cardiovasculares y enfermedad cardiovascular establecida



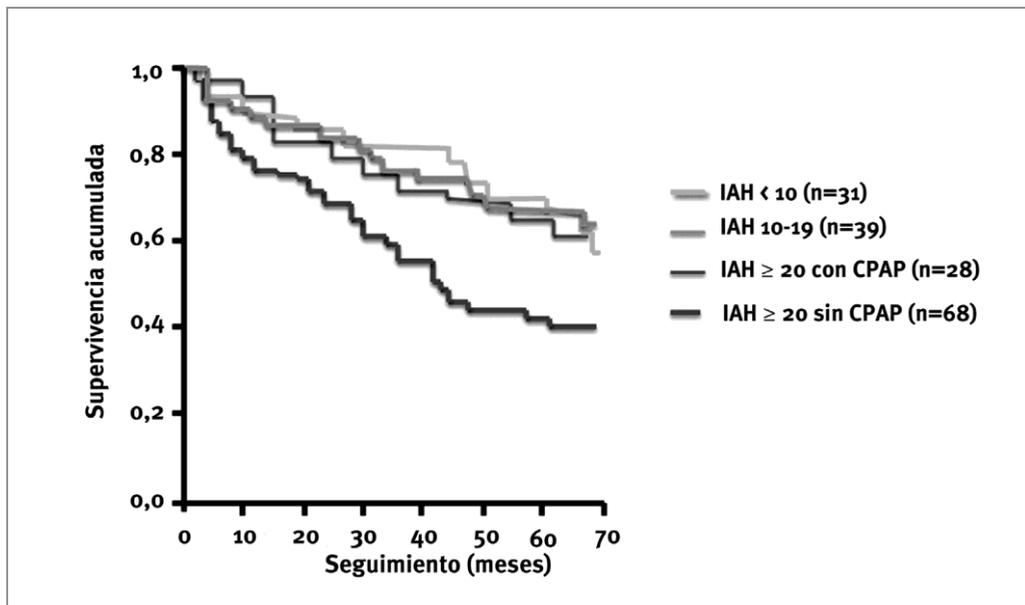
Modificado de Somers VK, et al. Circulation 2008; 118: 1080-1111

Figura 2.



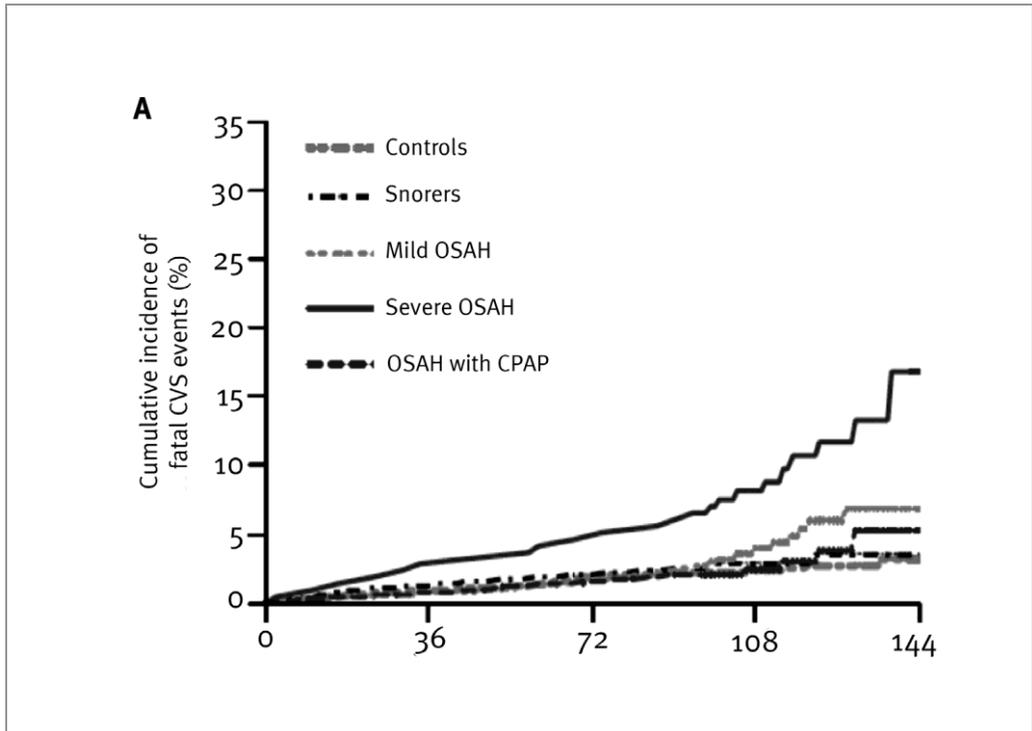
(A) PA sistólica (PAS) y (B) PA diastólica (PAD) en ambos grupos (control y CPAP) en estado basal y durante el seguimiento (tres, seis y doce meses) y diferencias en (C) PAS y (D) PAD entre los valores basales y los de seguimiento. Los puntos negros representan la mediana de los valores y la caja incluye el 50% de las medidas. Modificado de Barbé F, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726

Figura 3. Supervivencia acumulada por grupos de pacientes con ictus, mediante puntos de corte de IAH y tolerancia a la CPAP

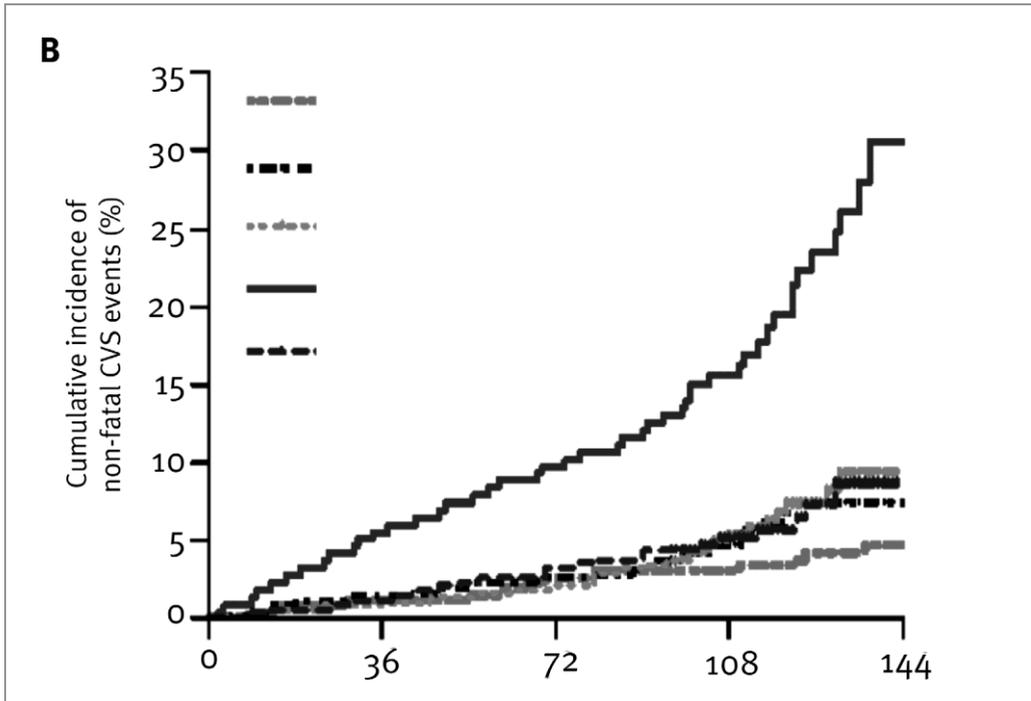


El grupo de pacientes con ictus e IAH mayor o igual a 20 h¹ y mala tolerancia a la CPAP mostró mayor mortalidad que el resto de los grupos tras cinco años de seguimiento. Modificado de Martínez-García, et al. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 36-41

Figura 4. Consecuencias cardiovasculares del SAHS



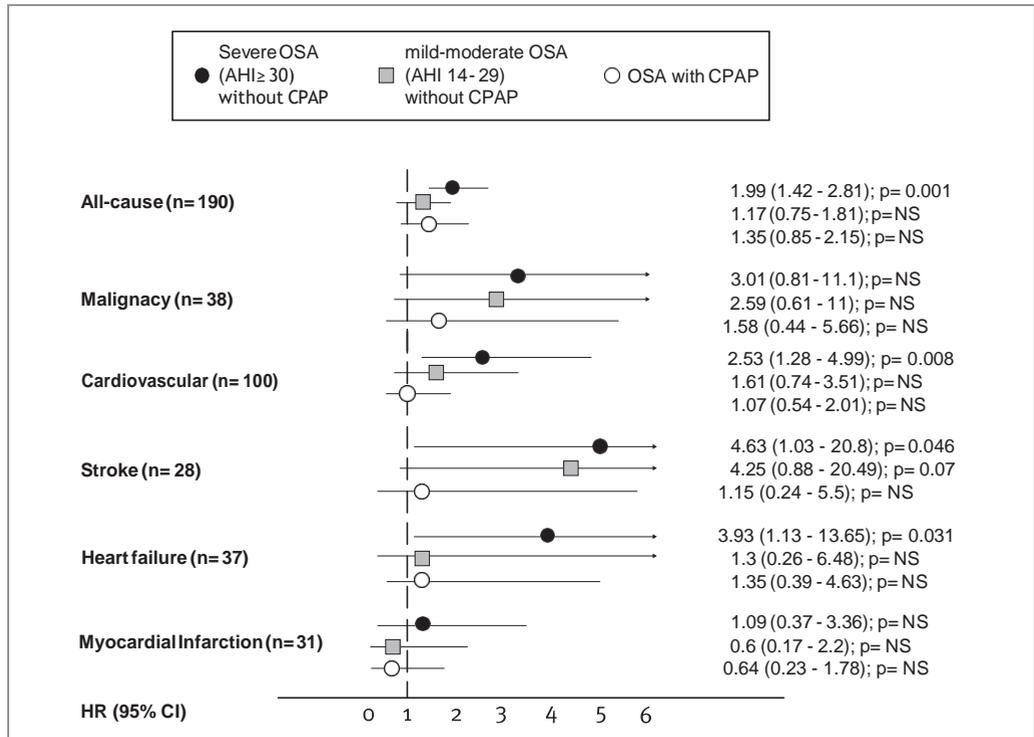
(Continúa en la página siguiente)



En el gráfico A, los eventos fatales (muerte por infarto de miocardio e ictus) en los diferentes subgrupos detallados en la figura, y en el gráfico B (en la página siguiente), el porcentaje acumulado de eventos cardiovasculares no mortales (infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, cirugía de puente coronario y angiografía coronaria transluminal percutánea).

Marín JM, et al. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053 (con permiso)

Figura 5. Cociente de riesgos instantáneos o *hazard ratio* (intervalo de confianza 95%) de los diversos análisis de mortalidad general, mortalidad cardiovascular y los tipos de eventos cardiovasculares y no cardiovasculares estudiados con respecto al grupo control sin SAHS



El riesgo de muerte por accidente cerebrovascular también se ha ajustado por la presencia de fibrilación auricular. Tres pacientes experimentaron muerte súbita. AHI= índice de apneas-hipopneas; CI= intervalo de confianza; CPAP= presión positiva continua en la vía aérea; HR= Hazard ratio (cociente de riesgos instantáneos); NS= no significativo; OSA= apnea obstructiva del sueño.

Martínez-García MA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186 (9): 909-916 (con permiso)

Bibliografía

1. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-360.
2. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-277.
3. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
4. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168.
5. Naresh M, Punjabi T. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143.
6. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307.
7. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypoxia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-2100.
8. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
9. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee,

Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2008; 118: 1080-1111.

- 10 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
- 11 Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726.
- 12 WHO-OMS. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Ginebra: World Health Organization; 2009;9.
- 13 Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-607.
- 14 Torres Cortada G, Gómez S, Sacristán G, Barbé F. Síndrome de apneas-hipopneas del sueño, hipertensión y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc* 2009; 26: 72-79.
- 15 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.
- 16 Young T, Peppard P, Palta M, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
- 17 Marín JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 2002; 307: 2169-2176.
- 18 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-1836.
- 19 Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Reder-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-109.

- 20 Loredon JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001; 14: 887-892.
- 21 Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. The Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.
- 22 Mokhlesi B, Hagen E, Finn L, Hla M, Carter J, Peppard P. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin Sleep Cohort. *Thorax* 2015; 70: 1062-1069.
- 23 Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
- 24 Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679-685.
- 25 Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112-117.
- 26 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 27 Parati G, Stergiou G, O'Brien, Asmar R, Beilin L, Bilò G, et al. European Society of hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359-1366.
- 28 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.

29. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
30. Bloch MJ, Basile J. Short-term treatment of sleep apnea with nocturnal continuous positive airway pressure does not improve blood pressure in patients with well controlled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 673-675.
31. Pepperell JC, Ramdassigh-Down S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-210.
32. Barbé F, Mayoralas LR, Durán J, Masa JF, Maimó A, Monserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is no effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-1023.
33. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-1051.
34. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-2415.
35. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maask AK. Effects of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 165-174.
36. Turkington PM, Bamford J, Wanklyn P, Elliott MW. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke* 2002; 33: 2037-2042.
37. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217-223.

- 38 McArdle N, Riha RL, Vennelle M, Coleman EL, Dennis MS, Warlow CP, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003; 34: 2916-2921.
- 39 Behrens S, Spengos K, Hennerici M. Acceleration of cerebral blood flow velocity in a patient with sleep apnea and intracranial arterial stenosis. *Sleep Breath* 2002; 6: 111.
- 40 Neau JP, Paquereau J, Meurice JC. Auditory event-related potentials before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *Eur J Neurol* 1996; 3: 29.
- 41 Beaudin AE, Pun M, Yang C, Nicholl DD, Steinback CD, Slater DM, et al. Cyclooxygenases 1 and 2 differentially regulate blood pressure and cerebrovascular responses to acute and chronic intermittent hypoxia: implications for sleep apnea. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000875.
- 42 Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, et al. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015; 115: 461-465.
- 43 Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol* 2011; 108: 47-51.
- 44 Beelke M, Angeli S, Del Sette M, Gandolfo C, Cabano ME, Canovaro P, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003; 4: 219-223.
- 45 Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 131-137.
- 46 Kepplinger J, Barlinn K, Albright KC, Schrempf W, Boehme AK, Pallesen LP, et al. Early sleep apnea screening on a stroke unit is feasible in patients with acute cerebral ischemia. *J Neurol* 2013; 260: 1343-1350.
- 47 Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient

- ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160-2236.
- 48 Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276.
- 49 Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034-2041.
- 50 Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955-960.
- 51 Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447-1451.
- 52 Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-277.
- 53 Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325-1326.
- 54 Davies DP, Rodgers H, Walshaw D, James OF, Gibson GJ. Snoring, daytime sleepiness and stroke: a case-control study of first-ever stroke. *J Sleep Res* 2003; 12: 313-318.
- 55 Harbison J, Gibson GJ, Birchall D, Zammit-Maempel I, Ford GA. White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. *Neurology* 2003; 14: 959-963.
- 56 Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612-617.

57. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297-301.
58. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Reyes-Núñez N, Caballero-Martínez I, Catalán-Serra P, Almeida-González CV. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1544-1550.
59. Chang CC, Chuang HC, Lin CL, Sung FC, Chang YJ, Hsu CY, et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2014; 15: 410-414.
60. Parra O, Arboix A, Bechich S. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-380.
61. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217-223.
62. Bravata DM, Concato J, Fried T, Ranjbar N, Sadarangani T, McClain V, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke. *Sleep* 2011; 34: 1271-1277.
63. Minnerup J, Ritter MA, Wersching H, Kemmling A, Okegwo A, Schmidt A, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke* 2012; 43: 1137-1139.
64. Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, Pérez-Ronchel J, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128-1136.
65. Parra O, Sánchez-Armengol Á, Capote F, Bonnin M, Arboix A, Campos-Rodríguez F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Sleep Res* 2015; 24: 47-53.

- 66 Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143-1149.
- 67 Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
- 68 Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2012; 39: 906-912.
- 69 Wessendorf TE, Wang YM, Thilmann AF, Sorgenfrei U, Konietzko N, Teschler H. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J* 2001; 18: 623-629.
- 70 Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407.
- 71 Martínez D, Klein C, Rahmeier L, da Silva RP, Fiori CZ, Cassol ZM, et al. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors. *Sleep Breath* 2012; 16 (3): 695-701.
- 72 Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *L Sleep Res* 2009; 18: 397-403.
- 73 Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19-31.
- 74 Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179-184.
- 75 Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.

- 76 Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001; 119: 1085-1091.
- 77 Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353.
- 78 Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, López-Jiménez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927-933.
- 79 Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749.
- 80 Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-1345.
- 81 Gami AS, Svatikova A, Wolk R, Olson EJ, Duenwald CJ, Jaffe AS, Somers VK. Cardiac troponin T in obstructive sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 2097-2100.
- 82 Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913.
- 83 Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 84 Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.
- 85 Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
- 86 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-2084.

87. Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2004; 25: 709-711.
88. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
89. He J, Kryger MH, Zorich FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
90. Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 27: 1-7.
91. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
92. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000132.
93. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular Mortality in Obstructive Sleep Apnea in the Elderly: Role of Long-Term Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Prospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.

Síndrome de apnea del sueño y enfermedad respiratoria crónica

Autores

Esther Pastor Esplá

Cristina Senent Español

José N. Sancho Chust

Mar Arlandis Domingo

Mónica Llombart Cantó

Eusebi Chiner Vives

Resumen

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) es una enfermedad multisistémica que establece relaciones con otras entidades, entre ellas las enfermedades respiratorias crónicas. Estas relaciones se establecen mediante diversos mecanismos, como por ejemplo, la existencia de unas características etiopatológicas comunes, factores que modifiquen la evolución de la enfermedad, influencias en el pronóstico u otros a tener en cuenta a la hora del manejo terapéutico.

El presente capítulo precede a una revisión de las relaciones que el SAHS establece con las enfermedades respiratorias crónicas.

Se inicia analizando la relación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), históricamente la primera enfermedad respiratoria crónica asociada al SAHS, en lo que se denomina síndrome de solapamiento (*overlap*). En este caso, el deterioro del intercambio de gases es superior al esperado para el grado de obstrucción de la EPOC, y el tratamiento para el SAHS con CPAP reduce la mortalidad y el riesgo de exacerbación de la EPOC.

Sigue el capítulo con el asma bronquial, y se analiza la bidireccionalidad de los factores que influyen en su relación, se remarca la existencia de SAHS como causa potencial de asma no controlada y se revisa el impacto del tratamiento del SAHS en el asma.

Posteriormente, se revisa la relación con la fibrosis quística (FQ), también bidireccional, con alteraciones en la calidad del sueño e intercambio gaseoso en pacientes con FQ y una influencia del SAHS como potencial causa de mala evolución de esta enfermedad.

Después, se analiza la fibrosis pulmonar idiopática, se remarca el SAHS como una de sus principales comorbilidades asociadas y se indica el potencial beneficio de la CPAP para tratarla.

A continuación, se ocupa del síndrome de hipoventilación por obesidad (SHO) analizando el impacto de la obesidad en la ventilación, las relaciones entre SAHS y SHO y sus implicaciones terapéuticas.

El penúltimo apartado del capítulo se centra en el síndrome de apnea central del sueño y describe las relaciones fisiopatológicas y etiopatogénicas, sus características clínicas y pronósticas y sus opciones terapéuticas.

Finalmente, se estudia la relación con el riesgo de infección de la vía aérea, aspecto aún poco estudiado pero con una clara relación potencial, a través de mecanismos de microaspiración de la flora orofaríngea.

1. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): síndrome *overlap*

El término síndrome de solapamiento (síndrome *overlap*) fue introducido inicialmente por Flenley en 1985¹ para describir la asociación del SAHS con la EPOC u otras entidades respiratorias, como la FQ y la enfermedad intersticial difusa, pero en la práctica clínica se emplea para referirse a la concurrencia de SAHS y EPOC en un mismo paciente.

Aunque se ha sugerido un aumento de la prevalencia de SAHS en pacientes con EPOC y viceversa, la prevalencia de SAHS en los pacientes con EPOC no es mayor que en la población general; la asociación de SAHS y EPOC es esperable, ya que se trata de dos entidades muy prevalentes en la población general^{2,3}.

En pacientes con EPOC se han descrito alteraciones respiratorias durante el sueño que no implican padecer un SAHS. Por un lado, comparados con sujetos sanos, estos pacientes

presentan una baja calidad de sueño, una latencia de sueño alargada, un aumento de periodo de vigilia intrasueño, cambios de fase de sueño durante la noche más frecuentes y mayor número de despertares transitorios⁴. Entre otros, los factores que intervienen en este deterioro de la calidad del sueño, estaría la presencia de tos o disnea propias de la enfermedad, la retención de secreciones, los despertares nocturnos causados por la hipercapnia y la hipoxemia o el efecto de determinados fármacos. Por otro lado, numerosos estudios han descrito la presencia de desaturaciones nocturnas de oxígeno asociadas a la fase de sueño REM, así como hipoxemia e hipercapnia diurna, de manera que, a mayor hipoxemia diurna, más severas serán las desaturaciones nocturnas^{5,6}. Estas desaturaciones estarían en relación con factores como la reducción de la ventilación en fase de sueño REM, alteraciones de la ventilación perfusión, cambios en la mecánica ventilatoria por la hiperinsuflación pulmonar y la reducción de la capacidad residual funcional. La intensidad de la desaturación nocturna se ha correlacionado con distintos parámetros, como la duración de la fase REM, la PaCO₂ diurna, la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia en vigilia, las presiones máximas respiratorias y la desaturación al hacer ejercicio. Sin embargo, la única variable predictora independiente es la PaCO₂ diurna⁷.

Como consecuencia de estas desaturaciones nocturnas, el paciente con EPOC presentaría mayor vasoconstricción pulmonar, lo que produciría hipertensión pulmonar, poliglobulia, una mayor predisposición a presentar arritmias y alteraciones del segmento ST durante el sueño e incluso una disminución de la supervivencia^{8,9}. Sin embargo, el tratamiento con oxígeno en este subgrupo de pacientes no ha mostrado ni una mejoría clara de la supervivencia ni la desaparición de estas alteraciones¹⁰.

El paciente *overlap*, en cambio, suele presentar un deterioro del intercambio de gases superior al esperado para el grado de obstrucción. Se han descrito desaturaciones arteriales nocturnas más intensas, mayor hipoxia e hipercapnia diurna y un incremento de la presión de la arteria pulmonar tanto en reposo como durante el ejercicio, en comparación con el paciente con el mismo grado de obstrucción al flujo aéreo pero sin SAHS asociado¹¹. Además, según el trabajo de Marín, *et al.*¹², los pacientes *overlap* presentan mayor número de agudizaciones de EPOC y aumento de la mortalidad de causa cardiovascular, cuando se comparan con una población EPOC con similar grado de obstrucción pero sin SAHS. Un trabajo reciente en este sentido muestra que los pacientes *overlap* presentan mayor número de exacerbaciones de

EPOC, ya que el SAHS empeoraría la inflamación en la vía aérea y que el tratamiento con CPAP mejoraría la hipoxemia nocturna y disminuiría el componente inflamatorio¹³.

Clínicamente, los pacientes *overlap* combinan obesidad, ronquidos, apneas nocturnas, cefalea matutina, enuresis y excesiva somnolencia diurna por su alteración del sueño, tos y disnea por su afectación de vías aéreas, edema y plétora relacionados con la hipoxemia crónica, insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión pulmonar¹⁴. Equivaldrían al perfil clínico clásico del abotargado azul (*blue bloater*).

En cuanto al diagnóstico, no estaría indicada la realización rutinaria de un estudio de sueño a todos los pacientes con EPOC, sino únicamente cuando se sospeche un síndrome *overlap* o en pacientes con EPOC que presenten un deterioro clínico desproporcionado (poliglobulia y *cor pulmonale*) al grado de hipoxemia. El estudio diagnóstico recomendado es la realización de una polisomnografía (PSG), ya que la poligrafía respiratoria puede ser de difícil interpretación en el paciente EPOC avanzado con una baja calidad de sueño y con alteraciones en el intercambio de gases motivadas por mecanismos no relacionadas con las apneas.

El tratamiento a elegir para los pacientes *overlap* es sin duda la administración de CPAP con o sin oxígeno suplementario, ya que reduce la mortalidad y el riesgo de exacerbación de la EPOC¹⁵. El oxígeno adicional estaría indicado en aquellos pacientes que cumplan criterios convencionales de oxigenoterapia ambulatoria, pacientes por otra parte más susceptibles de desarrollar hipertensión pulmonar. Ahora bien, el efecto del oxígeno en estos pacientes es controvertido. Diversos trabajos realizados al respecto han mostrado que, si bien mejora la hipoxia nocturna y disminuye el índice de apneas-hipopneas por hora de sueño (IAH) mediante la disminución del número de hipopneas, también puede producir un aumento de la duración de las apneas e hipopneas, la irritabilidad cardíaca, la hipercapnia y la acidosis respiratoria^{16,17}. Pero estos trabajos se realizaron con oxígeno a elevadas concentraciones (5 lpm u oxígeno al 100%), poco habituales en la práctica clínica. Otros trabajos realizados con la administración de oxígeno a bajos flujos en pacientes con EPOC severo y SAHS¹⁸ han mostrado a corto plazo una mejora de la hipoxia nocturna y una disminución del IAH mediante la reducción en el número de hipopneas, sin que se observaran diferencias en la duración media de las apneas y con sólo un leve incremento en la duración de las hipopneas. Además, no se han descrito cambios en la calidad de sueño ni trastornos de la conducción o aumento de la irritabilidad cardíaca.

En resumen, la administración de oxígeno en el paciente *overlap* mejora la hipoxia nocturna, reduce el número total de eventos respiratorios y mejora la relación entre el tiempo total de trastornos respiratorios y el tiempo total de sueño. Esto, siempre que el oxígeno se administre con precaución, a bajo flujo, por la tendencia a aumentar la PCO_2 y la acidosis respiratoria.

El tratamiento con ventilación no invasiva es una alternativa en los enfermos con hiper-capnia asociada. Si bien este tratamiento se ha mostrado muy eficaz en el paciente con obesidad-hipoventilación, no se disponen datos sobre su efecto a largo plazo en el síndrome de solapamiento¹⁰. Por el contrario, en pacientes EPOC con hipoxemia diurna marcada, desaturaciones nocturnas en fase REM y sin SAHS asociada, estaría indicado el tratamiento con oxigenoterapia nocturna, que, pese a aumentar ligeramente la PCO_2 , mejoraría la hipoxemia y la calidad de sueño y revertiría la HTP¹⁹.

2. Asma bronquial y SAHS

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente²⁰.

2.1. Asma nocturna

Hasta un 90% de pacientes con asma presentan durante la noche un empeoramiento de sus síntomas, como tos, disnea y sibilantes, lo que puede influir en la peor calidad de sueño descrita en estos pacientes²¹. Los síntomas asmáticos son más graves por la noche, y la mayor parte de muertes relacionadas con el asma ocurren durante la noche o de madrugada. Varios estudios muestran como factores responsables del asma nocturna diversos cambios fisiológicos que afectan al pulmón durante el sueño: disminución de la ventilación durante la noche, inflamación de la vía aérea, disminución del aclaramiento mucociliar, disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia o hiper-capnia o cambios en los niveles hormonales²², aunque el mecanismo exacto de las exacerbaciones bronquiales no está claramente establecido.

El sueño, por sí mismo, tiene efectos más profundos sobre la función de la vía aérea que el propio ritmo circadiano o reloj biológico en pacientes con asma bronquial. Se ha descrito un aumento en la inflamación bronquial y la reactividad bronquial durante la noche con un aumento concomitante en la resistencia de la vía aérea y un descenso de flujos respiratorios y de capacidad residual funcional. Estas alteraciones se relacionan con aumento del tono parasimpático, cambios hormonales durante el sueño, reflujo gastroesofágico nocturno, mayor concentración de alérgenos en el dormitorio del paciente o enfriamiento de la vía aérea por la disminución de la temperatura corporal y del entorno. Sin embargo, no todos los pacientes asmáticos experimentan un empeoramiento durante la noche, lo que sugiere que existe una compleja interacción de los factores antes citados en pacientes con asma bronquial²³. En sujetos sanos se producen cambios circadianos en el calibre de la vía aérea, con una leve broncoconstricción nocturna sin expresión clínica, con valores mínimos de flujo espiratorio máximo entre las 3 y las 6 horas, con un descenso aproximado del 8%. Pero en pacientes asmáticos este descenso puede superar el 50%²⁴. Además, si se mantiene despierto al paciente asmático, disminuye considerablemente la magnitud de la caída en el flujo espiratorio máximo.

Otro mecanismo implicado en el asma nocturna sería el cambio en la activación del sistema nervioso autónomo durante el sueño con aumento del tono parasimpático que ejerce acción broncoconstrictora²⁵, disminución de la actividad del sistema no adrenérgico no colinérgico y descenso de los niveles de catecolaminas y de cortisol circulante²⁶. No se ha demostrado, sin embargo, que la administración de corticoides o catecolaminas tenga un efecto preventivo de la broncoconstricción nocturna y, además, en muchos pacientes los síntomas nocturnos persisten a pesar de tratamiento con dosis elevadas de corticosteroides²⁷.

2.2. Cambios en la arquitectura del sueño

Se ha descrito mayor fragmentación del sueño y disminución de su eficiencia en pacientes con asma bronquial²⁸. Otros estudios muestran aumento de los despertares intrasueño, descenso del tiempo en cama y aumento del número de despertares en sujetos asmáticos comparados con sujetos control. Pero no se han observado diferencias en latencia del sueño o porcentaje de sueño REM²⁹.

2.3. Asociación SAHS-asma bronquial

Tanto el SAHS como el asma bronquial son dos entidades muy prevalentes en la población general, por lo que su asociación es esperable. De hecho, varios autores se refieren a ella como “síndrome overlap alternativo”, en similitud con la asociación SAHS y EPOC³⁰. Varios estudios han descrito esta asociación sobre todo en pacientes con asma corticodependiente o de difícil control³¹ y han relacionando un SAHS no diagnosticado o no tratado con el empeoramiento clínico del asma y viceversa^{32,33}. De hecho, hoy en día se recomienda considerar la presencia de SAHS en todo paciente con asma bronquial y especialmente en pacientes con asma mal controlada con síntomas diurnos³⁴ y exacerbaciones frecuentes³⁵.

Una posible explicación de esta bidireccionalidad sería que ambas entidades comparten factores de riesgo o agravantes comunes, como obesidad, hábito tabáquico, reflujo gastroesofágico, enfermedad nasosinusal, implicación en vía aérea superior o inflamación sistémica³⁰. Pero los resultados de estudios realizados en este sentido controlando estas variables en los modelos multivariantes sugieren que existen otros factores relacionados³⁶. Entre ellos, la obstrucción nasal que presenta frecuentemente el sujeto con asma; la mala calidad del sueño que se deriva de los síntomas nocturnos que puede contribuir al aumento de la colapsabilidad de la vía aérea superior; la activación de receptores neuromecánicos provocada por los repetidos episodios de oclusión de la vía aérea y el reflujo gastroesofágico³⁷; aumento del tono parasimpático durante las apneas; reflejo de broncoconstricción mediado por la hipoxemia³⁸; la inflamación local y sistémica que acompaña al SAHS y que comporta una disminución del calibre de la vía aérea e hiperreactividad bronquial; la relación del SAHS con alteraciones cardíacas y con un aumento del estímulo colinérgico o la obesidad y el incremento de los niveles de leptina, que favorece la inflamación bronquial y la activación de los eosinófilos³⁹.

Hasta un 80% de pacientes con asma bronquial asocian rinitis alérgica y refieren congestión nasal y ronquidos durante la noche que se asocian a mayor riesgo de padecer SAHS, con apneas más frecuentes y de mayor duración⁴⁰. Un estudio reciente muestra que los pacientes con asma y rinitis tienen un riesgo aumentado (*Odds Ratio* de 1,37) de padecer SAHS comparado con pacientes con asma sin rinitis y ajustado a otros posibles factores de confusión⁴¹.

Un estudio de cohortes y poblacional de Shen, *et al.* obtiene una incidencia de SAHS en pacientes con asma bronquial 2,51 veces mayor que en pacientes control, con un *Hazard Ratio*

ajustado de 1,87. Además, los resultados sugieren que el riesgo de SAHS es proporcional al control del asma, ya que los pacientes en tratamiento con corticoides inhalados tienen un mayor riesgo de SAHS que aquellos sin corticoides inhalados⁴².

Un estudio reciente de Teodorescu, *et al.* muestra que, respecto a los pacientes control, los pacientes con asma presentan peor calidad de sueño, mayor somnolencia diurna y mayor puntuación en el cuestionario de sueño SA-SDQ. Además, dentro de los asmáticos, la mayor puntuación en el SA-SDQ se asoció con aumento de síntomas asmáticos, uso de agonistas adrenérgicos, utilización de los servicios de salud, empeoramiento de calidad de vida y aumento de polimorfonucleares en esputo⁴³. Ahora bien, son necesarios más estudios para confirmar que el riesgo de SAHS se asocia con una inflamación neutrofílica de la vía aérea en pacientes con asma bronquial.

2.4. Influencia del tratamiento

El tratamiento del SAHS también ha mostrado mejorar los síntomas del asma bronquial. Varios estudios han analizado el efecto de la CPAP sobre la evolución del asma en pacientes con SAHS asociado y han mostrado que el tratamiento con CPAP mejora el control del asma, especialmente en pacientes con asma mal controlada^{31,32,38}. El tratamiento con CPAP ha mostrado mejorías en síntomas asmáticos, uso de broncodilatadores de rescate, medidas de pico flujo o calidad de vida medida según cuestionarios validados^{44,45}. El estudio de Teodorescu de 2012 muestra que el tratamiento con CPAP, además de mejorar los síntomas nocturnos, mejora los síntomas diurnos, quizás por el efecto que pueda hacer la CPAP en todas las vías inflamatorias implicadas en el asma bronquial³⁴.

En cuanto a la utilidad de los tratamientos para el control del asma, como corticoides o antagonistas de los leucotrienos en este grupo de pacientes, es desconocida, ya que no se han realizado estudios en este sentido³⁰. Lo que sí está claro es la utilidad del tratamiento de factores de riesgo comunes como obesidad, reflujo gastroesofágico, obstrucción nasal o factores de riesgo cardiovascular.

A modo de resumen, la mayoría de pacientes asmáticos experimentan un empeoramiento de sus síntomas durante la noche, lo que puede influir en una mala calidad de sueño con desestructuración de la arquitectura del sueño. Además, existe una asociación entre asma bronquial y SAHS de manera bidireccional. Hemos de considerar el SAHS como una causa

potencial de asma mal controlada incluso en pacientes con persistencia de síntomas diurnos. El tratamiento con CPAP ha mostrado mejorar los síntomas asmáticos, tanto nocturnos como diurnos.

3. SAHS y fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente y letal en la raza blanca. Es una enfermedad multisistémica que puede producir afectación pulmonar y pancreática, siendo la más grave la pulmonar. Se produce por una mutación en el cromosoma 7 que codifica una proteína de membrana llamada CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que funciona como un canal de cloro. A nivel respiratorio, produce secreciones más espesas que favorecen las infecciones bacterianas de repetición, la formación de bronquiectasias y la obstrucción del flujo aéreo. Todo ello deriva en alteraciones del intercambio gaseoso, hipoxemia, hipercapnia y aumento del trabajo respiratorio.

En los últimos 25 años se ha producido un cambio importante en la expectativa de vida de estos pacientes, que ha pasado de ser menor de un año a 40,7 años en 2013⁴⁶. De ahí que la mayoría de estudios realizados que describen alteraciones del sueño en estos pacientes y que comentaremos en este capítulo se han realizado en niños y adultos jóvenes^{47,48}. La FQ cursa con tos crónica, obstrucción de vía aérea superior (VAS), pólipos nasales, cefalea, dolor musculoesquelético o torácico, disconfort abdominal, reflujo y defecación nocturna frecuente. Todo esto, además de la propia medicación y de las alteraciones del estado de ánimo, produce de por sí desestructuración del sueño, de ahí que sean frecuentes las quejas relativas a problemas de sueño en estos pacientes⁴⁹.

Más de un 50% de pacientes adultos y hasta un 32% de niños con FQ refieren alteraciones, como insomnio de conciliación, despertares frecuentes relacionados con la tos nocturna, ronquidos, excesiva somnolencia diurna o cefalea matutina^{50,51}.

Al analizar estas quejas subjetivas de manera objetiva con estudios polisomnográficos realizados en niños y adultos jóvenes, se comprueba, en mayor o menor medida, una menor eficiencia del sueño, disminución del porcentaje de sueño REM y aumento del índice de *arousals* electrocorticales⁵²⁻⁵⁵. Pero muchos estudios realizados en niños no muestran grandes cambios en la arquitectura de sueño comparado con sujetos control⁵⁶. La calidad de sueño de estos pacientes empeora durante las exacerbaciones y ha mostrado mejorar tras un

ingreso hospitalario o un programa de rehabilitación⁵⁷. Unos estudios de sueño realizados durante una exacerbación respiratoria tanto en niños como en adultos muestran mayor número de despertares intrasueño, menor latencia al sueño REM o mayor hipoxemia no asociada a *arousals*^{58,59}.

Según avanza la enfermedad, aparecen alteraciones del intercambio gaseoso y del patrón respiratorio durante el sueño, lo que contribuye aún más a la progresión de la enfermedad. La hipoxemia juega un papel muy importante en el desarrollo de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* en estos pacientes^{60,61}.

Desde los primeros estudios de Muller en los años 80⁶² se han descrito caídas de la saturación de la hemoglobina durante la noche en estos pacientes, al igual que en otras enfermedades respiratorias crónicas. Estas desaturaciones nocturnas estarían en relación con la hipoventilación nocturna causada por descensos en el volumen corriente y ventilación-minuto, que produciría además retención de dióxido de carbono e hipoxemia y una caída en la capacidad residual funcional, sobre todo en estadio de sueño REM, con descenso en la actividad de los músculos intercostales y un patrón respiratorio irregular, lo que contribuiría también al desarrollo de alteraciones de la ventilación perfusión y mayor hipoxemia^{63,64}.

Un estudio reciente en el que se realizó PSG a niños con FQ comparado con niños roncoadores mostró menores valores de saturación de oxígeno durante el sueño, mayor frecuencia respiratoria y mayor proporción de limitación en el flujo aéreo en sueño NREM en pacientes con FQ. El índice de disturbio respiratorio (RDI), en cambio, no mostró diferencias⁶⁵.

También puede aparecer hipoxemia, además de durante la noche, durante el ejercicio o durante las exacerbaciones, en pacientes estables sin hipoxemia durante el día⁶⁶.

Además, varios estudios establecen una cierta correlación entre la eficiencia del sueño y el grado de obstrucción ventilatoria (FEV1) y el grado de desaturación nocturna, de manera que pacientes con FEV1 <65% o con saturaciones de oxígeno basales menores de 94% asociarían mayor número de desaturaciones nocturnas^{67,68}. Se ha descrito hasta un 17% de reducción en la ventilación junto con descenso del volumen corriente e hipoxemia marcada, especialmente en sueño REM⁶⁴. También se han descrito desaturaciones nocturnas hasta en un 36% de pacientes que presentan saturaciones basales de 93%⁵². El estudio de Milross mostró que los valores de PO₂ nocturnos y PCO₂ diurnos también eran predictores de desaturación nocturna⁴⁷.

Si nos centramos en la presencia de SAHS en pacientes con FQ, es mucho más prevalente en niños que en adultos. El trabajo de Ramos, *et al.* en el que se evaluó a 63 niños con FQ mostró un 56% de SAHS leves y un 26% de SAHS graves⁶⁹. Estos referían síntomas como respiración bucal nocturna, respiración dificultosa durante el sueño o ronquidos más de 3 noches a la semana. Spicuzza, *et al.* y colaboradores obtuvieron una prevalencia de SAHS en niños de un 70%; hasta un 26% presentaban hipertrofia amigdalar y hasta un 36% rinosinusitis crónica⁵³. Por el contrario, otro estudio realizado en 9 pacientes de 17 a 26 años no obtuvo presencia de SAHS⁷⁰, y en un estudio realizado en adultos el índice de apnea/hipopnea (IAH) resultó similar en pacientes con FQ y pacientes control⁵². Las hipopneas son el evento respiratorio más comúnmente observado.

El hecho de que niños con FQ con moderada afectación pulmonar desarrollen alteraciones del intercambio gaseoso durante la noche, que son un marcador de la evolución de la enfermedad, recomienda la realización de un estudio de sueño a todo niño con FQ.

Además, habría que considerar la presencia de SAHS en todo niño con FQ con empeoramiento de su estado respiratorio y pérdida de peso pese a tratamiento correcto, ya que se ha visto que la inflamación en la VAS que se produce por el ronquido en niños con SAHS y FQ favorece la tos, infecciones respiratorias, pérdida de función pulmonar y pérdida de peso⁷¹. Al igual que en niños sin FQ, el tratamiento del SAHS sería la adenoamigdalectomía⁷¹.

Como hemos explicado previamente, los pacientes con FQ presentan hipoxemia en fases avanzadas de la enfermedad y desaturaciones nocturnas, que progresan a hipertensión pulmonar e insuficiencia respiratoria. El punto a partir del cual estaría indicado el tratamiento con oxígeno suplementario no está del todo bien establecido ni en niños ni en adultos, ya que los distintos estudios realizados han mostrado resultados contradictorios en cuanto a calidad de sueño, rendimiento escolar, frecuencia de exacerbaciones, progresión de la enfermedad, capacidad de ejercicio o calidad de vida⁷²⁻⁷⁴. En 2013, en una revisión Cochrane en que se revisaron 11 artículos, no se pudo demostrar que el tratamiento con oxígeno aumentara la supervivencia o la afectación pulmonar o cardíaca⁷⁵. Sí se objetivó una mejoría en el rendimiento escolar en niños a los 6 y 12 meses del tratamiento⁷². Los estudios que revisaron el efecto del oxígeno en los resultados de la PSG observaron mejoría en la oxigenación, disminución de la latencia del sueño y disminución del porcentaje de sueño REM, pero leve hipercapnia^{73,74}. Otros estudios evaluaron el efecto del tratamiento durante el ejercicio mostrando también una leve hipercapnia⁴⁷.

En adultos, se recomienda tratamiento con oxígeno suplementario con saturaciones por debajo de 88 y 90% durante más del 10% del total de tiempo en cama⁷⁶, ya que el tratamiento con oxígeno disminuye el desarrollo de hipertensión pulmonar en estos pacientes. En niños, en cambio, estaría indicado para mejorar el rendimiento escolar y si experimentan mejoría clínica con dicho tratamiento⁷⁷. Pero serían necesarios estudios bien diseñados para evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con oxígeno de forma continua en estos pacientes, además de aplicación únicamente nocturna o durante el ejercicio⁴⁹.

En pacientes con FQ y enfermedad pulmonar, el tratamiento con CPAP ha mostrado disminuir el consumo de oxígeno, el trabajo del diafragma y la sensación de disnea⁷⁸. En el trabajo de Regnis, la aplicación de CPAP durante dos noches en pacientes con FQ comparados con pacientes control mostró una mejoría en la saturación de oxígeno, tanto en sueño REM como NREM, y una mejoría en el RDI, sobre todo en fase REM sin cambio en el tiempo total de sueño o eficiencia del sueño⁷⁹.

El tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en pacientes con FQ puede ser una técnica útil junto con otras técnicas de aclaramiento bronquial para pacientes con dificultad para expectorar por preferencias del paciente aunque realmente los trabajos realizados en este sentido no muestran un claro aumento de expectoración⁷⁵.

Por otro lado, en estos pacientes, el tratamiento con VMNI más oxígeno ha mostrado producir mejorías en el intercambio gaseoso durante el sueño en mayor medida que el tratamiento con oxígeno únicamente⁸⁰⁻⁸⁵. Ahora bien, la mayoría de trabajos están realizados durante un corto espacio de tiempo y con pocos pacientes, y no evalúan el impacto en las exacerbaciones o en la progresión de la enfermedad. Harían falta, por lo tanto, estudios controlados randomizados a largo plazo. El estudio de Fauroux, en el que se siguió durante un año a pacientes con VMNI comparados con pacientes tratados únicamente con oxígeno, mostró una estabilización en la pérdida de función pulmonar en los pacientes ventilados⁵⁰.

A día de hoy, se recomienda el tratamiento con VMNI si se objetiva un aumento de PCO_2 por encima de 10 mm Hg en pacientes con oxígeno suplementario, o un aumento de PCO_2 durante el sueño de más 10 mm Hg o valores de PCO_2 mayores de 60 mm Hg⁵⁹. Un estudio con VMNI mostró mejoría en valores de PCO_2 , calidad de vida y tolerancia al ejercicio, así como descenso de cefalea matutina y mejoría de calidad de vida⁸³. Se ha descrito la necesidad de niveles más elevados de presión en estos pacientes, con el consiguiente aumento en

número de efectos adversos⁸⁴. Se estima que hasta un 7,6% de pacientes adultos con FQ precisan VMNI y hasta un 1,2% de niños. La VMNI suele iniciarse tras una agudización⁵⁰.

Hoy en día, la VMNI también se utiliza como puente al trasplante en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y fallo respiratorio⁸⁵.

A modo de resumen, los pacientes con FQ refieren mala calidad de sueño debido a síntomas propios de la enfermedad. Además, los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada desarrollan hipoxemia e hipercapnia durante el sueño, especialmente en fase REM, siendo las responsables la hipoventilación y las alteraciones de la V/Q. Los pacientes que presentan saturación basal diurna menor de 93% tienen mayor probabilidad de sufrir desaturaciones nocturnas. El tratamiento con oxígeno estaría indicado para corregir las desaturaciones nocturnas, pero con cuidado, ya que podría producir un aumento de la PCO₂. Pero serían necesarios muchos más estudios para determinar en qué momento de la evolución comenzarían estas alteraciones, sus efectos en la función neurocognitiva de estos pacientes y el empleo de oxígeno o VMNI a largo plazo, como puente al trasplante o durante las exacerbaciones.

4. SAHS y fibrosis pulmonar idiopática

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica, limitada al pulmón, de causa desconocida, que afecta a adultos mayores de 50 años y se asocia al patrón radiológico y/o histológico de neumonía intersticial usual (UIP). Es una enfermedad incurable, con una esperanza de vida media entre 1 y 4 años. Los pacientes presentan una lenta evolución con deterioro clínico y funcional y acaban falleciendo por insuficiencia respiratoria⁸⁶.

Desde los años 80, estudios realizados primero en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial en general y luego en pacientes con FPI en particular han mostrado alteraciones del sueño similares a las observadas en otras enfermedades respiratorias crónicas, como peor calidad de sueño, disminución del porcentaje de sueño REM, aumento de la frecuencia respiratoria o fragmentación del sueño⁸⁷, con la consecuente pérdida de calidad de vida.

En este sentido, el estudio de Krishnan, *et al.*, en el que se valoró a 41 pacientes con FPI, observó en ellos una muy mala calidad de sueño y de vida y una excesiva somnolencia diurna⁸⁸.

Se ha sugerido que una de las razones de estas alteraciones del sueño sería la presencia concomitante de un SAHS en estos pacientes. Algunos estudios recientes han mostrado una alta incidencia de SAHS en pacientes con FPI. Mermigkis, *et al.* realizaron PSG a pacientes con FPI obteniendo en todos ellos una disminución tanto de la eficiencia del sueño como de la proporción de estadio REM así como la presencia de SAHS hasta en un 61% de los pacientes⁸⁹. Varios estudios posteriores han mostrado que estos pacientes no presentan excesiva sintomatología diurna según el test de somnolencia de Epworth⁹⁰ y que el principal síntoma que refieren es la disnea durante el día⁹¹. Además, la mayoría de eventos respiratorios observados en los estudios de sueño son hipopneas⁹².

La coexistencia de la FPI y el SAHS en un mismo paciente sugiere la presencia de vías patogénicas similares en ambas entidades, y además pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios tanto para búsqueda de cambios epigenéticos como de biomarcadores⁹³. Los pocos estudios que existen hasta la fecha en pacientes con ambas entidades muestran que el CCL18, un marcador pronóstico de FPI, se asocia a un aumento de PCO₂ durante el sueño, lo que sugiere la presencia de hipoventilación^{94,95}.

Por otro lado, la hipoxia intermitente durante la noche que aparece en el SAHS, ciclos de desaturación-reoxigenación, sería un estímulo mayor incluso que la hipoxia continuada para la aparición de estrés oxidativo, inflamación sistémica y daño endotelial vascular generalizado⁹⁶. También se ha sugerido que un SAHS no tratado pudiera causar o exacerbar la hipertensión arterial pulmonar (HP) implicada directamente en el pronóstico de la FPI, debido a las desaturaciones nocturnas, sobre todo en fase REM, fragmentación del sueño o cambios autonómicos asociados al SAHS. Se estima que entre un 32 y un 85% de pacientes con FPI desarrollan HP, que se asocia a un deterioro y una mortalidad mayores.

El estudio de Kolikekis, *et al.* publicado en 2013, en el que se realizó polisomnografía a pacientes con FPI, vio que el número de desaturaciones durante la noche en estos pacientes excedía incluso a las que se producían con el ejercicio, con lo que el sueño en pacientes con FPI hipoxémicos podía ser una actividad aún más estresante que el ejercicio extremo. Además, propuso que el tratamiento con CPAP podía ser útil para tratar estas desaturaciones nocturnas y aumentar la supervivencia⁹⁷.

Una normativa reciente publicada por las principales sociedades científicas neumológicas considera el SAHS como una de las principales comorbilidades asociadas a esta entidad,

junto al reflujo gastroesofágico, la hipertensión pulmonar o la enfermedad vascular coronaria⁹⁸. Reconoce, además, la escasez y la necesidad de realizar estudios con tratamiento con CPAP en estos pacientes, para valorar mejoras tanto en calidad de vida, como en morbilidad y mortalidad.

Hasta ahora, solo hay dos estudios en este sentido. En el estudio de Mermigkis publicado en 2013, en el que se inició tratamiento con CPAP en 12 pacientes con FPI y SAHS moderado/severo, se vio que a los 6 meses experimentaban una mejoría estadísticamente significativa según el cuestionario FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire), instrumento que mide el impacto de la excesiva somnolencia diurna por alteraciones del sueño en múltiples actividades de la vida diaria⁹⁹.

En un nuevo estudio de Mermigkis publicado en 2015¹⁰⁰, se realizó PSG a 92 pacientes con FPI, obteniendo un 20% de pacientes con SAHS leve (considerando un índice de apnea/hipopnea (IAH) mayor de 5) y un 60% de pacientes con SAHS moderado/grave con IAH mayor de 15. Se inició tratamiento con CPAP en pacientes con IAH mayor de 15 dividiendo a los pacientes en cumplidores y no cumplidores, y se obtuvo que el grupo de pacientes cumplidores mostraban al año de tratamiento una mejoría estadísticamente significativa tanto en actividades de la vida diaria como calidad de vida y calidad de sueño. Además, el buen cumplimiento del tratamiento con CPAP parece disminuir la mortalidad en esta enfermedad, ya que durante los 2 años de seguimiento del estudio, 3 pacientes del grupo de no cumplidores fallecieron pero ninguno en el grupo de cumplidores.

Otro aspecto importante es el cumplimiento del tratamiento con CPAP en pacientes con FPI. Varios estudios^{99,101} han mostrado un peor cumplimiento en estos pacientes por tos nocturna, claustrofobia o insomnio, por lo que insisten en la necesidad de realizar un seguimiento frecuente en los primeros meses del tratamiento con CPAP. También se recomienda añadir humidificador para disminuir la tos nocturna y mejorar el cumplimiento.

Ahora bien, también se ha observado que una proporción de pacientes con FPI presenta desaturaciones nocturnas independientemente de la presencia de SAHS. En el estudio de Mermigkis¹⁰¹ con 34 pacientes con FPI, en los 14 pacientes que no presentaron SAHS se objetivó un tiempo total de sueño con saturación por debajo del 90% (TC90) en el 12%, y en el estudio de Pitsiou con 33 pacientes con FPI, todos ellos presentaron desaturaciones

nocturnas. Como hemos comentado antes, esta hipoxia nocturna estaría en relación con el desarrollo de HP, que es predictor de una peor supervivencia¹⁰². Dado que el tratamiento con fármacos específicos para la HP en estos pacientes, como el bosentan, no ha mostrado buenos resultados, se ha propuesto para ellos el tratamiento con oxígeno suplementario. Pero el único ensayo controlado randomizado realizado hasta la fecha no se llegó a publicar¹⁰³. Se incluyeron pacientes con FPI avanzada y se randomizaron 37 pacientes al grupo con oxígeno y 25 al grupo sin oxígeno, sin encontrar diferencias estadísticas significativas en supervivencia al 1, 2 o 3 años. Pero harían falta estudios en pacientes con enfermedad menos avanzada, y tampoco está claramente definido en qué intervalo de desaturación o duración de las desaturaciones habría de iniciarse el tratamiento con oxígeno. Otro de los potenciales beneficios del tratamiento con oxígeno en estos pacientes sería la mejora en la disnea durante el día, lo que es marcador de su calidad de vida¹⁰⁴.

Como resumen, los pacientes con FPI refieren quejas subjetivas de sueño y una mayor prevalencia de SAHS, factor hoy en día reconocido como una de las principales comorbilidades asociadas a esta enfermedad. A día de hoy, la ausencia de un tratamiento curativo para la FPI convierte el diagnóstico de SAHS y el tratamiento con CPAP en estos pacientes en uno de nuestros principales objetivos. Harían falta más estudios en este sentido que evaluaran las mejoras en calidad de sueño, calidad de vida e incluso en supervivencia.

5. SAHS y síndrome de hipoventilación por obesidad

Hoy en día, la obesidad es un importante problema de salud pública en el mundo. Además de factor de riesgo cardiovascular, es causa de enfermedad respiratoria. Se preveía que en 2015 casi 1 de cada 3 adultos en el mundo tendrían sobrepeso y que casi 1 de cada 10 sería obeso¹⁰⁵. En nuestro país, según el informe de 2013 del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, un 53,7% de la población de más de 18 años padece obesidad o sobrepeso, y el porcentaje aumenta según desciende el nivel de estudios.

5.1. Obesidad y función pulmonar

La obesidad produce disminución de la distensibilidad toracoabdominal, aumento del volumen sanguíneo pulmonar y colapso alveolar, como consecuencia del cierre de la pequeña vía aérea en las bases pulmonares. Además, altera la mecánica ventilatoria disminuyendo el

volumen de reserva espiratoria (ERV) con conservación del volumen residual (RV), sobre todo en decúbito. Estas alteraciones se correlacionan con el IMC (índice de masa corporal) de forma exponencial. La capacidad pulmonar total (TLC) está conservada, excepto en la obesidad mórbida, que puede estar reducida hasta en un 20%¹⁰⁶.

5.2. Obesidad y ventilación

Dos son los mecanismos fisiopatológicos implicados: un desequilibrio ventilación-perfusión (hipoxemia) y una hipoventilación alveolar responsable del síndrome de hipoventilación por obesidad (SHO). La hipoxemia se puede encontrar hasta en el 30% de los obesos, normalmente leve, en decúbito o agravada por el mismo, siendo más severa en la obesidad mórbida, definida como $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ^{107,108}. La hipoventilación está presente hasta en el 10% de los obesos, que además de alteraciones en el sistema respiratorio presentan una respuesta inapropiada a la hipercapnia, con mayor trabajo respiratorio, mayor coste energético de la ventilación y, por lo tanto, mayor predisposición a la fatiga de los músculos respiratorios¹⁰⁹.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que unos obesos hipoventilan y otros no, pues la hipoventilación tiene un origen multifactorial, es decir, los mecanismos implicados son muy variados. Se han formulado dos hipótesis para explicar la hipoventilación. La primera la atribuye a la sobrecarga mecánica, ya que, como consecuencia de la limitación mecánica, se produciría una disminución de la distensibilidad torácico-pulmonar, si bien ésta tiene una pobre correlación con el IMC¹⁰⁹. La segunda la atribuye a la hiporreactividad de los centros respiratorios, incapaces de responder fisiológicamente a un aumento de la PaCO_2 ¹¹⁰, de tal manera que responderían de forma inapropiada o reducida, aunque no todos los obesos presentan estas alteraciones, por lo que se postulan dos fenotipos diferentes. Otros autores postulan que esta alteración en el control de la ventilación se produciría como consecuencia de la hipoxemia y/o hipercapnia crónica, que provocaría una respuesta adaptativa a la sobrecarga mecánica para evitar mayor trabajo respiratorio¹¹¹.

5.3. Obesidad, hipoventilación y SAHS

Dos tercios de los pacientes con SAHS son obesos, y más de la mitad de los obesos mórbidos presentan SAHS¹¹². Los pacientes obesos, en particular con obesidad troncular, presentan un aumento de los depósitos de tejido adiposo en la pared posterior y lateral de la orofaringe,

la lengua y el paladar blando, disminuye el área faríngea y aumenta la presión extraluminal con colapsabilidad de la VAS, incrementado por las características descritas del pulmón, lo que favorecería el colapso¹¹³. La diabetes, comorbilidad frecuente en estos pacientes, puede provocar una neuropatía de los músculos dilatadores faríngeos favoreciendo las apneas¹¹³. También se ha demostrado que, debido a la reducción del sueño delta y a los episodios repetitivos de activación simpática como consecuencia de las apneas, puede producirse un estado de insulinoresistencia que explicaría la mayor predisposición a la diabetes¹¹⁴. No se ha demostrado que la corrección de las apneas en estos pacientes tenga algún efecto beneficioso en la reducción del peso. Hipótesis recientes sugieren la contribución del SAHS a la perpetuación de la obesidad, ya que la somnolencia diurna puede producir disminución de la actividad física y, por lo tanto, del consumo metabólico.

5.4. Papel de la leptina en la hipoventilación y elSAHS

La leptina es una hormona producida principalmente por el tejido adiposo, cuyos receptores se encuentran en el hipotálamo, y sus niveles plasmáticos se correlacionan con la masa adiposa. Está implicada en muchas acciones fisiológicas, aunque su acción principal parece ser la regulación del peso corporal activando receptores específicos que disminuyen el apetito e incrementan el gasto energético¹¹⁵.

La leptina también parece desempeñar un papel en el control de la ventilación, como se ha demostrado en ratones (*ob/ob*) con déficit genético de la misma, que, después de haberseles inducido obesidad, presentaron una marcada alteración de la ventilación que lleva a insuficiencia respiratoria, algo que no ocurría en ratones sin déficit de leptina. La insuficiencia respiratoria se agrava durante el sueño, sobre todo en fase REM, y revierte tras la administración de leptina¹¹⁶. Sin embargo, el déficit de leptina en humanos es muy raro y paradójicamente se constatan niveles elevados de la misma, lo que se ha atribuido a un estado de resistencia a la leptina¹¹⁵, la cual podría estar en relación con una anomalía de transporte de leptina al SNC o con una alteración del receptor central.

Se ha demostrado que el nivel de leptina predice mejor la presencia de SHO que el IMC, independientemente de la existencia o no de apneas¹¹⁷, y que el tratamiento con VMNI corrige los niveles elevados de leptina, por lo que se postula que al corregirse la hipoventilación se reduciría la necesidad de niveles elevados de leptina para luchar contra la mayor carga ventilatoria.

Respecto al SAHS y la leptina, hay mayor evidencia, ya que la hipoxemia intermitente es un estímulo potente de liberación de leptina, independiente de obesidad. Así, los pacientes con SAHS tienen mayores niveles de leptina que los no SAHS a igual peso, y existe correlación entre los niveles de leptina y la gravedad del SAHS¹¹⁸. Asimismo, el tratamiento con CPAP disminuye los niveles de leptina en los pacientes con SAHS, que están más elevados en los pacientes con SAHS e hipercapnia que en los no hipercápnicos, independientemente del IMC¹¹⁹. Todo ello apoya la teoría de que la leptina sería el vínculo de unión en las complicaciones respiratorias más importantes de la obesidad, el SAHS y el SHO.

5.5. Sueño y obesidad

En el paciente obeso, el decúbito supino aumenta la alteración de la V/Q empeorando la hipoxemia. Por otra parte, durante el sueño el control bulbar automático depende de las alteraciones metabólicas (PaCO_2) y de los receptores de estiramiento. En la mayoría de pacientes obesos, el centro respiratorio presenta una respuesta inapropiada al CO_2 , además de aparecer eventos obstructivos y aumentar la carga ventilatoria por el decúbito, favoreciendo la hipercapnia^{106,110}.

Durante el sueño, en un paciente obeso se pueden identificar cinco tipos de alteraciones de la ventilación: apneas e hipopneas obstructivas, apneas e hipopneas centrales, hipoventilación central, hipoventilación obstructiva e hipoxemia (alteración V/Q)¹⁰⁶. Además, hasta un 35% de los pacientes obesos tienen somnolencia diurna en ausencia de trastornos respiratorios¹¹².

5.6. Síndrome de obesidad hipoventilación

Definición y diagnóstico

El SHO se define como combinación de obesidad ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$) e hipercapnia diurna ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$) en ausencia de otras causas de hipoventilación¹²⁰. Aunque la mayoría de estos pacientes tienen SAHS, el 10% no lo tiene, presentando hipoventilación nocturna sobre todo en REM, por lo que se requiere PSG para determinar el patrón de hipoventilación nocturna. Es un diagnóstico por exclusión, que suele ser tardío. Se ha propuesto la incorporación de pulsioximetría diurna y bicarbonato sérico venoso para mejorar el diagnóstico¹²⁰.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo principales son la obesidad y el SAHS, por lo que se necesita un alto nivel de sospecha para su diagnóstico. La obesidad, en particular la mórbida, es un factor de riesgo de SHO, aunque no todos los obesos la desarrollan. El SAHS es otro factor de riesgo de desarrollo de SHO, pero no todos los pacientes con SAHS grave tienen SHO. El género, la raza, la etnia, entre otros, no parecen ser factores de riesgo para SHO, aunque se ha especulado sobre ello¹²⁰.

Prevalencia

Se desconoce la prevalencia de SHO en la población general, pero se puede estimar en 0,6%, usando la prevalencia de SAHS, aunque no estarían incluidos ese 10% aproximado de pacientes con SHO sin SAHS. La prevalencia varía según la cohorte de pacientes que se utilice. Así, la prevalencia de SHO en pacientes con SAHS varía desde 8-11% con IMC 30 a 35 kg/m² hasta 50% con IMC >50 kg/m². En pacientes precirugía bariátrica, oscila entre 11-65% dependiendo de los síntomas y el estudio de sueño utilizado. Si la cohorte es de pacientes ingresados, oscila entre 31 y 48%¹²⁰. Se estima que la prevalencia aumentará debido a la epidemia de la obesidad.

SAHS y SHO

Se desconoce la relación exacta entre SAHS y SHO y, sobre todo, la contribución del SAHS a la aparición de hipercapnia. Hay autores que sugieren que el SAHS debería formar parte de la definición de SHO, y otros que las consideran entidades diferentes. Argumentos a favor de la primera son que estas dos entidades tienen similitudes: el 90% de los obesos hipercápnicos presentan SAHS, y hasta el 15% de los obesos con SAHS presentan hipercapnia, incrementándose sobre todo con IMC >40 kg/m². A igual IMC, el SAHS es más frecuente en los obesos hipercápnicos que en los obesos no hipercápnicos; por otro lado, la hipercapnia es más frecuente en pacientes SAHS obesos que en los no obesos¹¹².

Existe un aumento de las resistencias de la VAS en decúbito en pacientes SAHS hipercápnicos, que es más marcada si estos tienen obesidad. La hipercapnia en los pacientes con SAHS se podría explicar como una respuesta ventilatoria anómala postapnea, ya que los músculos respiratorios son incapaces de hacer frente a la carga de la resistencia de la VAS. Se ha ob-

servado que el valor de la PaCO_2 en estos sujetos es directamente proporcional al cociente obtenido de dividir la duración de la apnea por el periodo inter-apnea, e inversamente proporcional a la magnitud de la respuesta ventilatoria postapnea¹²¹, siendo esta respuesta posiblemente una adaptación para preservar la calidad del sueño y evitar los microdespertares, de tal manera que el SHO sería un grado más avanzado del SAHS. De hecho, se ha publicado un estudio en pacientes con SHO sin SAHS, en los que se producían apneas obstructivas una vez corregida la hipoventilación alveolar, siendo la hipótesis que al restituirse la sensibilidad del centro respiratorio a la CO_2 podría desenmascarar el mecanismo inicial de la hipoventilación, es decir, el SAHS¹²².

Podríamos dividir a los pacientes con SHO en dos grupos, con y sin SAHS, siendo la obesidad en el SHO el mecanismo de la hipoventilación y en los que la hipercapnia persiste a pesar de la corrección de las apneas mediante tratamiento con CPAP.

Tratamiento del SHO

A continuación se exponen las terapias más frecuentes.

1. Pérdida de peso y cirugía bariátrica. La normalización del peso revierte la insuficiencia respiratoria, la hipertensión pulmonar y las alteraciones del sueño. Una parte de estos pacientes se puede beneficiar de la cirugía bariátrica, si bien se debe instaurar tratamiento con CPAP o VMNI en el pre y postoperatorio para evitar complicaciones respiratorias.
2. Soporte ventilatorio. La VMNI corrige la hipoventilación alveolar, normaliza los niveles de CO_2 nocturnos y recupera la sensibilidad de los quimiorreceptores mejorando la ventilación y los gases diurnos. Respecto al modo ventilatorio, el más usado es la BIPAP. La CPAP, aunque corrige los eventos obstructivos, no corrige la hipercapnia en todos los casos. En la actualidad hay pocos ensayos clínicos controlados sobre la eficacia a corto plazo de ambas modalidades, con mejoría de la clínica, PaCO_2 y PSG; sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados controlados de las dos modalidades, así como de la influencia de la pérdida de peso, ni tampoco se ha demostrado si la hipertensión arterial y pulmonar, los eventos cardiovasculares, los ingresos y la mortalidad descienden con los tratamientos. Recientemente se está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado controlado, con las dos modalidades

y grupo control a largo plazo, y sus primeros resultados a corto plazo (2 meses) muestran que tanto la VMNI como la CPAP fueron más efectivas que en el grupo control, en mejoría de síntomas y eventos en PSG, aunque la VMNI mejoró más la función respiratoria que la CPAP¹²³. Habrá que esperar a los resultados finales de este estudio. Entretanto, se propone el esquema de la figura 1.

3. Oxigenoterapia. No parece adecuada la oxigenoterapia como terapia única en el SHO, a pesar de que no hay estudios que comparen esta modalidad con el resto de modalidades. En la práctica clínica, si los soportes ventilatorios no resuelven la hipoxemia, se añade oxigenoterapia al dispositivo hasta en el 50% de los casos, siendo este porcentaje más bajo si hay una mayor adherencia y cumplimiento del tratamiento, sin que se conozcan sus beneficios a largo plazo.
4. Fármacos. Hay pocos estudios con tratamientos farmacológicos, algunos positivos con progesterona, almitrina y acetazolamida, pero no ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Como se ha expuesto anteriormente, el tratamiento con leptina en modelo animal mejora la insuficiencia respiratoria, pero no se ha verificado en humanos.

6. SAHS y síndrome de apnea central del sueño

El SAHS coexiste en determinadas ocasiones con otro trastorno de la respiración durante el sueño, como es el síndrome de apnea central del sueño (SACS). Este se caracteriza por el cese de la respiración durante el sueño como consecuencia de una pérdida transitoria del control ventilatorio, sin existir esfuerzos respiratorios¹²⁴. Aunque se acaba de comentar que ambas entidades coexisten en un mismo paciente, se acepta universalmente que para considerar SACS los eventos centrales deben ser más del 50% del total. La epidemiología es variable, calculándose que la forma idiopática constituye menos del 5% de los pacientes remitidos a una unidad de sueño¹²⁵. Sin embargo, el SACS está presente en el 30-80% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)¹²⁶.

Otra entidad con la que se relaciona el SAHS es el llamado síndrome complejo de apnea del sueño ($S_{COM}AS$), caracterizado por la aparición de eventos centrales durante el tratamiento con presión positiva continua en las vías aéreas para el SAHS¹²⁷.

La tercera entidad es la respiración periódica o de Cheyne-Stokes (RCS), en la que se dan eventos centrales alternados con periodos de volumen corriente con un patrón *crescendo-decrescendo*, típico de la ICC¹²⁶.

6.1. Fisiopatología

Durante el sueño se produce un aumento de la PCO_2 , disminución de la quimiosensibilidad y una elevación del umbral apneico. Los sistemas de retroalimentación que regulan el sueño pueden volverse inestables, lo cual se denomina ganancia (*loop gain*). Si la ganancia es alta, el sistema responde rápida e intensamente. Las variables que definen la ganancia son: 1) quimiosensibilidad al estímulo hipóxico/hipercápnico (*controller gain*) y 2) efectividad de la bomba ventilatoria (*plant gain*)^{124,125}.

Existen dos formas diferenciadas de SACS. Por una parte, las formas hipercápnicas, en que la ausencia de la contracción de los músculos respiratorios es consecuencia de un déficit en el estímulo central o una alteración muscular. Por otra, las formas no hipercápnicas, en que el aumento de ganancia provoca hiperventilación e hipocapnia, originando la apnea al sobrepasar el umbral apneico¹²⁴.

Hay una serie de factores que influyen en el SACS (muchos de ellos también comunes con el SAHS): hipocapnia, disminución del umbral de *arousals*, elevada ganancia del sistema, hipoxia y retardo en la señal de retroalimentación¹²⁵.

6.2. Etiopatogenia

SACS

Se clasifica en hipercápnico y no hipercápnico (tabla 1). En el SACS hipercápnico se incluyen las patologías que cursan con hipoventilación alveolar, como el síndrome de hipoventilación alveolar primaria, el síndrome de hipoventilación central congénita, el síndrome de obesidad-hipoventilación, etc. El SACS no hipercápnico conforma el SACS idiopático y el secundario a causas diversas.

La enfermedad vascular cerebral es una causa muy frecuente de SACS. Así, cualquier alteración neurológica que afecte al sistema de control respiratorio metabólico (tanto a nivel

central como periférico o autonómico) puede influir en el patrón ventilatorio y producir apneas centrales.

Otra causa importante de SACS es la insuficiencia renal crónica. Se ha demostrado que el 80% de los pacientes en diálisis presentan trastornos del sueño. En estos pacientes, es relativamente frecuente que coexista el SACS con el SAHS^{128,129}.

Respiración periódica o de Cheyne-Stokes

Entre las causas no neurológicas de SACS no hipercápnico destaca la ICC. En este caso, se asocia con frecuencia a la RCS durante el sueño y la vigilia. Esta respiración periódica probablemente es producto de una inestabilidad del control respiratorio resultante de un tiempo circulatorio prolongado (retardo en la señal de retroalimentación) y una respuesta aumentada a la elevación de PaCO₂ (ganancia del sistema)¹³⁰.

S_{COM}AS

El S_{COM}AS representa una entidad en la que aparecen eventos centrales tras iniciar CPAP en un paciente con SAHS, con unas características diferentes de otras causas de SACS. En su etiopatogenia existen varias hipótesis: 1) disminución de la PCO₂ por debajo del umbral apneico tras el inicio de la CPAP; 2) sobrepresión de CPAP, que inhibiría el estímulo ventilatorio (reflejo de Hering-Breuer); y 3) empeoramiento de la calidad del sueño al iniciar CPAP, con fragmentación y mayor sensibilidad a los microdespertares¹²⁸.

6.3. Clínica y pronóstico

En la presentación clínica, destaca la superposición existente entre el SAHS y el SACS, incluyendo despertares nocturnos frecuentes y excesiva somnolencia diurna. Por el contrario, los síntomas de insomnio son más destacados en el SACS. En las formas no hipercápnicas, no suele asociarse policitemia o *cor pulmonale*, quizá por la ausencia de hipoxemia grave durante el sueño¹²⁹.

Respecto al pronóstico, la presencia de SACS en la ICC ha demostrado que aumenta más del doble el riesgo de mortalidad. En otras causas, como el S_{COM}AS, la implicación pronóstica es más controvertida¹³¹.

6.4. Tratamiento

Fármacos

El uso de acetazolamida muestra reducciones parciales de los eventos respiratorios, pero los estudios son pequeños y sin datos a largo plazo, por lo que se recomienda como una opción en los casos de SACS primario¹³².

Oxigenoterapia

La oxigenoterapia da lugar a una respiración más regular, con mejoría en el IAH y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en estudios a corto y medio plazo. Debido en parte a la teórica fácil disponibilidad de esta terapia, su uso es de elección en aquellos pacientes con SACS no cumplidores del tratamiento con CPAP¹³³.

CPAP

En pacientes con SACS primario, mejora los eventos respiratorios (aunque la evidencia disponible es muy limitada), por lo que su empleo es una de las opciones en estos casos. En SACS asociado a ICC, atenúa las apneas centrales, mejora la oxigenación nocturna, aumenta la FEVI y retrasa el trasplante cardíaco, por lo que se recomienda su uso como tratamiento de primera línea en estos casos¹³³.

BIPAP

Ha obtenido buenos resultados en formas idiopáticas, RCS y S_{COM} AS, aunque su evidencia es menor que otras opciones. Por ello, se recomienda en pacientes en los que la CPAP, la ventilación servoadaptativa o la oxigenoterapia hayan fracasado¹³³.

Ventilación servoadaptativa (VSA)

Consiste en un dispositivo binivel que ajusta la presión inspiratoria manteniendo constante el volumen-minuto, en base al análisis en tiempo real de los ciclos respiratorios previos del propio paciente.

Los estudios observacionales y metaanálisis demostraban un efecto beneficioso en disminución de la hipoxemia e hipercapnia, mejora de la calidad de vida, disminución en el IAH y mejora en la FEVI, todo ello con unas tasas de cumplimiento mayores que la CPAP. Aunque existen diferentes modelos en el mercado con diferentes algoritmos que hacen difícil su generalización, se recomendaba su uso en formas idiopáticas, secundario a ICC, casos de RCS y en el S_{COM}AS¹³³.

Pero muy recientemente, los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado (estudio SERVE-HF) han demostrado que los pacientes con ICC y FEVI deprimida que reciben tratamiento con VSA tienen una mayor mortalidad, tanto por todas las causas como por causa cardíaca¹³⁴. Por ello, se desaconseja su uso en este subgrupo de pacientes. En base a estos resultados, su utilidad en el resto de subgrupos de pacientes está en discusión. Por el momento, y hasta la existencia de mayores evidencias, parece razonable seguir con su uso en el resto de pacientes (pacientes con ICC y FEVI conservada, así como SACS idiopático y SACS secundario a otras etiologías)¹³⁵.

7. Sueño y riesgo de infección

La asociación de patología rinosinusal e infecciones de la vía aérea superior (VAS) en población infantil siempre ha sido conocida. Sin embargo, hasta hace pocos años no se ha considerado relevante el papel de las amígdalas o adenoides hipertróficas y sus implicaciones en el SAHS en niños, hasta el punto de que en algunas series el 92% de niños con rinosinusitis de repetición lo presentaban, siendo efectiva la adenoamigdalectomía en la resolución de ambos cuadros¹³⁶. De hecho, la presencia de síntomas de SAHS es una indicación de cirugía en esta población, y la etiología de estas infecciones se relaciona con la flora existente en la orofaringe y en el área amigdalár.

Por otra parte, la aspiración durante el sueño al pulmón, medida por 99 m Tc radiactivo, ha sido demostrada en individuos sanos¹³⁷ y en pacientes con SAHS¹³⁸, y la cantidad aspirada contiene organismos bacterianos en cantidades fisiológicamente significativas para producir patología. Además, recientemente se ha demostrado que la composición de la microflora intestinal está alterada como resultado de la hipoxia intermitente que ocurre en el SAHS, lo que sugiere que la interacción fisiológica entre el huésped y la microflora “intestinal” podrían estar alterados en el SAHS¹³⁹.

El reflujo gastroesofágico (RGE) está frecuentemente asociado al SAHS^{140,141}, y estudios previos sugieren una posible asociación entre el SAHS y trastornos respiratorios como tos, neumonía, asma o laringitis^{142,143}. Además, otros estudios han mostrado que la gran mayoría de pacientes que no respondían a terapia antirreflujo tenían trastornos del sueño¹⁴⁰ y que el tratamiento del RGE tiene un impacto significativo en la disminución del IAH y el Epworth¹⁴⁴.

Se han señalado niveles aumentados de óxido nítrico y pentano exhalados tanto por vía nasal como oral tras el sueño en pacientes con SAHS moderado-severo, lo que sugiere la presencia de inflamación, al menos de la vía aérea superior, tras el sueño. La elevación de niveles de pentano exhalado indica inflamación de la vía aérea y está en relación con niveles aumentados de especies reactivas de oxígeno (ROS), como sucede en otros procesos inflamatorios, como las bronquiectasias, la fibrosis quística, el asma, o en el tabaquismo¹⁴⁵. Además, se ha demostrado inflamación bronquial en pacientes con SAHS mediante el estudio del análisis celular del esputo inducido y del lavado broncoalveolar, con mayor porcentaje de neutrofilia bronquial e interleukina-8¹⁴⁶. La actividad inflamatoria se encuentra igualmente en la mucosa nasal de pacientes con SAHS frente a controles¹⁴⁷ y la obstrucción nasal es un factor agravante o precipitante del mismo. También la afectación de VAS con obstrucción nasal acompaña con frecuencia la neumonía, por lo que puede favorecer aún más la microaspiración. Por otra parte, sustancias proinflamatorias como el péptido muramil y la interleukina-1, que se activan durante las infecciones respiratorias, son capaces de producir fiebre, activación del sistema inmune, aumento de sueño profundo y apnea prolongada¹⁴⁸. Asimismo, se ha demostrado que el colapso y la apertura recurrente de la VAS induce, por sí mismo, fenómenos inflamatorios en la vía aérea inferior¹⁴⁹.

La asociación de SAHS con las infecciones de la vía aérea inferior ha sido escasamente estudiada. La aspiración de secreciones de la VAS y la colonización por microorganismos se considera un evento principal en la mayoría de los casos de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y especialmente en la neumonía nosocomial. Dos estudios recientes han abordado este tema. Goldbart, *et al.* muestran que el diagnóstico previo de SAHS es mayor en niños < 5 años con neumonía que en niños sin ella¹⁵⁰ y Su, *et al.* muestran un incremento de 1,2 en la incidencia de neumonía en adultos con SAHS¹⁵¹.

Por otra parte, un estudio caso-control reciente realizado para evaluar la prevalencia de SAHS en pacientes con NAC comparado con controles ingresados por otros procesos infecciosos^{152,153} ha demostrado que la presencia de SAHS aumenta tres veces el riesgo de NAC, que este riesgo aumentado está asociado a la severidad del SAHS y que la severidad de la NAC está asociada a la severidad del SAHS. Estos hallazgos apoyan un papel potencial del SAHS en la patogénesis de la NAC, que debe ser explorado en estudios multicéntricos.

Así, el SAHS se asocia con inflamación laríngea y de la VAS, y ello se correlaciona con la disfunción sensorial laríngea y la atenuación del reflejo aductor laríngeo¹⁴³. Además, el SAHS se asocia a debilidad o abolición del reflejo de la tos, principalmente en el sueño REM^{154,155}. El estasis del bolo antes de tragar¹⁵⁶ y el RGE^{140,141} pueden estar asociados a un IAH anormal, y la microaspiración silente puede ser causa de neumonía. Todas estas alteraciones podrían inducir un cambio en la microflora orofaríngea, y así producirían aspiración silente y darían lugar a fenómenos inflamatorios de la vía aérea inferior, desencadenando factores sistémicos inflamatorios e hipoxia-reoxigenación típicos de pacientes con IAH alterado¹. Finalmente, esta sucesión e interrelación de eventos daría lugar a la aparición de neumonía (figura 2).

Figura 1. Esquema de tratamiento del síndrome de hipoventilación-obesidad

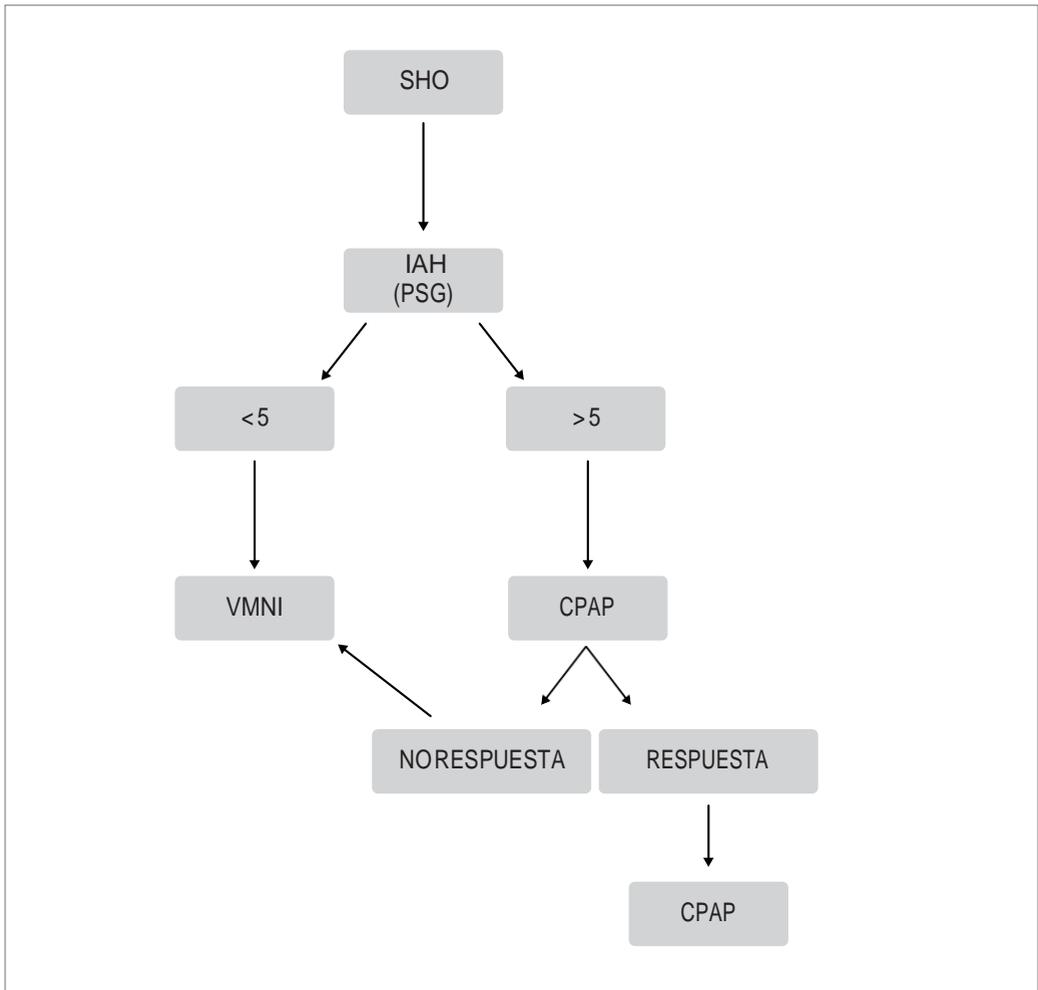
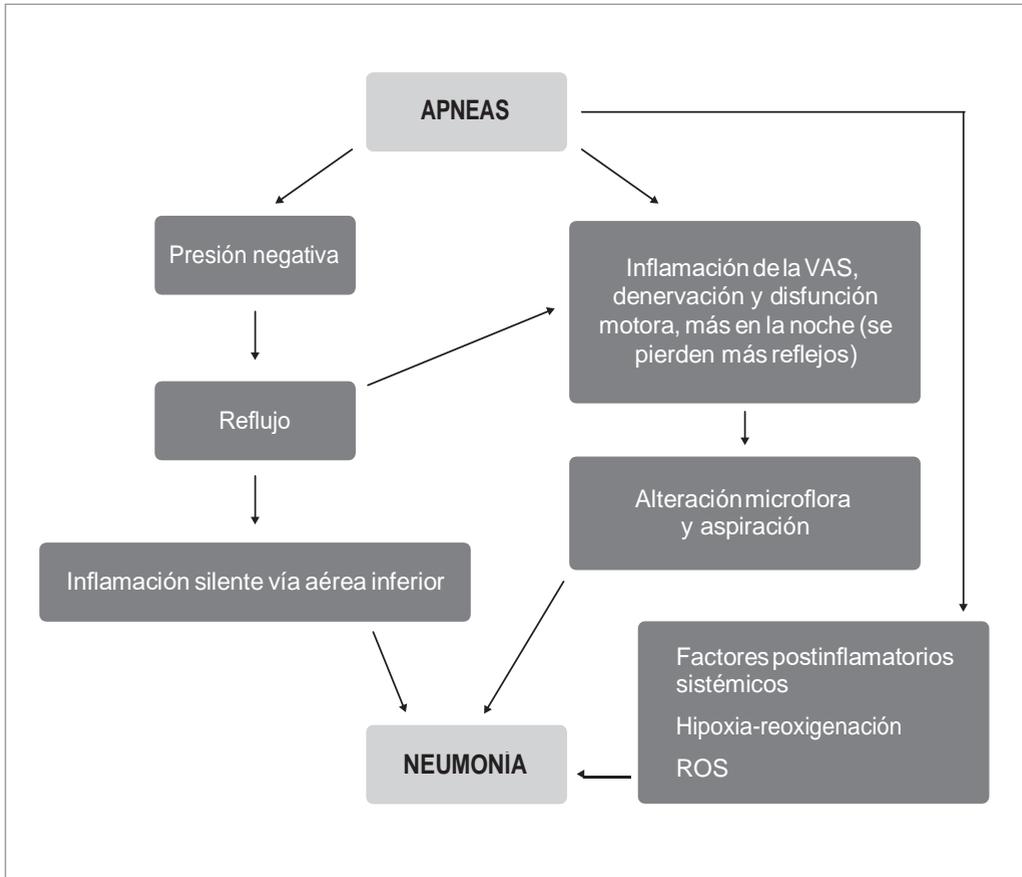


Figura 2. Factores que podrían estar relacionados con el riesgo aumentado de neumonía en pacientes con SAHS



Chiner, et al. PLoS One 2016 (con permiso)

Tabla 1. Causas de SACS según el mecanismo fisiopatológico subyacente

SACS HIPERCÁPNICÓ	SACS NO HIPERCÁPNICÓ
Síndrome de hipoventilación alveolar	Idiopático
Síndrome de hipoventilación central congénita	Secundario
Síndrome hipoventilación-obesidad	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cerebrovascular • ICC • Insuficiencia renal crónica • Hipotiroidismo • S_{COM}AS
EPOC	
Enfermedades neuromusculares	
Alteraciones de la caja torácica	

Bibliografía

1. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-661.
2. Masa Jiménez JF. Trastornos respiratorios de sueño en el EPOC. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Supl 3): 28-33.
3. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7-14.
4. McNicholas WT. Impact of Sleep in COPD. *Chest* 2000; 117: 48-53.
5. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 281-294.
6. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 115-125.
7. Owens RL, Malhotra A. Sleep-Disordered Breathing and COPD: The Overlap Syndrome. *Respir Care* 2010; 55: 1333-1344.
8. Catterall JR, Calverley PM, MacNee W, Warren PM, Shapiro CM, Douglas NJ, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1698-1703.
9. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, Fletcher JG, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987; 92: 604-608.
10. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap Syndrome. Obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 237-241.
11. Fletcher EC. Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung* 1990; 168: 751-761.

12. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325-331.
13. Wang Y, Hu K, Liu K, Li Z, Yang J, Dong Y, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2015; 16: 1123-1130.
14. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res* 2007; 16: 128-134.
15. Machado MCL, Vollmer VM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MVC, Leitao FS, et al. CPAP and survival in moderate to severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 132-137.
16. Sampol G, Sagalés MT, Roca A, de la Calzada MD, Bofill JM, Morell F. Nasal continuous positive airway pressure with supplemental oxygen in coexistent sleep apnoea-hypopnoea syndrome and severe chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996: 111-116.
17. Kutty K. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 104-112.
18. Mayos M, Hernández Plaza L, Farré A, Mota S, Sanchis J. Efecto de la oxigenoterapia nocturna en el paciente con síndrome de apnea-hipopnea del sueño y limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 65-68.
19. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Gas Exchange and Sleep in COPD patients. *Chest* 1997; 112: 623-628.
20. Guía española para el manejo del asma. GEMA 4.0. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 Supl E: 2-54, vol. 51, núm. 1. Disponible en www.gemasma.com Consultado: 14-1-2016.
21. Douglas NJ. Nocturnal Asthma. En: Douglas NJ. *Clinician's guide to sleep medicine*. Londres: Arnold, 2002; 217-230.
22. D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998; 19: 127-137.

23. Khan W, Mohsenin V, D'Ambrosio C. Sleep in Asthma. *Clin Chest Med* 2014; 35: 483-493.
24. Ballard RD. Sleep, respiratory physiology, and nocturnal asthma. *Chronobiol Int* 1999; 16: 565-580.
25. Morrison JF, Pearson SB. The effect of the circadian rhythm of vagal activity on bronchomotor tone in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 545-549.
26. Cattarall JR, Rhind GB, White KF, Shapiro CM, Douglas NJ. Is nocturnal asthma caused by changes in airway cholinergic activity? *Thorax* 1988; 43: 720-724.
27. Kraft M, Vianna E, Martin RJ, Leung DY. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 66-71.
28. Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, Deary IJ, Shapiro CM, Douglas NJ. Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. *Thorax* 1991; 46: 569-573.
29. Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 18-22.
30. Prasad B, Nyenhuis S, Weaver T. Obstructive sleep apnea and asthma: Associations and treatment implications. *Sleep Medicine Reviews* 2014; 18: 165-171.
31. Salles C, Terse-Ramos R, Souza-Machado A, Cruz AA. Obstructive sleep apnea and asthma. *J Bras Pneumol* 2013; 5: 604-612.
32. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2005; 99: 529-534.
33. Léger D, Annesi-Maesano I, Carat F, Rugina M, Chanal I, Pribil C. Allergic rhinitis and its consequences on quality of sleep. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1744-1748.
34. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB. Association of obstructive sleep apnea risk of diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma* 2012; 49: 620-628.

35. Ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005; 26: 812-818.
36. Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 2011; 48: 707-713.
37. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, et al. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004; 24: 116-121.
38. Alkhalil M, Schulman S, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 350-357.
39. Aikara K, Oga T, Chinara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, et al. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013; 17: 597-604.
40. Georgalas C. The role of the nose in snoring and obstructive sleep apnoea: an update. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1365-1373.
41. Braido F, Baiardini I, Lacedonia D, Facchini F, Fanfulla F, Molinengo G, et al. Sleep apnea Risk in subjects with asthma with or without comorbid rinitis. *Respir Care* 2014; 59: 1851-1856.
42. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients with Asthma: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0128461.
43. Teodorescu M, Broyyman O, Curran-Everett D, Sorkness RL, Crisafi G, Bleecker ER, et al. Obstructive sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 4: 566-575.
44. Lafond C, Sériès F, Lemièrre C. Impact of CPAP on asthmatic patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007; 29: 307-311.

45. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. *Chest* 2010; 138: 543-550.
46. Cystic Fibrosis Foundation Patients Registry 2013. Annual Data Report. Bethesda: Maryland 2014.
47. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Medicine Reviews* 2004; 8: 295-308.
48. Katz E. Cystic Fibrosis and Sleep. *Clin Chest Med* 2014; 35: 495-504.
49. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Dobbin CJ, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002; 3: 205-212.
50. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012; 97:960-966.
51. Bouka A, Tiede H, Liebich L, Dumitrascu R, Hecker C, Reichenberger F, et al. Quality of life in clinically stable adult cystic fibrosis out-patients: associations with daytime sleepiness and sleep quality. *Respir Med* 2012; 106:1244-1249.
52. Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin P de T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath* 2012; 16: 1041-1048.
53. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, La Rosa M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 1165-1169.
54. Dancey DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adult with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 504-510.
55. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 429-433.

56. Castro-Silva C, Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1143-1150.
57. Sheehan J, Massie J, Hay M, Jaffe A, Glazner J, Armstrong D, et al. The natural history and predictors of persistent problem behaviours in cystic fibrosis: a multicenter, prospective study. *Arch Dis Child* 2012; 97: 341-347.
58. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84: 50-54.
59. Dobbin CJ, Bartlett D, Melehan K, Grunstein RR, Bye PT. The effect of infective exacerbations on sleep and neurobehavioral function in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 99-104.
60. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1138-1143.
61. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary Hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis. *Chest* 1999; 115: 1321-1328.
62. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of haemoglobin desaturation during REM sleep in normal subjects and patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 463-469.
63. Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest* 1983; 4: 388-393.
64. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 266-271.
65. Paranjape S, McGinley B, Braun A, Schneider H. Polysomnographic Markers in Children With Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatrics* 2015; 136: 920-926.
66. Coffey MJ, FitzGerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1991; 100: 659-662.

67. Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW, Stam H, Neijens HJ, Kerrebijn KF. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1990; 3: 68-73.
68. Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest* 2005; 128: 1357-1363.
69. Ramos RT, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, et al. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1780-1785.
70. Stokes DC, McBride JT, Wall MA, Erba G, Strieder DJ. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 741-743.
71. Hayes D. Obstructive sleep apnea syndrome: A potential cause of lower airway obstruction in cystic fibrosis. *Sleep Medicine* 2006; 7: 73-75.
72. Zinman R, Corey M, Coates AL, Canny GJ, Connolly J, Levison H, et al. Nocturnal home oxygen in the treatment of hypoxemic cystic fibrosis patients. *J Pediatr* 1989; 114: 368-77.
73. Spier S, Rivlin J, Huges D, Levison H. The effect of oxygen on sleep, blood gases, and ventilation in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 712-718.
74. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. *Eur Respir J* 1997; 10: 1999-2003.
75. Elphick HE, Mallory G. Oxygen therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 25; 7: CD003884.
76. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1-39.
77. Balfour-Lynn IM, Field DJ, Gringras P, Hicks B, Jardine E, Jones RC, et al. BTS guidelines for home oxygen in children. *Thorax* 2009; 64 (Suppl 2): ii 1-26.
78. Henke KG, Regnis JA, Bye PT. Benefits of continuous positive airways pressure (CPAP) during exercise in cystic fibrosis. *Am Rev Respir* 1993; 148: 1272-1276.

79. Regnis J, Piper A, Henke K, Parker S, Peter M, Sullivan C. Benefits of Nocturnal Nasal CPAP in Patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 1984; 106: 1717-1724.
80. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30; 4: CD002769.
81. Bellon G, Mounier M, Guidicelli J, Gerard M, Alkurdi M. Nasal intermittent positive pressure ventilation in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 357-359.
82. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, Sullivan CE, Bye PT. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 846-850.
83. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63: 72-77.
84. Hill AT, Edenborough FP, Cayton RM, Stableforth DE. Longterm nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure (1991-1996). *Respir Med* 1998; 92: 523-526.
85. Hodson ME, Madden BP, Steven MH, Tsang VT, Yacoub MH. Non-invasive mechanical ventilation for cystic fibrosis patients. A potential bridge to transplantation. *Eur Respir J* 1991; 4: 524-527.
86. Ancochea J, Xaubet A, Bollo E, Fernández E, Franquet T, Molina-Molina M, et al. Diagnóstico y tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 2013; 49: 343-353.
87. Pérez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 224-229.
88. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, Agarwal S, Richardson B, Horton MR, et al. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008; 134: 693-698.
89. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kopanakis A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007; 185: 173-178.

90. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772-778.
91. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, et al. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010; 14: 387-390.
92. Pihtili A, Bingol Z, Kiyani E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013; 17: 1281-1288.
93. Schiza S, Mermigkis C, Margaritopoulos GA, Daniil Z, Harari S, Poletti V, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and sleep disorders: no longer strangers in the night. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 327-339.
94. Prasse A, Probst C, Bargagli E, Zissel G, Toews GB, Flaherty KR, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 717-723.
95. Lee RN, Kelly E, Nolan G, Eigenheer S, Boylan D, Murphy D, et al. Disordered breathing during sleep and exercise in idiopathic pulmonary fibrosis and the role of biomarkers. *QJM* 2015; 108: 315-323.
96. Lévy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamié R, Borel JC, Dematteis M, et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J* 2008; 32: 1082-1095.
97. Količekas L, Manali E, Vlami K, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 593-601.
98. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.

99. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath* 2013; 17: 1137-1143.
100. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath* 2015; 19: 385-391.
101. Mermigkis C, Mermigkis D, Varouchakis G, Schiza S. CPAP treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea-therapeutic difficulties and dilemmas. *Sleep Breath* 2012; 16: 1-3.
102. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Macdonald P, Hansell DM, Wells AU. Pulmonary vascular resistance predicts early mortality in patients with diffuse fibrotic lung disease and suspected pulmonary hypertension. *Thorax* 2009; 64: 883-888.
103. Crockett AJ, Cranston JM, Antic N. Domiciliary oxygen for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD002883.
104. Lubin M, Chen H, Elicker B, Jones KD, Collard HR, Lee JS. A comparison of health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2014; 145: 1333-1338.
105. World Health Organization. Preventing chronic diseases: a vital investment. World Health Organization 2005.
106. Rabec C, Lucas Ramos P, Veale D. *Arch Bronconeumol*. Respiratory complications of obesity 2011; 47: 252-261.
107. Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, Rubio Socorro Y. Obesity and lung function. *Arch Bronconeumol* 2004; 5: 27-31.
108. Chiner E, Asencio A. Trastornos Respiratorios relacionados con la Obesidad (SAHS y SHO). En: Chiner E, Martínez-García MA. Cuadernos de la SVN, vol 2, 2009.
109. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-279.
110. Sampson MG, Grassino K. Neuromechanical properties in obese patients during carbon dioxide rebreathing. *Am J Med* 1983; 75: 81-90.

111. Olson AI, Zwillich C. The obesity hypoventilation syndrome. *Am J Med* 2005; 118: 948-956.
112. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 669-675.
113. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep disordered breathing. *Thorax* 2008; 63: 738-746.
114. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1044-1049.
115. Atwood CW. Sleep-related hypoventilation: the evolving role of leptin. *Chest* 2005; 128: 1079-1081.
116. Tankersley C, Kleeberger S, Russ B, Schwartz A, Smith P. Modified control of breathing in generally obese (ob/ob) mice. *J Appl Physiol* 1996; 81: 716-723.
117. Phipps PR, Starrit E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002; 57: 75-76.
118. Sanner BM, Kollhossler P, Buechner N, Zidek W, Tepel M. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2004; 23: 601-604.
119. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 543-549.
120. Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome epidemiology and diagnosis. *Sleep Med Clin* 2014; 9: 341-347.
121. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Postevent ventilation as a function of CO₂ load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2002; 93: 917-924.
122. De Miguel Díez J, De Lucas Ramos P, Pérez Parra JJ, Buendía García MJ, Cubillo Marcos JM, González-Moro JM. Analysis of withdrawal from noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. Medium term results. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 292-297.

123. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, González M, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome. Pickwick study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 86-95.
124. White DP, Central Sleep Apnea. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (editores). *Principles and practice of sleep apnea*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2010; 969-982.
125. Malhotra A, Berry RB, White DP. Central sleep apnea. En: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (editores). *Clinical sleep disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004; 331-346.
126. Pepin JL, Chouri-Pontarollo N, Tamisier R. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: Proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 33-47.
127. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L, Weiss JW. Obstructive sleep disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern: a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. *Sleep* 2004; 27: 229-234.
128. McNicholas WT, Phillipson EA. Central hypoventilation syndromes and hypercapnic central sleep apnea. En: McNicholas WT, Phillipson EA (editors). *Breathing disorders in sleep*. Londres: WB Saunders; 2002; 239-245.
129. Bradley TD. Nonhypercapnic central sleep apnea. En: McNicholas WT, Phillipson EA (editores). *Breathing disorders in sleep*. Londres: WB Saunders; 2002; 246-264.
130. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of current literature. *Thorax* 2002; 57: 547-554.
131. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.
132. Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 80-86.

133. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17-40.
134. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-1105.
135. Meurice JC. What is left of adaptive servo-ventilation after the results of the SERVE-HF study? *Rev Mal Respir* 2015; 32: 963-965.
136. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 447-451.
137. Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111: 1266-1272.
138. Beal M, Chesson A, Garcia T, Caldito G, Stucker F, Nathan CA. A pilot study of quantitative aspiration in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: comparison to a historic control group. *Laryngoscope* 2004; 114: 965-968.
139. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, Sánchez-Alcoholado L, Cardona F, Tinañones FJ, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2015; 45: 1055-1056.
140. Lindam A, Kendall BJ, Thrift AP, Macdonald GA, O'Brien S, Lagergren J, et al. Symptoms of Obstructive Sleep Apnea, Gastroesophageal Reflux and the Risk of Barrett's Esophagus in a Population-Based Case-Control Study. *PLoS One* 2015; 10: e0129836.
141. Konermann M, Radu HJ, Teschler H, Rawert B, Heimbucher J, Sanner BM. Interaction of sleep disturbances and gastroesophageal reflux in chronic laryngitis. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 20-26.
142. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S, Sullivan CE, et al. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest*. 2006; 130: 1520-1526.

143. Payne RJ, Kost KM, Frenkiel S, Zeitouni AG, Sejean G, Sweet RC, et al. Laryngeal inflammation assessed using the reflux finding score in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 836-842.
144. Friedman M, Gurpinar B, Lin HC, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007; 116: 805-811.
145. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997; 111: 1500-1504.
146. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, et al. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2004; 98: 25-28.
147. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995; 105: 175-177.
148. Guntheroth WG. Interleukin-1 as intermediary causing prolonged sleep apnea and SIDS during respiratory infections. *Med Hypotheses* 1989; 28: 121-123.
149. Almendros I, Carreras A, Ramírez J, Montserrat JM, Navajas D, Farré R. Upper airway collapse and reopening induce inflammation in a sleep apnoea model. *Eur Respir J* 2008; 32: 399-404.
150. Goldbart AD, Tal A, Givon-Lavi N, Bar-Ziv J, Dagan R, Greenberg D. Sleep-disordered breathing is a risk factor for community-acquired alveolar pneumonia in early childhood. *Chest* 2012; 141: 1210-1215.
151. Su VY, Liu CJ, Wang HK, Wu LA, Chang SC, Perng DW, et al. Sleep apnea and risk of pneumonia: a nation wide population-based study. *CMAJ* 2014; 186: 415-421.
152. Llombart M, Chiner E, Andreu AL, Pastor E, Senent C, Signes-Costa J, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome in patients with community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A702.

153. Chiner E, Llombart M, Sancho-Chust JN, Valls J, Pastor E, Andreu AL, et al. Sleep apnea syndrome in patients with community acquired pneumonia. *PLoS One* 2016.
154. Murphy E, Phillipson EA. Arousal, ventilatory, and airway responses to bronchopulmonary stimulation in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 1979; 47: 17-25.
155. Wang HD, Nakagawa T, Sekizawa K, Kamanaka M, Sasaki H. Cough reflex in the night. *Chest* 1998; 114: 1496-1497.
156. Valbuza JS, De Oliveira MM, Zancanella E, Conti CF, Prado LB, Carvalho LB, et al. Swallowing dysfunction related to obstructive sleep apnea: a nasal fibroscopy pilot study. *Sleep Breath* 2011; 15: 209-213.
157. Nacher M, Serrano-Mollar A, Farré R, Panés J, Seguí J, Montserrat JM. Recurrent obstructive apneas trigger early systemic inflammation in a rat model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 155: 93.

Síndrome de apnea del sueño y accidentabilidad

Autores

Alfonso Martínez Martínez

Juan José Ortega Albás

Sonia Carratalá Monfort

Antonio Joaquín Gomis Devesa

Juan Antonio Royo Prats

Laura Romero Francés

Resumen

Los trastornos del sueño y/o determinadas circunstancias que provocan hipersomnolencia diurna se han observado en hasta el 20% de los accidentes de tráfico.

Dada la alta prevalencia de los trastornos del sueño en la población general y el aumento progresivo del uso de vehículos ante las necesidades propias de nuestro ritmo de vida, esta asociación es una de las más preocupantes del panorama socio-sanitario actual.

La conducción de vehículos requiere, entre otros, una serie de habilidades, estado de alerta y capacidades psicofísicas, y si alguno de ellos se ve disminuido, aumenta la posibilidad de accidentes al volante.

Ante los estudios sobre siniestralidad y somnolencia realizados, se han adoptado medidas legislativas y legales para el control y la vigilancia de los conductores que padezcan las patologías del sueño más frecuentes, como apneas del sueño, insomnio, sueño insuficiente, narcolepsia, toma de hipnóticos o sedantes, turnos de trabajo cambiantes, mala higiene de sueño, toma de alcohol o drogas, entre otros, cuyo nexo común es la hipersomnolencia que generan.

Aunque se han publicado múltiples estudios que exponen una relación causal entre los trastornos del sueño y la accidentabilidad, la falta de un marcador clínico-biológico de la gravedad de la somnolencia diurna (medición de la misma) hace tambalear la consistencia de dicha relación.

Pese a la mayor concienciación social sobre los trastornos del sueño, harían falta más mecanismos de información y de educación de la ciudadanía relacionados con la hipersomnolencia y los accidentes de tráfico, laborales e incluso domésticos para disminuir los importantes costes económicos, directos e indirectos, y los escalofriantes datos de morbimortalidad que dichos accidentes ocasionan cada año.

El papel del médico del sueño debe ser informar y educar, oralmente y por escrito, a su paciente, y a los familiares que le acompañen, sobre su patología, y no debe limitarse al diagnóstico y tratamiento de la misma. Asimismo, deberá establecerse un plan de seguimiento que favorezca la adherencia al tratamiento prescrito evitando, en la medida de lo posible, el rechazo del mismo y los problemas de notificación/denuncia de la enfermedad del paciente o la vulneración del derecho de confidencialidad.

Los accidentes de tráfico, también llamados lesiones inducidas por vehículos, son una de las primeras causas de morbimortalidad a nivel mundial. Según distintos estudios, se estima que un 10% de la mortalidad global anual (más de un millón de personas) se debe a los accidentes de tráfico, sin olvidar a los más de 10 millones de personas que resultan lesionadas en todo el mundo.

En este contexto, los costes de los accidentes de tráfico adquieren una especial relevancia, ya que no solo incluyen los costes sanitarios directos (tabla 1) necesarios para atender al accidentado, sino que también valoran importes indirectos relacionados con las víctimas involucradas en el siniestro, gastos de compañías de seguros, costes de reparación de bienes dañados (vehículos accidentados y estructura vial), coste de la baja laboral, discapacidad, desempleo, etc.

La apnea del sueño es un problema de salud pública de primera magnitud, no sólo por su alta prevalencia actual, comorbilidades asociadas, repercusión en la salud y calidad de vida

del paciente o su mortalidad, sino también por su alto impacto económico y social. Según el Libro Blanco sobre la Neumología en España, recientemente publicado por SEPAR¹, la apnea del sueño es la patología respiratoria que más ha crecido en los últimos 10 años (4,6%) (figura 1) y la que más crecerá en la próxima década (4,2%) (figura 2).

Como se explica en los correspondientes capítulos de este libro, además la apnea del sueño es uno de los principales factores de riesgo independiente de las enfermedades cardiovasculares, que son la primera causa de mortalidad global.

En este capítulo, revisaremos la importancia de los trastornos del sueño, en concreto de las apneas del sueño, y su relación con los accidentes de tráfico, laborales o domésticos, además de las consecuencias que supone esta asociación desde el punto de vista médico, económico y legal.

1. Accidentabilidad y trastornos del sueño

Probablemente, los trastornos del sueño son, hoy en día, el principal factor de riesgo de accidentes de tráfico, pues están presentes en el 10-30% de los mismos² y en el 17% de los accidentes con víctimas mortales³⁻⁴, ya que su peligrosidad se ve aumentada porque estos accidentes suelen producirse a gran velocidad, sin frenada previa y en ocasiones con choque frontal.

Sin embargo, la importancia de los trastornos del sueño al volante está en gran medida infravalorada en las estadísticas oficiales de accidentabilidad, en las que sólo se le atribuyen entre el 1 y el 3% de todos los percances registrados⁵⁻⁶. Ello se debe a que en el peritaje de siniestros pocas autoridades evalúan las alteraciones del sueño como causa de accidentes de tráfico, e incluso cuando lo hacen, es difícil establecer una causalidad correcta.

Es necesario concienciar a las autoridades y a la población general sobre el verdadero riesgo que entraña la conducción de vehículos a motor con somnolencia, de igual modo que durante estos últimos años se ha venido realizando con la toma de drogas, el abuso del alcohol, el exceso de velocidad o el uso de dispositivos móviles al volante, pues las respectivas campañas se han demostrado realmente eficaces.

Los simuladores de conducción muestran que la disminución del rendimiento en los conductores que sufren de apneas del sueño es comparable, por el deterioro secundario que producen, al del consumo de alcohol o la privación del sueño.

Otros factores de confusión que pueden llevar a la somnolencia excesiva son el sueño insuficiente, la hora del día (mañana y tarde), el trabajo por turnos cambiantes, los medicamentos sedantes, los malos hábitos de higiene del sueño, el consumo de alcohol y otros trastornos del sueño.

Los pacientes con apneas del sueño deben estar informados del efecto sinérgico de la combinación de varios de estos factores, ya que aumenta la posibilidad de un accidente por somnolencia.

En las últimas décadas ha habido un creciente interés al respecto y se han realizado estudios sobre la frecuencia de la somnolencia al volante en diferentes países, con resultados alarmantes que van desde el 20% al 57%⁷.

En 2015, Gonçalves, *et al.*⁸ publicaron un estudio, con la participación de 19 países europeos, para estimar la prevalencia, factores implicados y consecuencias de la somnolencia al volante. En este estudio se encontró una prevalencia media de historia reciente de somnolencia al volante del 17% con variaciones entre 6 y 35% en los distintos estados participantes, unos resultados que coinciden con los obtenidos en varios estudios previos.^{7,9}

En cuanto a los principales predictores de somnolencia al volante, se han incluido:

- sexo masculino
- menor edad
- mayor exposición a la conducción, es decir, mayor número de kilómetros
- muchos recorridos al año o muchas horas de conducción el día del accidente o en días previos
- mayor riesgo de padecer apneas del sueño.

Asimismo, se obtuvo una prevalencia del 7% en los accidentes de tráfico registrados como consecuencia de la somnolencia, con un predominio horario en torno a las 15-16 horas (figura 3). Entre las posibles causas del accidente, se incluyeron (multiopción) (figura 4):

- Haber dormido mal la noche anterior (42,5%), de lo que se deduce que la privación del sueño es una causa subyacente de la somnolencia diurna.
- Sueño insuficiente frecuente (34,1%).
- Indisposición 18,6%.
- Elevado número de horas de conducción (16,2%). Sin embargo, también se encontró que más de la mitad de los accidentes ocurrían cuando los individuos habían estado conduciendo menos de 2 horas, lo que puede traducir la presencia de privación del sueño severa o apneas del sueño no tratadas, ya que dichos sujetos habían respondido cuestionarios en los que se evidenciaba una somnolencia diurna mayor que la de los individuos implicados en accidentes con aumento de horas de conducción, pero sin encontrar una relación estadísticamente significativa, por lo que sería necesaria una investigación más detallada sobre los hábitos de sueño y los síntomas y signos de los trastornos del sueño en el análisis de los conductores somnolientos.
- Trabajo por turnos cambiantes (15%).
- Estar dormido en el momento del accidente (12,6%).
- Toma de medicación sedante o hipnótica (8,4%).

Otro hallazgo interesante es que la mayor parte de los conductores siguieron conduciendo a pesar de ser conscientes de su excesivo sueño, lo que puede derivarse de la falta de conocimiento de los riesgos de la somnolencia durante la conducción o de consideración de estos. Al mismo tiempo, se pone de relieve el importante papel que las medidas de prevención específicas podrían tener para reducir la tasa de accidentes en el futuro.

Entre las patologías del sueño, epidemiológicamente, es la apnea del sueño la más frecuentemente implicada, además del sueño insuficiente (sin obviar el insomnio o la toma de hipnóticos o sedantes, especialmente en personas mayores) en la génesis de los accidentes.

En pacientes con apneas del sueño, se ha demostrado un retraso en los tiempos de reacción y una dificultad de concentración, en probable relación con hipoxemia nocturna, flujo sanguíneo cerebral alterado o somnolencia grave. En cualquier caso, estos déficits pueden alterar la capacidad de conducción y atenuar la sensación de patología, lo que, unido al des-

conocimiento general del SAHS, puede generar un caldo de cultivo propicio para padecer accidentes de tráfico con altísimos costes, que llegan hasta los 16.000 millones de euros/año en España en estadísticas comprendidas entre 2003 y 2007¹⁰.

Como veremos a lo largo del capítulo, existen múltiples estudios que muestran una mayor tendencia a la accidentabilidad en pacientes con SAHS. Sin embargo, se necesitan estudios mejor diseñados que utilicen escalas de somnolencia más sensibles y específicas, nuevos marcadores clínicos o biológicos predictores de las consecuencias de los trastornos del sueño y que controlen factores de riesgo como alcohol, drogas, hipnóticos o sedantes, excesivas horas de exposición en carretera, etc., ya que éstos últimos producen un deterioro en la conducción similar al del paciente con apneas. En estos pacientes, tomar alcohol, por ejemplo, tiene efecto sinérgico, es decir, la probabilidad de accidentes aumenta por encima de la suma de los distintos factores implicados¹¹⁻¹³.

Otro de los estudios relevantes fue el publicado por Masa, *et al.*¹⁴ a principios del milenio actual. En él se evaluó la prevalencia de conductores somnolientos de forma crónica y se observó una mayor accidentabilidad respecto al grupo control, con una OR ajustada de 13,3 (IC 95%: 4,1-43), una de las más altas reportadas en los estudios publicados. En estos individuos somnolientos se demostró una mayor proporción de apneas del sueño.

Por otro lado, también se ha objetivado que el tratamiento con CPAP en pacientes con apnea del sueño disminuía claramente la presencia de accidentes al volante tras un año de tratamiento¹⁵, pero la mejora general comienza incluso en los primeros días del correcto uso del dispositivo de presión positiva.

Aunque la apnea del sueño no se considera una enfermedad profesional, los accidentes durante la jornada laboral, incluyendo los incidentes *in itinere* o *en misión*, asociados a la somnolencia son accidentes de trabajo, y no son pocos los autores que desde hace años vienen defendiendo la necesidad de valorar el SAHS como limitativo de la capacidad para la obtención de permisos de conducir¹⁶.

2. Accidentabilidad laboral y síndrome de apnea-hipopnea del sueño

En los últimos 10-15 años, y a nivel europeo, numerosos especialistas de reconocido prestigio¹²⁻¹⁷ han publicado estudios que inciden de manera prácticamente unánime en la necesidad de llamar la atención sobre los efectos de los trastornos del sueño en la capacidad de conducción. Para ello proponen la estandarización de un modelo común de control que quede reflejado en el Reglamento General de Conductores y que vele por el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades relacionadas, directa o indirectamente, con la medicina del sueño y que permita una criba eficiente de las mismas con el fin de minimizar las devastadoras consecuencias socio-económicas que supone la accidentabilidad asociada al «sueño al volante».

Dentro de los trastornos relacionados con el sueño, se incluye el denominado síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), con una prevalencia media aproximada, agrupando los dos sexos, del 5%, y que representa hasta el 20% de los accidentes de tráfico en nuestro país.¹⁸ Además, se estima que padecen esta enfermedad 2,5 millones de personas, aunque sólo están diagnosticada entre el 10 y el 15% del total.

En la actualidad, y desde hace algunos años, existe una gran concienciación social sobre los problemas que generan los elevados niveles de accidentabilidad de tráfico, hasta el punto de que sociedades científicas, tanto a nivel europeo como mundial, llevan realizando campañas de formación e información ciudadana con el fin de minimizar o erradicar las devastadoras consecuencias de los accidentes en las carreteras. Tal es el grado de implicación de las autoridades competentes en materia de conducción terrestre y de las distintas sociedades científicas a nivel europeo, que, bajo el slogan de «Despierta Europa, no te duermas al volante», se acordó realizar una campaña de concienciación social por medio de un autobús (*wake-up bus*) que fue recorriendo todas las capitales europeas y llegó a Madrid en octubre de 2013.

Por su parte, la Sociedad Española de Medicina del Sueño y la Dirección General de Tráfico llevaron a cabo un estudio mediante encuestas en profundidad a casi 600 conductores, con el objetivo de medir el grado de somnolencia al volante. El 71% de los casos afirmaron haber tenido sensación de sueño al volante.

La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales, con todas sus posteriores modificaciones¹⁹, tiene por objeto mejorar la seguridad y la salud de los trabajadores mediante la aplicación de medidas y el desarrollo de las actividades necesarias para la prevención de riesgos laborales. El artículo 22 de dicha ley, que hace referencia a la vigilancia de la salud de los trabajadores, explicita que debe ser el empresario quien garantice a sus trabajadores la vigilancia periódica de su estado de salud en función de los riesgos inherentes al trabajo en cuestión. Esta vigilancia sólo podrá llevarse a cabo cuando el trabajador preste su consentimiento. De este carácter voluntario sólo se exceptuarán, previo informe de los representantes de los trabajadores, los supuestos en los que la realización de los reconocimientos sea imprescindible para evaluar los efectos de las condiciones de trabajo sobre la salud de los trabajadores o para verificar si el estado de salud del trabajador puede constituir un peligro para él mismo, para los demás trabajadores o para otras personas relacionadas con la empresa, o cuando así esté establecido en una disposición legal en relación con la protección de riesgos específicos y actividades de especial peligrosidad.

Un grupo de trabajadores muy expuestos a sufrir accidentes de tráfico laborales son los conductores profesionales. Sobre este grupo en concreto, que presenta un grado de responsabilidad ante terceras personas extremo, deberían volcarse los mayores esfuerzos en materia de prevención de riesgos laborales. Si a esto le añadimos la evidencia de que este colectivo tiende a “esconder” los síntomas en los reconocimientos médicos laborales periódicos por miedo a perder su empleo, la ratio de infradiagnóstico del SAHS entre ellos asciende por encima de la ratio de la población general.

La Ley 35/2015, de 22 de septiembre, de reforma del sistema para la valoración de los daños y perjuicios causados a las personas en accidentes de circulación, que entró en vigor el 1 de enero de 2016, implica varios cambios. Estos cambios no sólo actualizan las tablas indemnizatorias, sino que además suponen varios cambios de concepto que afectan de manera directa al colectivo de médicos por ser responsables, en el caso que nos ocupa, de la correcta filiación de probables pacientes con SAHS o del adecuado seguimiento de aquellos ya diagnosticados.

El baremo de tráfico se ha utilizado hasta ahora en 9 de cada 10 casos de manera orientativa a la hora de cuantificar las indemnizaciones que han de percibir los pacientes que reclaman a un profesional sanitario. Esto hace que sea un documento de referencia de vital importancia

para nuestro colectivo. Las modificaciones introducidas permiten incrementar la protección a las víctimas de accidentes de circulación a través de una rápida resolución de conflictos y la garantía de una indemnización suficiente, lo que claramente influye en los litigios contra profesionales sanitarios.

En caso de fallecimiento, las indemnizaciones se incrementarán, teóricamente, hasta un 400%, y se distingue entre perjuicio patrimonial básico y gastos específicos, como traslado, repatriación o funeral. Las cuantías resarcitorias en caso de secuelas o lesiones graves, como la invalidez permanente, pueden verse incrementadas teóricamente hasta un 300%. Además, la nueva norma regula las cuantías indemnizatorias del lucro cesante, que cubre las ganancias dejadas de percibir por el damnificado valorando además el trabajo no remunerado o la pérdida de trabajo en caso de menores y estudiantes.

Por lo tanto, se considera de vital importancia la figura del médico del trabajo a la hora de establecer “el primer escalón” para evitar posibles responsabilidades derivadas de una mala praxis médica por parte de ellos mismos y/o de los médicos responsables de la obtención y/o renovación de los permisos de conducir.

Al mismo tiempo, el SAHS es una entidad nosológica que se ha visto directa e indirectamente relacionada como causa o consecuencia de multitud de síndromes y enfermedades: obesidad, diabetes, hipertensión arterial, depresión, insomnio, síndromes ansioso-depresivos, disfunción eréctil-sexual, neoplasias, síndrome metabólico, endocrinopatías. Y todo ello no es baladí, ya que en muchas ocasiones el coste sanitario que supone resta eficiencia a nuestro sistema por banalización del propio SAHS.

Dos terceras partes de nuestras vidas transcurren entre el sueño y la ocupación laboral, de tal suerte que las dos especialidades médicas que deben velar por la salud en este sentido cobran gran importancia a la hora de conseguir que la salud laboral (especialmente en aquel colectivo cuya jornada transcurre mayoritaria o totalmente al mando de «un volante») y la del sueño, en términos globales, transcurran por separado y no se solapen: «sueño cero al volante».

De este modo, cualquier empresa podría mejorar su salud y, por tanto, su productividad ayudando de manera definitiva y eficiente en el establecimiento, la implantación y la certificación de un Sistema de Gestión en Seguridad y Salud Ocupacional efectivo mediante los estándares de normas de calidad tipo OHSAS 18001, con lo que dotaría a todos sus traba-

jadores y, por tanto, a la población en general de un plus de calidad, eficiencia y bienestar social y económico.

El Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo (INSHT) publicó en 2013 los datos de Accidentes Viales Laborales²⁰, de los que se concluían varios datos de interés global (figura 5):

1. De los 468.030 accidentes laborales con baja que se produjeron en 2013, 52.129 fueron accidentes de tráfico, lo que supone más del 10%.
2. Cada día se producen 143 accidentes viales laborales con baja (contabilizando también sábados y domingos).
3. De los accidentes viales laborales mortales que se produjeron en 2013, el 55,2% fueron “in itinere” y el 44,8% durante la jornada de trabajo, “en misión”.
4. Los accidentes de tráfico laborales suponen una parte importante de los accidentes laborales mortales (32,4%), en los que son mayoritarios los producidos en los desplazamientos de los trabajadores a sus puestos de trabajo (accidentes “in itinere”). Por lo tanto, 3 de cada 10 accidentes laborales mortales se producen por causas de tráfico.

Desde entonces, todas las empresas dedicadas a velar por la prevención de riesgos laborales en España, ya sean Sociedades de Prevención de las distintas Mutuas de Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales de la Seguridad Social (MATEPSS) como los distintos Servicios de Prevención Ajenos (SPA), iniciaron, desarrollaron y pusieron en marcha campañas de formación e información orientadas a sus empresas (clientes), con el fin de minimizar la accidentabilidad vial laboral, sobre todo entre el colectivo de conductores profesionales, lo que se ha hecho mucho más evidente desde hace aproximadamente un año (2014-2015).

Sin embargo, desde el punto de vista de la medicina del trabajo y la vigilancia de la salud, este intento de filiar al colectivo de conductores profesionales que pudieran ser subsidiarios de padecer SAHS y, por tanto, pudieran no obtener un “apto” para su trabajo habitual en función del Examen de Salud Específico aplicado según su actividad profesional, no ha llegado a implantarse de manera eficiente.

Dada la magnitud de la problemática socio-económica que suscita la asociación de SAHS y “conducción profesional”, los Servicios de Medicina del Trabajo de los distintos Servicios de Prevención de Riesgos Laborales deberían estandarizar un protocolo de actuación con el fin de detectar dicha asociación. Y sería deseable objetivarlo mediante una declaración de salud del propio trabajador que el médico del trabajo debería pasar a todo trabajador cuyo puesto de trabajo incluyera el riesgo de responsabilidad ante terceros.

A tales efectos, un cuestionario que ha demostrado tener una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo para el SAHS es el STOP-BANG²¹ (figuras 6 y 7). Dicho cuestionario es sencillo de pasar y mucho más específico de SAHS que, por ejemplo, el test de Epworth, muy utilizado en el mundo laboral pero más específico de somnolencia que del propio síndrome de apnea-hipopnea del sueño. Por tanto, es fundamental que, además de adecuar directivas europeas, como es el caso, se realice un seguimiento estricto y eficiente del cumplimiento de las mismas a través de los órganos capacitados y encomendados para tal fin. Y en este sentido, los centros de reconocimiento médico para la obtención y/o renovación del permiso de conducir tienen mucho que decir. De poco sirve que se lleven a cabo campañas de concienciación social, reglamentos generales de conductores o estudios científicos que avalen la necesidad de minimizar/erradicar el «sueño al volante» si después no existe un seguimiento de cómo se intenta filiar a la población subsidiaria de padecer SAHS en el momento de acudir a renovar u obtener el permiso de conducir, y en concreto a los conductores profesionales.

Si la medicina del trabajo tomara conciencia de la necesidad de filiar a “potenciales conductores profesionales con SAHS”, sus aptitudes laborales quedarían en “stand-by” hasta que el médico responsable de renovar sus permisos de conducción mediante el pertinente reconocimiento médico emitiera su juicio. Y esta “laguna” en la cadena de la prevención de riesgos laborales y sus consecuencias a nivel de Accidentabilidad Vial Laboral debería tomarse en consideración de manera muy relevante (figura 8).

En conclusión, podemos afirmar que, a pesar de que en los últimos años se han llevado a cabo sistemas de prevención de accidentes viales laborales, tales como la “Guía para las actuaciones de la Inspección de Trabajo y Seguridad Social en materia de seguridad vial en las empresas” o la norma ISO 39001 de “Sistemas de Gestión para la Seguridad Vial”, que han conseguido disminuirlos, hay que seguir trabajando conjuntamente en la prevención

para lograr “cero accidentes viales laborales”. Y en este sentido, la medicina del trabajo debe ser un pilar fundamental capaz de detectar la asociación entre SAHS y conductores profesionales, como “signo de alarma” que sirva como punto de partida para la ulterior decisión de renovación, o no, del permiso de conducción por parte de las entidades competentes en la materia.

3. Accidentabilidad doméstica y síndrome de apnea-hipopnea del sueño

El hogar es el lugar que proporciona mayor sensación de seguridad y tranquilidad a las personas. Sin embargo, en ocasiones puede suponer cierto peligro. Dado que en nuestro hogar pasamos muchas horas a lo largo de nuestra vida, es aquí donde también existen mayores posibilidades de que surja algún accidente de cualquier tipo.²² En un año, suceden más accidentes domésticos que de tráfico. Más del 3% de la población sufrió algún tipo de lesión en el hogar o en su tiempo libre, siendo los más afectados las mujeres, que representan el 57% de los casos, y los mayores de 65 años. Entre las personas mayores, los accidentes suponen la quinta causa de morbilidad y la séptima de mortalidad. Cada 24 segundos se produce un accidente doméstico en nuestro país, principalmente caídas (44,20%)²³.

Aunque son cifras de extrema gravedad, no existen datos oficiales en ningún país que reflejen con claridad este tipo de accidentalidad. En el hogar, los principales escenarios de los accidentes son, por este orden, la cocina, el cuarto de baño, el dormitorio, la sala de estar y el jardín. Los accidentes que se producen con más frecuencia son las caídas y golpes, con daños músculo-esqueléticos, seguidas de heridas y quemaduras, así como intoxicaciones²³.

Entre los múltiples factores que pueden contribuir a sufrir un accidente doméstico, muchas de las variables inciden sobre la conciencia y la atención, y se sabe que una alteración de las mismas está íntimamente relacionada con un mayor riesgo de sufrir lesiones. En este sentido, las alteraciones del sueño de origen respiratorio, y en concreto del SAHS como entidad predominante, pueden subyacer en el riesgo de sufrir accidentes domésticos debido a una excesiva somnolencia diurna y una disminución del grado de atención, sobre todo si no ha sido diagnosticado y tratado²⁴.

En relación a la accidentabilidad doméstica, un estudio realizado en España comprobó que tener un IAH mayor de 15 se asociaba de forma significativa, después de ajustar por otras

variables de confusión (edad, sexo y tratamiento con CPAP), con sufrir algún accidente en el hogar o en el tiempo de ocio (OR 2,9; IC 95%: 1,3-6,3)²⁵.

Finalmente, y aunque no hay datos sobre la prevalencia y la incidencia de accidentes domésticos en relación con el SAHS, los datos obtenidos de la siniestralidad sugieren que cualquier actividad, y la doméstica lo es, estará influida por la pérdida de atención como consecuencia de la excesiva somnolencia diurna secundaria al SAHS y, por tanto, sometida igualmente a riesgo de siniestralidad²⁴.

4. Relación causal entre trastornos del sueño y accidentabilidad

En epidemiología, que dos fenómenos estén estadísticamente relacionados no implica necesariamente que uno sea causa del otro.

Para poder afirmar esto último, necesitamos disponer de dos grupos comparables (constituidos por individuos elegidos al azar) y someter a la exposición del factor estudiado (trastornos del sueño) a uno de ellos y estudiar las diferentes tasas de aparición del efecto o sus consecuencias (accidentes de tráfico o laborales).

En la mayoría de casos, eso es imposible por razones éticas y prácticas, por lo que se recurre a estudios analíticos retrospectivos; sin embargo, son los estudios analíticos prospectivos los que garantizan (dentro de los límites de confianza estadística fijados) las asociaciones causales más fuertes.

A falta, entonces, de una prueba experimental idónea, se han postulado una serie de criterios cuyo cumplimiento garantiza que la asociación no sea «casual», sino «causal». En las ciencias biomédicas, los criterios de causalidad más comúnmente aceptados son los que postuló el epidemiólogo británico Sir Austin Bradford Hill²⁶ en 1965:

1. Fuerza de la asociación o epidemiológica, estimable mediante las medidas estadísticas correspondientes. A mayor intensidad de la conjunción de dos variables, mayor probabilidad de que exista una relación directa. Con el auge en el diagnóstico de patologías del sueño, Paramelle, *et al.*²⁷ sugirieron, en la década de los 60, la posible relación entre accidentes de tráfico y la hipersomnolencia. Sin embargo, no fue hasta finales de los 80 cuando Findley²⁸ demostró con fuerza estadísticamente significativa la relación siete veces mayor de accidentabilidad en pacientes con SAHS

respecto al grupo control sin apneas del sueño (tabla 1), unas cifras comparables a las obtenidas por Terán, *et al.*¹⁷, con una *Odds Ratio* (OR) de 6,3 a favor de los pacientes con apneas del sueño, que podría verse incrementada hasta una OR de 11,2 en caso de sumar los efectos del alcohol. Metaanálisis más recientes, como el de Ellen, *et al.*²⁹, han demostrado el aumento de la accidentabilidad en pacientes con apneas del sueño con OR media de 3,1 (1,3-13,3) (tabla 2), si bien es cierto que varios estudios no han encontrado esa asociación positiva. En 2009, Tregua, *et al.*³⁰⁻³¹ (tabla 3) demostraron un RR (riesgo relativo) de 2,43 (CI 95%: 1,21-4,89; $p=0,013$) en los conductores accidentados con apneas del sueño. Todos estos datos nos dan pie a pensar en la existencia de fuerza epidemiológica en la relación causal.

- 2 Homogeneidad: los estudios deben ser homogéneos y ser reproducibles por cualquier investigador en cualquier lugar, y dar resultados similares aunque se usen grupos poblacionales distintos o diseños de estudios diferentes. Sin embargo, la falta de homogeneidad no descarta una asociación causal, porque la variación puede generar que no estén presentes las causas componentes complementarias para generar una causa suficiente. De los metaanálisis realizados se extraen datos procedentes de distintos estudios (tabla 2) con un formato similar y que dan una visión conjunta de la hipotética relación causa-efecto. Por ejemplo, en el metaanálisis de Ellen³⁰, ya mencionado, 23 de los 27 estudios, y 18 de los 19 estudios con grupo control, demostraron sus resultados homogéneos, lo que refuerza la hipótesis de la relación causal entre apneas del sueño y accidentes de tráfico, sólo empañada por la falta de relación dosis-respuesta o la falta de fuerza epidemiológica en los estudios realizados con conductores profesionales (tabla 4) en los que se utilizaba la autocomunicación de accidentes para definir la frecuencia (cuando se usaron métodos más objetivos, como las bases de datos oficiales, sí se obtuvieron resultados positivos). Uno de los principales problemas es la falta de variables para cuantificar la somnolencia. Se han propuesto distintas medidas que incluirían una valoración completa del paciente, cuestionarios de somnolencia cada vez más sensibles (Epworth, Berlin, Karolinska, STOP-BANG, etc.) y pruebas cada vez más específicas, como el estudio del sueño mediante polisomnografía, con o sin test de latencias múltiples o test de mantenimiento de vigilia, e incluso simuladores que usan realidad virtual

que monitorizan parámetros propios de la polisomnografía (EEG, EOG, EMG, medición pupilar...) ante situaciones activas o pasivas durante la conducción.

3. Especificidad. Aumenta la verosimilitud de la relación causal de que una causa conduzca a un único efecto. En nuestra hipótesis de relación causal entre apneas del sueño y accidentabilidad, la especificidad es baja, ya que el SAHS tiene múltiples efectos, por ejemplo, sobre el aparato respiratorio, enfermedades cardiovasculares, alteraciones cognitivo-conductuales, metabólicas, inflamatorias, e incluso se ha relacionado con un incremento de la posibilidad de aparición de determinados tipos de cáncer, entre otros.
4. Secuencia temporal. Aunque en ocasiones es difícil establecerla, la causa debe preceder al efecto como requisito *sine qua non*. Por lo tanto, el factor de riesgo (trastorno del sueño) debe preceder al resultado (accidentabilidad), al cual se llegaría mediante una serie de mecanismos fisiopatológicos, como trataremos más adelante, y no en sentido contrario. Apenas existen estudios que valoren esta secuencia temporal, ya que precisarían estudios poblacionales, cohortes con tamaños poblacionales importantes y elevado tiempo de seguimiento. Todo ello asociado a una escasa base ética que supondría dejar sin el tratamiento necesario a un paciente con apneas del sueño y ver la evolución secuencial de su hipotética accidentabilidad, sin olvidar la mayor posibilidad de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas o trastornos cognitivos en pacientes con apneas del sueño no tratados con CPAP. En un estudio prospectivo, Lindberg, *et al.*³² demostraron que las personas que presentaban ronquidos y somnolencia diurna tenían un riesgo 2,2 veces superior de padecer accidentes laborales respecto a las personas sin dichos síntomas. Donde también se demostró la secuencia temporal fue en el metanálisis de Ellen²⁹, en el que los 14 estudios seleccionados (incluyendo un ensayo controlado aleatorio) que examinaban el tratamiento (usando CPAP o uvulopalatofaringoplastia) de los pacientes con mayor riesgo de accidentes por padecer apneas del sueño demostraron reducir las tasas de accidentes, incluso hasta llegar a niveles de accidentabilidad similares a la población general sin apneas del sueño (tabla 5).

5. Gradiente biológico o efecto dosis-respuesta. Para comprobar una relación dosis-respuesta, necesitamos demostrar que, a mayor dosis de la causa (mayor gravedad de la apnea del sueño), mayor cantidad de respuesta (mayor accidentabilidad). Podemos medir la gravedad de las apneas del sueño en función de parámetros obtenidos mediante estudios del sueño (poligrafía o polisomnografía), como el índice de apneas-hipopneas (IAH), o estimar la somnolencia en función de las distintas escalas subjetivas usadas, como las de Epworth, Karolinska o Stanford, entre otras. Por otro lado, según esta hipótesis, también encontraríamos que, a menor gravedad de las apneas del sueño (leves o moderadas, e incluso ya tratadas con CPAP), menor accidentabilidad. Resultan muy interesantes los datos obtenidos en el metaanálisis de Ellen (tabla 4) sobre la gravedad de la apnea del sueño y el riesgo de accidentes, en cuyos trabajos se utilizaron mayoritariamente las puntuaciones en el IAH para medir la gravedad de la apnea del sueño. De los dieciocho estudios que informaron sobre esta relación, siete demostraron una relación estadística positiva significativa entre la gravedad de la enfermedad y el riesgo de accidente, mientras que los otros once no lo demostraron. En los estudios que encontraron una correlación, la fuerza de esta asociación fue aproximadamente de dos. En cuanto a la hipótesis sobre la eficacia de la CPAP como tratamiento que disminuye la accidentabilidad, dicho metaanálisis concluye que en los once estudios examinados (independientemente de si la medida de resultado fue el estado subjetivo del conductor, encuestas autoadministradas de accidentes o estudio de la conducción mediante simuladores), el uso de CPAP se traduce en una reducción de las tasas de accidentes o un mejor rendimiento del conductor.
6. Plausibilidad biológica. La relación causal sugerida debe seguir una línea de principios científicos aceptados en el momento, es decir, si conocemos los mecanismos fisiopatológicos entre el factor de riesgo (alteraciones del sueño) y el desenlace (accidentabilidad), más evidencia tendrá la relación causal. Se han propuesto distintos mecanismos que podrían estar implicados, por ejemplo, excesiva somnolencia diurna, fatiga o cansancio excesivos, latencia del sueño reducida, atención disminuida o alterada, capacidad de concentración reducida, memoria y atención deterioradas, tiempo de reacción acortado, violencia, malhumor o

irritabilidad, depresión, consumo de hipnóticos, drogas o alcohol, incidentes cardiovasculares súbitos...

7. Coherencia con otros hallazgos. Para interpretar una relación de causa-efecto en una asociación, es relevante que no se entre en contradicción con lo que ya se sabe de la historia natural y la biología de la enfermedad. Sin embargo, no se considera argumento contra la causalidad la falta de información homogénea aunque no exista contradicción en la existente.
8. Evidencia experimental. Cuando está basada en estudios experimentales, la atribución de la relación causa-efecto aporta mayor evidencia que la obtenida en estudios observacionales.
9. Analogía con otros fenómenos. Según esta, asociaciones causales similares producen efectos o consecuencias similares, como se ha podido comprobar con otros factores, como el consumo de alcohol o drogas o el exceso de velocidad en relación con la accidentabilidad. Se considera un criterio poco potente e incluso irrelevante, ya que la capacidad de encontrar analogías depende en gran parte del grado de imaginación del investigador. Además, las diferentes relaciones causa-efecto pueden producirse por mecanismos muy diversos.

A modo de conclusión, debemos decir que no disponemos en la actualidad de un parámetro único predictor de somnolencia, que se sigue trabajando en ello y que probablemente la mejor arma para la detección de pacientes somnolientos sea la suma de valoración integral del paciente, cuestionarios de somnolencia y pruebas de estudio del sueño en casos seleccionados.

Aunque por este motivo encontraríamos una menor homogeneidad estadística en la relación causal entre apneas del sueño y accidentes de tráfico, múltiples estudios contenidos en distintos metaanálisis consideran demostrada esta asociación en población general. El riesgo de las personas con apneas del sueño sería el doble respecto a personas sin apneas del sueño. No ocurre lo mismo en conductores profesionales, que, aunque parecerían los más vulnerables por la mayor cantidad de horas de exposición a la conducción, mayor predominio de población masculina o mayor variabilidad antropométrica respecto a la población general,

no obtienen una significación relevante en los estudios debido en parte a un bajo poder estadístico de los estudios, a que las puntuaciones en la escala de somnolencia de Epworth son autoreferidas y dependen de la honestidad a la hora de responder las preguntas, y a la escasa concienciación de los conductores respecto a la somnolencia en carretera. Los conductores profesionales pueden falsear los tests subjetivos de somnolencia para evitar ver la renovación de su carnet de conductor profesional paralizada e incluso revocada en casos extremos, o también para evitar pagar revisiones anuales en los centros de reconocimiento de conductores en caso de diagnóstico de apneas del sueño. Los que son conscientes de su somnolencia también pueden desarrollar estrategias compensatorias para intentar combatirla, con resultados cuestionables.

Creemos que es nuestro compromiso ético y moral informar, tanto a población general como a conductores profesionales, del riesgo de conducir con sueño y de las consecuencias médico-legales que puedan derivarse, y no sólo desde nuestra consulta, sino mediante publicaciones como ésta, o desde los medios de comunicación, dado su mayor impacto en la población.

5. Somnolencia diurna y conducción

5.1. Mecanismos fisiológicos de la somnolencia

El sueño constituye el descanso del cuerpo y de la mente y proporciona al individuo la recuperación y la recarga de energía necesaria para la realización de tareas que requieren atención, concentración y destreza, como es la conducción.

La somnolencia, en términos generales, sería la tendencia a quedar adormilado o dormido en situaciones de reposo del individuo.

Conceptualmente, distinguimos dos mecanismos fisiológicos independientes que regulan el ciclo vigilia-sueño y que están íntimamente relacionados con la somnolencia:

1. Los ritmos circadianos (*bodyclock*), que rigen el ciclo vigilia-sueño y que provocan en el caso de la somnolencia un primer pico en las primeras horas del día (de 02 h a 06 h) y otro segundo pico, más pronunciado, en las horas de media tarde (de 14 h a 16 h). Este segundo ascenso está directamente relacionado con la distribución del

número absoluto de accidentes en Europa⁸ según la hora del día en que ocurrieron, con un gran incremento a las 15-16 horas de la tarde.

- 2 El mecanismo homeostático (“presión de sueño”), que significaría básicamente la cantidad de fatiga que acumulamos a lo largo del día, debida fundamentalmente a la actividad mental. Existe una relación directamente proporcional entre la duración del periodo de vigilia y la presión de sueño: a mayor duración de la vigilia, más presión de sueño.

Por otro lado, en relación con los patrones de sueño existen diferentes cronotipos, marcados genéticamente: el cronotipo predominantemente matutino (alondra), el cronotipo vespertino (búho) y el indiferente (colibrí).

Conocemos la importancia de los cronotipos en relación con la actividad laboral y con el tiempo óptimo de conducción.

El tipo matutino (alondra) alcanza su máximo rendimiento a mediodía³³. Varios estudios ponen de manifiesto que, tras un periodo prolongado de vigilia, este cronotipo matutino tiene una peor adaptación y una mayor presión homeostática de sueño que el tipo indiferente (colibrí)^{33,34}. La recomendación para este subtipo sería evitar la conducción en las horas finales del día y también tras muchas horas de vigilia continuada.

En cuanto al cronotipo vespertino, encuentra su tiempo subóptimo de conducción por la mañana, un efecto incluso más pronunciado que en el caso anterior, sobre todo en las primeras horas^{35,36}.

Por consiguiente, y a la luz de los estudios conocidos, pensamos que es necesario el conocimiento de esta variable en los modelos teóricos de conducta en la conducción, también con el objetivo de mejorar los programas de prevención de accidentes.

5.2. Somnolencia, somnolencia excesiva y somnolencia al volante

La somnolencia puede definirse de muchas maneras en función de los sistemas de medida, lo que dificulta enormemente su valoración en términos de prevalencia epidemiológica. Si hablamos de simple interrupción de la vigilia por episodios de sueño superficial de breve duración, encontraríamos una prevalencia del 8-15% en sujetos adultos, con un aumento

progresivo con la edad. Si nos basáramos en la escala de somnolencia de Epworth (tabla 6), escala internacional ampliamente utilizada para la evaluación de la somnolencia cotidiana³⁷, la puntuación superior a 10 sobre 24 como punto de corte arrojaría un porcentaje de un 8-20% de sujetos somnolientos. Si valoramos como somnolencia diurna excesiva (SDE o hipersomnolencia) la aparición de episodios incoercibles de sueño durante el día y una puntuación en la escala de Epworth de 16 o superior, el porcentaje decrecería al 3-6%.

Por último, estarían las breves intrusiones de sueño dentro del estado de vigilia (*microsleeps*), difícilmente sistematizadas desde el punto de vista clínico, muy importantes en el acto de conducir y que únicamente podemos abordar desde el punto de vista electroencefalográfico.

Otro aspecto importante es la privación crónica de sueño. Una persona no debe considerarse como hipersomne si sus necesidades de sueño fisiológicas son de 10 horas o superiores (*longsleeper*) y por cuestiones sociales, laborales o familiares no puede cumplir con este requerimiento. Ello supondrá una somnolencia diurna excesiva atribuible a la privación crónica de sueño. Los individuos *longsleeper* son una variante de la normalidad y constituyen el 2-3% de la población general³⁸.

En el año 1997, Dement alertaba en el *New England Journal*³⁹ de los peligros de conducir somnoliento, y animaba a las sociedades científicas a difundir sus consecuencias. La somnolencia habitual al volante se estima en torno al 3,6% de las personas.⁴⁰ En general, los accidentes atribuibles a somnolencia al volante son más graves y con mayor mortalidad que los no relacionados con la misma.

Entre los comportamientos y las patologías de sueño que pueden aumentar la somnolencia al volante observaríamos:

- Privación crónica de sueño.
- Horario de trabajo nocturno o irregular.
- Patología de sueño. Dentro de los trastornos de sueño, el estudio realizado por Philip, *et al.*³ en el año 2007 pone de manifiesto que el 16,9% de conductores de ruta se quejan de trastornos de sueño: el 9,3% de insomnio, un 5,2% de SAHS y el 0,1% de narcolepsia/hipersomnia idiopática del SNC.

5.3. *Medición de la somnolencia*

La medida de la somnolencia supone uno de los mayores retos para los especialistas en sueño, y uno de los mayores quebraderos de cabeza en las unidades de sueño.

Se utilizan métodos objetivos encaminados a valorar si existe somnolencia diurna excesiva (SDE). Son pruebas que requieren tiempo y recursos, por lo que es materialmente imposible utilizarlos de forma generalizada.

También son ampliamente utilizados los métodos subjetivos, más fáciles de aplicar pero que no proporcionan un diagnóstico *per se*.

Por último, existen algunos métodos para evaluar la somnolencia durante la conducción, pero al alcance de pocas unidades de sueño.

Métodos objetivos

Los métodos objetivos son predictores sensitivos de somnolencia diurna y del desempeño de la tarea de conducir. Entre ellos cabe destacar:

- El Test de Latencias Múltiples de Sueño (TLMS). Fue descrito por Carskadon y Dement en el año 1970. El sujeto descansa en una habitación oscura y se le instruye para que duerma libremente. Esta operación se repite 4-5 veces, a intervalos de 2 horas. Una vez que el paciente entra en sueño, el test finaliza pasados 15 minutos. También termina si el paciente no se duerme en un periodo de 20 minutos. Se valora la latencia promedio de adormecimiento de las 4-5 siestas, que en condiciones normales debe ser superior a 10 minutos. También las entradas directas en sueño REM (SOREMP - *sleep onset REM period*), fundamentales para el diagnóstico de narcolepsia y de hipersomnía idiopática. Característicamente, el SAHS da un puntaje inferior a 10 minutos (entre 6-9 minutos), aunque suele ser superior a los observados en la narcolepsia (inferior a 5 minutos e incluso a 3 minutos), y en la hipersomnía idiopática (entre 5-8 minutos). En la narcolepsia, es criterio diagnóstico la objetivación de 2 o más SOREMP, mientras que en el SAHS observamos 0-1 SOREMP.

En el Hospital General Universitario de Castellón utilizamos una variante del TLMS para la medición exclusiva de somnolencia en conductores profesionales, en el que cada una de las pruebas termina en el momento en que aparece sueño superficial (N1-N2). Con ello conseguimos que no haya carga de sueño en cada uno de los tests, como sucede en el TLMS clínico.

- Test de Mantenimiento de la Vigilia (TMV). En él, a diferencia del TLMS, el paciente descansa en una silla confortable y en una habitación semioscura, y se instruye al individuo para que evite quedarse dormido.
- Electroencefalograma (EEG). Puede utilizarse la actividad bioeléctrica cerebral para mediciones fuera del laboratorio, fundamentalmente en conducción en tiempo real o en estudios de conducción simulada.
- Registro de vídeo de los movimientos oculares. Un incremento en la duración del parpadeo, en el número de parpadeos o en el número de movimientos oculares lentos está asociado con un incremento de la somnolencia; en este momento existen en el mercado detectores comerciales de somnolencia basados en este método, y en un método alternativo, la oculografía de reflectancia infrarroja, que mide la velocidad y la duración de los parpadeos.
- Test de vigilancia psicomotora. Basado en la medición del tiempo de reacción. Básicamente se trata de accionar un botón cuando aparece un estímulo (por ejemplo, una luz). El estímulo aparece de forma randomizada cada pocos segundos durante un periodo de prueba de 5-10 minutos. Contabilizando el número de lapsus, podemos otorgar una medida numérica de la somnolencia.

Métodos subjetivos

Entre los métodos subjetivos existentes, el más utilizado es la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS).

Es un corto cuestionario que intenta evaluar la somnolencia diurna. Cuanto mayor es la puntuación, mayor es el grado de somnolencia. No tiene valor diagnóstico, pero puede poner sobre aviso de la necesidad de consulta médica especializada. Sobre una puntuación

máxima de 24 puntos, consideramos el punto de corte en 10 puntos, y una somnolencia patológica cuando es igual o superior a 16 puntos.

Métodos para evaluar la somnolencia durante la conducción

El más conocido es la desviación estándar de la posición lateral (DSPL).

Mide la capacidad del individuo de mantener la línea central durante la conducción. El test tiene una elevada fiabilidad test-retest y proporciona información útil sobre el incremento de la somnolencia y el decremento en la atención al volante. La DSPL es medida en centímetros utilizando una fuente electro-óptica montada en la parte posterior del vehículo que registra de forma continua los desvíos en el alineamiento lateral.

En el anexo se recogen algunos de los signos y alarmas de fatiga y somnolencia al volante más frecuentes que padecen los conductores con sueño. Se presentaron inicialmente en el Simposio Internacional de Sueño y Conducción de Vehículos celebrado en Burgos en 2008 y fueron publicadas posteriormente por Terán-Santos⁴¹ en 2010.

6. Consecuencias económicas y legislación

6.1. Consecuencias económicas

Como hemos comentado con anterioridad, parece factible la relación entre apneas del sueño y accidentabilidad. Pero, ¿sería rentable económicamente realizar un *screening* poblacional o, al menos, en grupos de riesgo seleccionados? Y una vez realizado, ¿sería costo-efectivo el tratamiento de las apneas del sueño con CPAP?

Estudios recientes muestran que los pacientes con un SAHS no diagnosticado consumen entre dos y tres veces más recursos que la población general, lo que se atribuye sobre todo al mayor número de días de estancia hospitalaria y de consultas médicas especializadas y al incremento en la necesidad de fármacos.

El estudio de Albarrack, *et al.*⁴² evaluó el coste para el sistema sanitario del paciente cinco años después del diagnóstico de apneas del sueño en comparación con el realizado los cinco años previos al mismo, y encontró un mayor número de visitas al médico el año precedente

al diagnóstico respecto al inicio del estudio y un descenso paulatino de las mismas durante los cinco años siguientes.

En Australia⁴³ se realizó una estimación del coste de enfermedades de los trastornos del sueño, principalmente el SAHS. Se incluyeron los costes directos (secundarios al tratamiento de los trastornos del sueño y los costes derivados de la enfermedad) e indirectos (asociados a lesiones laborales, pérdida de productividad por baja laboral, costes por accidentes de tráfico, pérdida de la calidad de vida o muerte prematura). Se encontró que el coste global de los trastornos del sueño en Australia en 2004 (sobre una población de 20,1 millones) fue de 7.494 millones de dólares. Esta suma incluía 146 millones por costes sanitarios directos y 313 millones por problemas de salud asociados, 1.956 millones de dólares en concepto de lesiones laborales relacionadas con trastornos del sueño, 808 millones por accidentes en vehículos privados, 1.201 millones por pérdida de productividad, 100 millones por costes reales asociados y 2.970 por el coste directo de la enfermedad. Los costes indirectos, de 4.524 millones de dólares, representaban el 0,8% del Producto Interior Bruto (PIB) del país.

Por otra parte, el coste de los accidentes de tráfico adquiere especial relevancia, ya que no solo incluye los costes sanitarios directos para atender al accidentado, sino que se valoran otros costes, como los relacionados con las víctimas involucradas en el siniestro, gastos de compañías de seguros, costes de reparación de vehículos accidentados y estructura vial, coste de la baja laboral, etc.

En el Libro Blanco de Philips²⁵, publicado por la Sociedad Española de Sueño (SES), se han estimado los gastos directos en euros de los accidentes de tráfico en 2013 (tabla 7), donde pueden observarse las graves repercusiones económicas que generan.

Otra de las publicaciones relevantes fue la de Sassani, *et al.*⁴⁴, en cuyo modelo de estudio se estimó que el SAHS se relacionó con 810.000 colisiones durante el año 2000, con un coste total de 15,9 mil millones de dólares y 1.400 muertes. Para el mismo año, se estimó que tratar a todos los conductores con SAHS supondría un ahorro de 11,1 mil millones de dólares, además de salvar alrededor de 980 vidas cada año y evitar 500.000 colisiones. Cada dólar invertido en el tratamiento con CPAP redundaría en un ahorro de 3,49 dólares, sin incluir otros beneficios de terapia y costes (médicos y no médicos) no relacionados con los accidentes de tráfico.

En relación con el absentismo laboral, en Finlandia⁴⁵ se evaluó que entre 1995 y 2005 el número total de pérdidas de días laborales causados por el SAHS, según el absentismo laboral registrado por los certificados médicos de baja laboral o por las pensiones de invalidez obtenidas durante los cinco años siguientes al diagnóstico. Se pudo comprobar que el riesgo ajustado de pérdida de días laborales en los sujetos con apneas del sueño, comparado con el grupo control, fue un 61% mayor en los hombres y un 80% mayor en las mujeres (Riesgo Relativo 1,61; IC 95%: 1,24-2,09 en los hombres; Riesgo Relativo 1,80; IC 95%: 1,43-2,28 en las mujeres).

El SAHS es también causa de disminución de la productividad laboral. Distintos estudios han demostrado una relación entre la excesiva somnolencia diurna y una menor productividad, mientras que la apnea del sueño era un factor de riesgo independiente de la baja laboral a largo plazo y de baja permanente por discapacidad. En el estudio de Omachi, *et al.*⁴⁶ se examinó la incapacidad laboral de un conjunto de pacientes con SAHS y excesiva somnolencia diurna en comparación con un grupo control, y se vio que los pacientes con apneas del sueño tenían un alto riesgo de baja laboral temporal (OR 13,7; IC 95%: 3,9-48) y de baja laboral de larga duración (OR 3,6; IC 95%: 1,1-1,2).

6.2. Legislación vigente

En 2013, el grupo de trabajo de Apneas Obstructivas del Sueño, formado por representantes de los Estados miembros, elaboró un informe⁴⁷ que sirvió de germen para la Directiva 2014/85/UE, de 1 de julio de 2014, por la que se modificó la Directiva 2006/126 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre el permiso de conducción⁴⁸ en su anexo III, sección 11, en relación con el síndrome de apnea obstructiva del sueño, que venía a expresar:

11.2. A los efectos de los puntos siguientes, se entenderá por síndrome moderado de apnea obstructiva del sueño un número de apneas y de hipopneas por hora (índice de apneas-hipopneas por hora de sueño) de entre 15 y 29, ya por síndrome grave de apnea obstructiva del sueño, un índice de apnea-hipopnea por hora de sueño igual a 30 o más, asociados en ambos casos a un nivel excesivo de somnolencia durante el día.

11.3. La expedición o renovación del permiso de conducción en el caso de los candidatos o conductores en los que se sospeche un síndrome moderado o grave de apnea obstructiva del sueño quedará supeditada a la previa obtención de un dictamen médico autorizado. Entre tanto y hasta la confirmación del diagnóstico, se les podrá aconsejar que se abstengan de conducir.

11.4. Se podrá expedir el permiso de conducción a aquellos candidatos o conductores que, pese a padecer un síndrome moderado o grave de apnea obstructiva del sueño, tengan un buen control de su estado, sigan un tratamiento adecuado y muestren una mejora de su somnolencia, si es que la sufren, confirmada por un dictamen médico autorizado.

11.5. Los candidatos o conductores a los que se esté tratando un síndrome moderado o grave de apnea obstructiva del sueño se someterán a una revisión médica periódica a intervalos de no más de tres años, en el caso de los conductores del grupo 1, y de un año, en el de los del grupo 2, con el fin de determinar el nivel de seguridad del tratamiento y la necesidad de proseguirlo junto con una correcta vigilancia continuada.

En el artículo 2 de la mencionada directiva, se mencionaba la necesidad de que los distintos Estados miembro adoptaran y publicaran, no después del 31 de diciembre de 2015, las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas necesarias para dar cumplimiento a lo establecido en dicha directiva. Así, en España se publicó en el número 279 del BOE el Real Decreto 1055/2015, de 20 de noviembre, en el que se modifica el Reglamento General de Conductores aprobado por Real Decreto 818/2009, de 8 mayo⁴⁹ (vigente hasta el 31 de Diciembre de 2015).

En concreto, se modifica el Anexo IV sobre Aptitudes psicofísicas requeridas para obtener el permiso de conducir o prorrogar su vigencia, en su apartado 7.2 (tabla 8) correspondiente al síndrome de apnea-hipopnea del sueño y en línea con lo establecido en la directiva europea.

En España, la detección del conductor de riesgo corre a cargo de los Centros de Reconocimiento de Conductores (CRC) y sus facultativos, basándose en el anexo arriba mencionado que tipifica al SAHS en su apartado 7.2, que establece que “no se admite el síndrome de apnea de sueño (diagnosticado mediante un estudio de sueño), con un índice de apnea-hipopnea igual o superior a 15, asociado a somnolencia diurna moderada o grave”. No obstante, estos pacientes, aportando “un informe favorable de una Unidad de Sueño en el que conste el adecuado nivel de cumplimiento del tratamiento y un control satisfactorio de la enfermedad, en especial de la somnolencia diurna, podrán obtener o prorrogar el permiso o licencia con un periodo de vigencia máximo de tres años para los conductores no profesionales y de un año para los profesionales”.

Los CRC determinan la aptitud del conductor y emiten un informe para la Jefatura Provincial de Tráfico, que es la autoridad final encargada de conceder los permisos de conducción. Debido a que los CRC hacen en España unos 4 millones de revisiones anuales, son un punto crucial en el control de los pacientes con SAHS. Sería deseable que existieran lazos de unión con los médicos de asistencia primaria y las unidades de sueño de referencia para poder agilizar trámites, derivar sujetos somnolientos y detectar en los CRC sujetos con probabilidad de padecer apneas del sueño con cuestionarios como el propuesto por el Grupo de Trabajo de Apneas Obstructivas del Sueño (tabla 9) reunido en Bruselas en 2013, para elaborar las “Nuevas normas y directrices para conductores con Síndrome de Apneas Obstructivas del Sueño”⁴⁷.

Además, esto permitiría afrontar las revisiones generales de una forma eficiente y resolver los problemas concretos. Es evidente que una legislación restrictiva que no aporte soluciones generará su incumplimiento. En el momento actual, si un paciente declara padecer un SAHS en un CRC, se le enviará a una Unidad de Sueño para ser evaluado y certificar si puede o no conducir. Con las listas de espera actuales en las Unidades de Sueño, muchos pacientes optan por una conducta de evitación y no declaran el diagnóstico de SAHS. Además, con frecuencia tampoco se pronuncian sobre los criterios de sospecha de la enfermedad, para evitar una potencial no renovación del permiso de conducir o una lista de espera inaceptable hasta la visita con el especialista, especialmente en el caso de los conductores profesionales. La ocultación u omisión de información referente a su patología podría ocasionarle consecuencias mayores en caso de accidentes.

Únicamente si somos capaces de articular un sistema en que el paciente identifique a todos los elementos del proceso (CRC, médicos de asistencia primaria y especialistas de las unidades de sueño) como favorecedores del paciente en su proceso diagnóstico y de tratamiento, obtendremos una buena colaboración por parte del paciente.

Por todo ello, es especialmente importante generar actitudes favorecedoras, evitar inconvenientes y demoras innecesarias y permitir así al paciente una renovación rápida y eficiente de su permiso de conducir, o lo antes posible una vez iniciado el proceso diagnóstico y de tratamiento. Para conseguirlo, es imprescindible que exista una dotación de recursos públicos y privados suficiente para atender todas estas demandas en un tiempo razonable.

Desde SEPAR, y mediante la Normativa para el diagnóstico y tratamiento del SAHS publicada en 2011⁵⁰, se propone esta estrategia (figura 9) para el manejo de pacientes y conducción de vehículos.

Por otro lado, pero no por ello menos importante, en el BOE número 94 se publicó la Orden FOM/679/2015, de 9 de abril, por la que se modifica la Orden FOM/2872/2010, de 5 de noviembre, por la que se determinan las condiciones para la obtención de los títulos habilitantes que permiten el ejercicio de las funciones del personal ferroviario relacionadas con la seguridad en la circulación, así como el régimen de los centros homologados de formación y de reconocimiento médico de dicho personal⁵¹.

Esta nueva orden FOM 679/2015 da cumplimiento a una Directiva del Parlamento Europeo. Entre otras novedades, en el anexo IV establece como una de las condiciones psicofísicas para la certificación de aptitud del personal de conducción dentro del apartado respiratorio “No padecer apnea del sueño o no controlada adecuadamente. Será preciso aportar informe favorable de un especialista que acredite que la afección no interfiere en el ejercicio seguro de las tareas de maquinista”.

Desde esta publicación, nos gustaría instar a las distintas asociaciones de trabajadores con profesiones con riesgo de accidentes (e incluso a federaciones de deportistas de riesgo) que realicen su actividad no sólo por tierra (transportistas, taxistas...) sino también por mar (patrones de yate, capitanes de embarcaciones mayores...) y aire (pilotos de líneas aéreas, particulares o del Ejército...) a valorar la necesidad de los estudios del sueño a la hora de obtener/renovar sus respectivos carnets o licencias, y así minimizar o, ¿por qué no?, eliminar en el acto de su profesión o de realización de sus actividades lúdico-deportivas los accidentes relacionados con los trastornos del sueño.

7. Responsabilidad ética y legal del médico

No podía faltar en este capítulo la valoración de las obligaciones legales y éticas de los médicos con respecto a la presentación de informes sobre las condiciones físicas y médicas que pueden afectar la capacidad del paciente para conducir e investigar la responsabilidad legal potencial de los médicos ante los accidentes de sus pacientes.

- Los médicos deben, en primer lugar, abogar por los intereses y el bienestar del paciente.

- Los médicos deben hacer una evaluación pormenorizada del mismo, solicitar las pruebas pertinentes, diagnosticar el trastorno del sueño que le afecte y establecer un tratamiento conveniente para el mismo.
- Los médicos deben educar, informar y aconsejar a los pacientes, y a ser posible a sus familiares, sobre los riesgos de la conducción, preferiblemente por escrito.
- Los médicos deben sopesar los riesgos y beneficios de la conducción de vehículos a motor del paciente de forma individualizada y consensuar un plan de seguimiento para eliminar la posibilidad de nueva aparición del riesgo de accidentes.

Con estas medidas suele ser suficiente para concienciar al paciente y su familia y para que este siga las pautas y los tratamientos indicados y así conseguir el grado de apto para la conducción.

Sin embargo, podemos encontrarnos con conductores que, a pesar de que tanto él como sus familiares hayan recibido un correcto asesoramiento, no cumplan el tratamiento prescrito (intolerancia a CPAP, escaso número de horas de uso por noche o utilización en menos del 70% de las noches). Los médicos deben estar éticamente obligados a notificar a las autoridades si, tras varias visitas corrigiendo los problemas del paciente que derivan en el no uso o en el uso escaso, este persiste en la negativa de ser tratado y ello conlleva un riesgo, tanto para él como para terceros o para la salud pública.

Además, el paciente debe conocer, de voz del médico, la obligatoriedad del facultativo de notificar su caso a los organismos pertinentes si fuere preciso.

En el cumplimiento de su deber de informar, los profesionales de las Unidades del Sueño deben limitar su necesaria violación de la confidencialidad mediante la emisión de la mínima cantidad de información requerida sobre el paciente y mantener en todo momento la confidencialidad de los datos y el secreto profesional. Deben asegurarse también de que en el manejo de esta información se utilizan medidas de seguridad razonables y de reservar la decisión final sobre la aptitud para la conducción de vehículos a las autoridades sanitarias correspondientes, mientras que éstas deben actuar en consecuencia y con rapidez.

Todo paciente tiene derecho a rechazar un tratamiento, pero la sociedad también debe protegerse de una persona que conduce en condiciones de inseguridad e ilegalidad.

No obstante, y dada la gran variabilidad legal existente, aconsejamos a los médicos especialistas acreditados informarse sobre sus derechos y obligaciones y poner mucha atención en la violación de la confidencialidad y la notificación obligatoria de patologías consideradas de riesgo para la salud pública.

Por último, y a modo de cierre del capítulo, queremos agradecer a distintas organizaciones, como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en concreto a su área referente a los Trastornos Respiratorios del Sueño, Ventilación Mecánica y Cuidados Respiratorios Críticos, y a la Sociedad Española de Sueño (SES) por su incansable labor de investigación y docencia con trabajos de calidad, como el Tratado de Medicina del Sueño⁵², o a las Sociedades Neumológicas regionales, como la Sociedad Valenciana de Neumología (SVN), con iniciativas como la que nos ocupa, cuyo objetivo es el impulso y la consolidación de la Medicina del Sueño en España como disciplina.

Tabla 1. Comparativa de accidentes de tráfico entre pacientes con y sin apneas

AUTOMOBILE ACCIDENTS AND CITATIONS FOR TRAFFIC VIOLATIONS			
	Patients with Sleep Apnea	Subjects without Sleep Apnea	p Value*
Subjects, n	29	35	
Accident rate ↑	0,41	0,06	< 0,01
Accident / group	12	2	
Accident at fault rate	0,24	0,03	< 0,01
Accident / group	7	1	
Subjects with at least one accident	31%	6%	< 0,01
Citation rate	0,86	0,34	< 0,05
Citations / group	25	12	
Subjects with at least one citation for a traffic violation	55%	26%	< 0,02

* Fisher's exact test or Poisson distribution / ↑ Event per driver over 5 yr

Findley LJ, et al. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 337-340 (con permiso)

Tabla 2. Resultados de estudios sobre accidentabilidad y SAHS

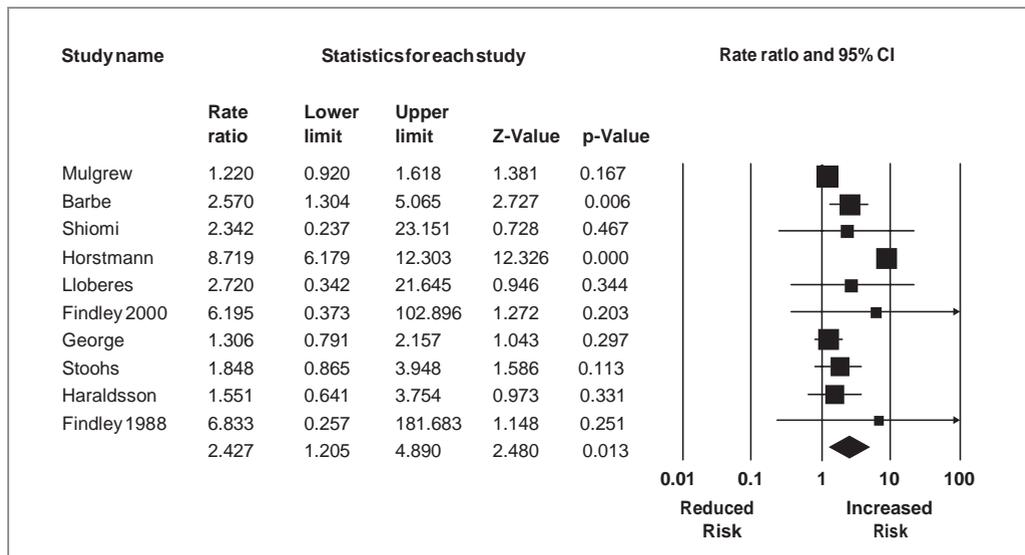
Author	Findings	Daytime Sleepiness	Correlation with severity of SA
George¹⁷	Increased crash risk (OR 2.1)	NR	NR
Findley¹⁸	Increased crash risk (OR 7)	NR	NR
George¹⁹	Increased crash risk (OR 1.3)	NR	Increased risk with > 40
Barbe²⁰	Increased crash risk (OR 2.3 (95% CI, 1.0,5.3))	ESS not significantly correlated with crash	No significant correlation
Haraldsson²¹	Increased crash risk (OR 6.8 for single-vehicle crashes)	NR	Increased risk with severity of SA
Horstmann²²	Increased crash risk (OR 8.7)	ESS not significantly correlated with crash	Increased risk with severity of SA
Masa²³	Increased crash risk (OR 13.3 (95% CI, 4.1-43))	ESS not significantly correlated with crash	No significant correlation with AHI
Lloberes²⁴	Increased crash risk (OR 2.7)	Significant correlation with crash	NR
Aldrich²⁵	No increase risk of crash	Significant correlation with crash (RR 2.6)	Increased risk with severity of SA
Noda²⁶	Increased crash risk (OR 4.6)	ESS not significantly correlated with crash	NR
George²⁷	Worse performance	NR	No significant correlation with AHI
Findley²⁸ (a)	Worse performance	NR	NR
Findley²⁸ (b)	Worse performance	NR	NR
Haraldsson²⁹	Worse performance	NR	NR

(Continúa en la página siguiente)

Author	Findings	Daytime Sleepiness	Correlation with severity of SA
Findley ³⁰	Worse performance	NR	Increased risk with severity of SA
Juniper ³¹	Worse performance	NR	NR
Risser ³²	Worse performance	NR	NR
Hack ³³	Worse performance	NR	NR
Teran-Santos ³⁴	Increased crash risk (AHI \geq 10, OR 7.2 (95% CI: 2.4, 21.8))	ESS not significantly correlated with crash	No significant correlation with AHI
Findley ³⁵	Increased crash rate	NR	Increased risk with severity of SA
Young ³⁶	Increased crash risk in men (OR ~ 4) not women	No significant correlation with crash	No significant correlation
Shiomi ³⁷	Increased crash risk (OR 2-3)	Significant correlation with crash	Increased risk with severity of SA
Goncalves ³⁸	No increase risk of crash	Epworth not significantly correlated with crash	No significant correlation with AHI
Wu ³⁹	Increased crash risk (OR 2.6 (95% CI, 1.2-5.5))	NR	NR
Flemons ⁴⁰	No correlation with performance	No significant correlation with crash	No significant correlation with AHI
Turkington ⁴¹	No correlation with performance	Epworth significantly correlated with crash	No significant correlation
Powell ⁴²	Increased crash risk OR 3.3 (95% CI, 2.0-4.9)	ESS significantly correlated with crash	NR

Ellen RL, et al. J Clin Sleep Med 2006; 2: 193-200 (con permiso)

Tabla 3. Accidentabilidad entre los individuos con SAHS en comparación con los del grupo control (metanálisis randomizado)



Tregear S, et al. *Sleep* 2010; 33: 1373-1380 (con permiso)

Tabla 4. Estudios realizados en conductores profesionales

Commercial Drivers			
Stoohs⁴³	No increased risk of crash	Significant correlation with crash	No significant correlation
Howard⁴⁴ (a)	No increased risk of crash	NR	No significant correlation
Howard⁴⁴ (b)	Increased crash risk (OR 1.30 (95% CI, 1.00-1.69))	ESS significantly correlated with crash	No significant correlation

Ellen RL, et al. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 193-200 (con permiso)

Tabla 5. Estudios y tratamientos del SAHS recogidos en el metanálisis

Author	Year	Intervention	Study Design	Setting	Study Population	Outcome Measures	Sample size, no.	Men, %	Mean age, y	Findings with treatment	Daytime sleepiness
George ⁴⁵	2001	CPAP	Case-control, before-after	Sleep lab	AHI > 25, CPAP for ≥ 3 years	State driving record	210 cases 210 controls	NR	52 ± 11	Crash rate reduced	NR
Findley ⁴⁶	2000	CPAP	Before-after	Sleep lab	Diagnosed SA	State driving record x 2 years	50	86	56 ± 2	Crash rate reduced	NR
Krieger ⁴⁷	1997	CPAP	Before-after	Sleep lab	Diagnosed SA	Self-reported crashes x 1 year	893	87	57 ± 11	Crash rate reduced	NR
Cassel ⁴⁸	1996	CPAP	Before-after	Sleep lab	Sleep breathing disorder	Self-reported crashes x 5 years	59	100	49 ± 1	Crash rate reduced by 81%	Improved
Hack ³³	2001	CPAP	Before-after	Sleep lab	Desaturations ≥ 10 ESS ≥ 10	Simulator testing	26	NR	50 ± NR	Improved performance	NR
George ⁴⁹	1997	CPAP	Case-control, before-after	Sleep lab	AHI ≥ 15	Simulator testing	17 cases 18 controls	100	49 ± 5	Improved performance	Improved

(Continúa en la página siguiente)

Author	Year	Intervention	Study Design	Setting	Study Population	Outcome Measures	Sample size, no.	Men, %	Mean age, y	Findings with treatment	Daytime sleepiness
Findley ²⁸	1989	CPAP	Before-after	Sleep lab	≥ 5o desaturations /h	Simulator testing	6	50	53 ± 11	Improved performance	NR
Hack ⁵⁰	2000	CPAP	Randomized	Sleep lab	Desaturations ≥10, ESS ≥ 10	Simulator testing	59	100	50	Improved performance	Improved
Yamamoto ⁵¹	2000	CPAP	Before-after	NR	NR	Simulator testing	39	100	NR	Crash rate reduced	Improved
Orth ⁵²	2005	CPAP	Before-after	Sleep lab	AHI ≥ 5, clinical symptoms	Simulator testing	31	100	55 ± 10	Improved performance	NR
Turkington ⁵³	2004	CPAP	Non randomized	Sleep lab	RDI > 50/h, ESS ≥ 12	Simulator testing	18 cases 18 controls	94	50 ± 10	Improved performance	Improved
Haraldsson ⁵⁴	1995	UPPP	Case-control, before-after	NR	Clinical triad ^a of SA with sleep attacks	Self-reported crashes x 5 years	56 cases 123 controls	100	55 ± 9	Crash rate reduced	Improved
Haraldsson ⁵⁵	1991	UPPP	Case-control, before-after	ENT clinic	Clinical triad ^a of SA	Simulator testing	15 cases 5 controls	100	54 (median)	Improved performance	NR
Haraldsson ⁵⁶	1995	UPPP	Case-control, before-after	NR	Clinical triad ^a of SA with sleep attacks	Simulator testing	13 cases 5 controls	100	52 ± NR	Improved performance	Improved

CPAP refers to continuous positive airway pressure; UPPP, uvulopalatopharyngoplasty; AHI, apnea-hypopnea index; RDI, respiratory disturbance index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; NR, not rated; SA, sleep apnea; ENT, ear, nose, throat. ^aSnoring, sleep disturbance, and daytime sleepiness.

Tabla 6. Versión española del Epworth Sleepiness Scale

¿Con qué facilidad da usted cabezadas o se queda dormido en las situaciones siguientes, a diferencia de encontrarse solamente cansado? Esto se refiere al tipo de vida que lleva últimamente. Aunque no haya realizado este tipo de cosas recientemente, trate de imaginar cómo le habrían afectado. Use la escala siguiente y elija el número más adecuado para cada situación.

0= Nunca me duermo

1= Ligeras posibilidades de dormir

2= Moderadas posibilidades de dormir

3= Altas posibilidades de dormir

Situación	Posibilidades de dormir
Sentado leyendo un periódico, una revista, un libro
Viendo la televisión
Sentado sin hacer nada en un lugar público (por ejemplo, un cine, una reunión familiar, una ceremonia religiosa)
De pasajero en un coche al cabo de una hora sin parar
Acostado tranquilo por la tarde cuando las circunstancias lo permiten
Sentado hablando con alguien
Sentado tranquilo después de una comida sin alcohol
En un coche, si se para unos minutos por el tráfico

Gracias por su colaboración

Chiner E, et al. Arch Bronconeumol 1999; 35: 422-427 (con permiso)

Tabla 7. Costes directos incurridos por accidentes de tráfico con un vehículo a motor

Concepto	Coste (€, 2013)
Emergencias	818,67
Estancia hospitalaria	263,11
Estancia hospitalaria de un paciente de gravedad moderada (9,5 días de estancia)	2.499,57
Estancia hospitalaria de un paciente de gravedad leve (7,1 días de estancia)	1.868,10
Estancia hospitalaria de un paciente de gravedad grave (16,4 días de estancia)	4.315,04
Estancia hospitalaria de un paciente muy grave (24,2 días de estancia)	6.367,32
Tratamiento farmacológico	166,37

Álvarez-Sala Walter JL, García Mochón L, González Núñez J, Martínez Hernández D, Olmo Quintana V, Orero González A, Rodríguez de la Pinta ML, Sordo del Castillo L. Evaluación sanitaria y socioeconómica del síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) en España. Libro blanco Philips. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Sueño (SES) 2015 (con permiso)

Tabla 8

A los efectos del apartado 7.2, se entenderá por síndrome moderado de apnea obstructiva del sueño cuando el índice de apnea-hipopnea se encuentre entre 15 y 29 y por síndrome grave cuando el índice sea igual o superior a 30, asociados en ambos casos a un nivel de somnolencia excesivo durante el día

	Criterios de aptitud para obtener o prorrogar permiso o licencia de conducción ordinarios		Adaptaciones, restricciones y otras limitaciones en personas, vehículos o de circulación en permiso o licencia sujetos a condiciones restrictivas	
Exploración (1)	Grupo 1: AM, A1,A2, A, B, B+E y LCC (art. 45. 1a) (2)	Grupo 2: C1, C1+E, C, C+E, D1, D1+E, D, D+E (art. 45. 1b y 2) (3)	Grupo 1 (4)	Grupo 2 (5)
7.2 Síndrome de apnea obstructiva del sueño	No se admite el síndrome de apnea de sueño (diagnosticado mediante un estudio de sueño), con un índice de apnea-hipopnea igual o superior a 15, asociado a somnolencia diurna moderada o grave.	Ídem grupo 1	En los casos señalados en la columna (2), con el informe favorable de una Unidad de Sueño en el que conste: el adecuado nivel de cumplimiento del tratamiento y un control satisfactorio de la enfermedad en especial de la somnolencia diurna, se podrá obtener o prorrogar el permiso o licencia por un período de vigencia máximo de tres años.	En los casos señalados en la columna (3), con el informe favorable de una Unidad del Sueño en el que conste: adecuado nivel de cumplimiento del tratamiento y un control satisfactorio de la enfermedad en especial de la somnolencia diurna, se podrá obtener o prorrogar el permiso por un período de vigencia de un año como máximo.

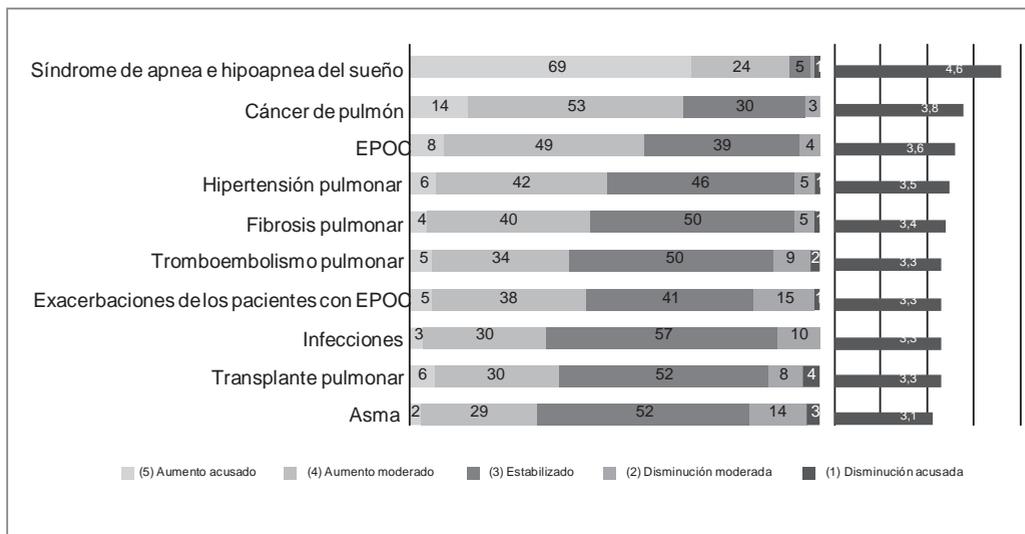
Tabla 9. Cuestionario propuesto para criba de SAHS

	0	1	2	3	4
Sexo		Mujer	Hombre		
Edad (años)		> 31	< 30		
IMC (kg/m²)		< 30	31-35	> 35	
¿Se queda dormido mientras conduce?	NO		NS	SÍ	
¿Tuvo un accidente grave debido a la somnolencia en los últimos 3 años?	NO			NS	SÍ
¿Ronca ruidosamente casi todas las noches?	NO	NS	SÍ		
¿Le han dicho que hace apneas durante el sueño?	NO NS	SÍ			
¿Se suele despertar descansado después de dormir toda la noche?	SÍ	NS	NO		
Test Epworth			11-14		15-24

NS= No sabe; IMC = Índice de Masa Corporal. Si el resultado es 10 o superior, la detección se define como positiva y debería exigirse una valoración médica antes de llegar a una decisión sobre la entrega del permiso de conducción.

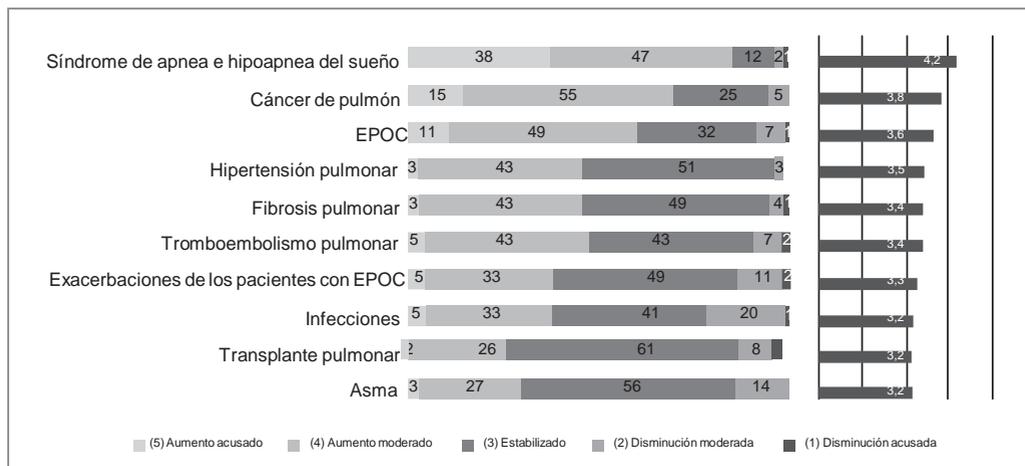
Nota: Recomendaciones basadas en el trabajo de la Sección I del dossier “New Standards and Guide lines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea síndrome”, Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group. Bruselas, 2013⁴⁷

Figura 1. Evolución experimentada por el SAHS en los últimos 10 años (%)



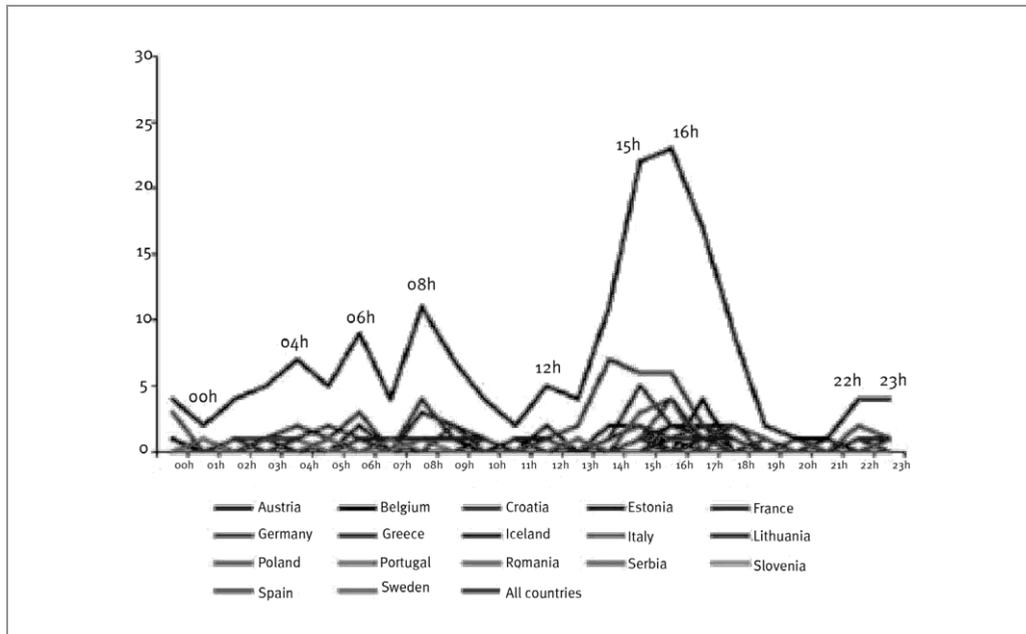
Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Libro Blanco de la Neumología en España. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2015 (con permiso)

Figura 2. Tendencia futura estimada para el SAHS en los próximos 10 años (%)¹



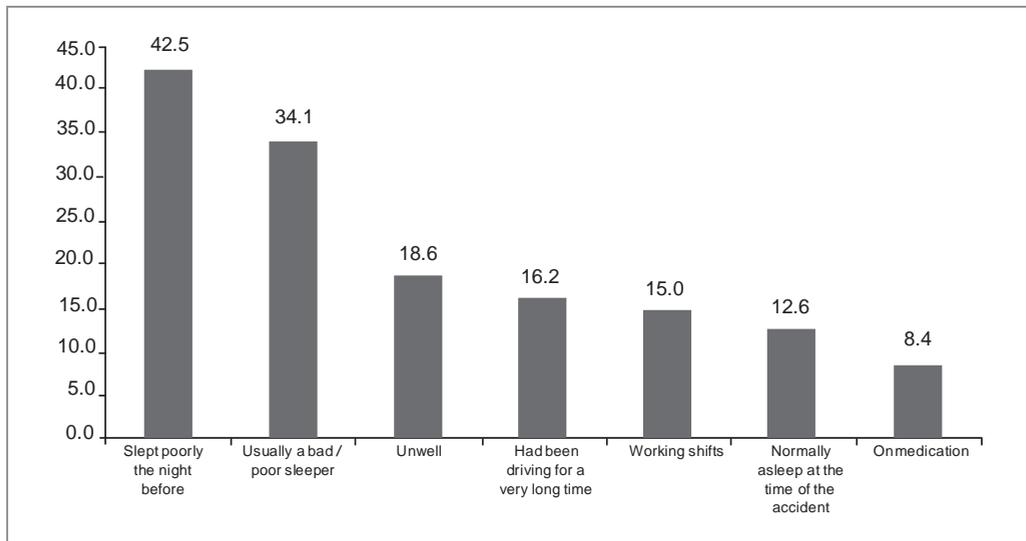
Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Libro Blanco de la Neumología en España. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2015 (con permiso)

Figura 3. Distribución por países del número de accidentes absolutos según horario (n=167)



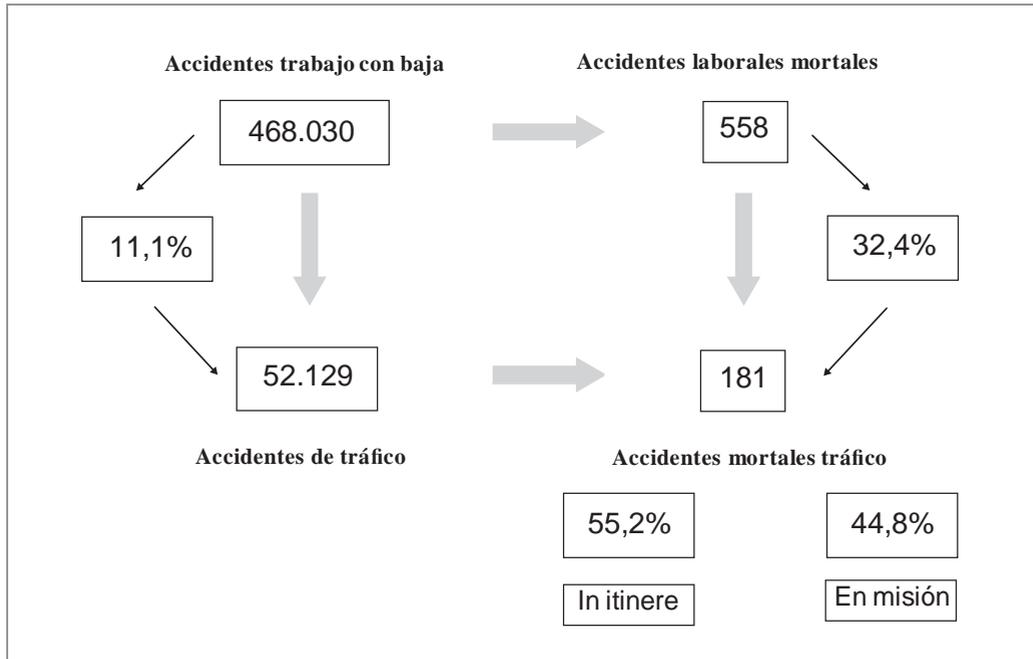
Gonçalves M, et al. J Sleep Res 2015; 24: 242-253 (con permiso)

Figura 4. Proporción (%) de razones percibidas por los encuestados de quedarse dormido en el momento del accidente (multiopción, n=167 accidentes)



Gonçalves M, et al. J Sleep Res 2015; 24: 242-253 (con permiso)

Figura 5. Datos de accidentes viales laborales



Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo (INSHT), 2013

Figura 6. Cuestionario STOP-Bang (Responder SÍ/NO a las siguientes preguntas)

Snoring	¿Ronca fuerte?
Tiredness	¿Se siente cansado, fatigado o con sueño durante el día?
Observed apnea	¿Han observado si usted deja de respirar durante el sueño?
Pressure	¿Está o ha estado recibiendo tratamiento para la HTA?
BMI	¿Su IMC es > 35 Kg/m ² ?
Age	¿Su edad es > 50 años?
Neck	¿Su circunferencia de cuello es > 40 cm?
Gender male	¿El paciente es de género masculino?

Valoración de resultados:

Si el paciente ha respondido SÍ:

≥ 3 preguntas: alto riesgo de SAHS

< 3 preguntas: bajo riesgo de SAHS

Modificado de Chung F, et al. Anesthesiology, 2008; 108: 812-821

Figura 7. Validez estadística del STOP-Bang para cada nivel de IAH

Resultados	Cuestionario STOP			Cuestionario STOP-BANG		
	IAH >5	IAH >15	IAH >30	IAH >5	IAH >15	IAH >30
Sensibilidad (%)	66 (56 a 74)	74 (62 a 84)	80 (64 a 91)	84 (74 a 90)	93 (84 a 98)	100 (91 a 100)
Especificidad (%)	60 (46 a 73)	53 (43 a 63)	49 (40 a 63)	56 (42 a 70)	43 (34 a 53)	37,0 (29 a 46)
VPP (%)	78 (69 a 86)	51 (41 a 61)	30 (22 a 40)	81 (73 a 87)	52 (42 a 61)	31 (23 a 40)
VPN (%)	44 (33 a 56)	76 (65 a 85)	89 (80 a 95)	61 (46 a 74)	90,2 (79 a 97)	100 (93 a 100)
CPP	1,6 (1,2 a 2,4)	1,6 (1,3 a 2)	1,6 (1,3 a 2)	1,9 (1,4 a 2,7)	1,6 (1,4 a 2)	1,6 (1,43 a 1,8)

Extraída de Ciapponi A. Evidencia – Actualización en la Práctica Ambulatoria; 11(5): 139, Sep-Oct 2008.

**Comentario de artículo de Chung F, et al.³⁴*

Figura 8. Protocolo de actuación propuesto desde los Servicios de Medicina del Trabajo de los distintos Servicios de Prevención de Riesgos Laborales

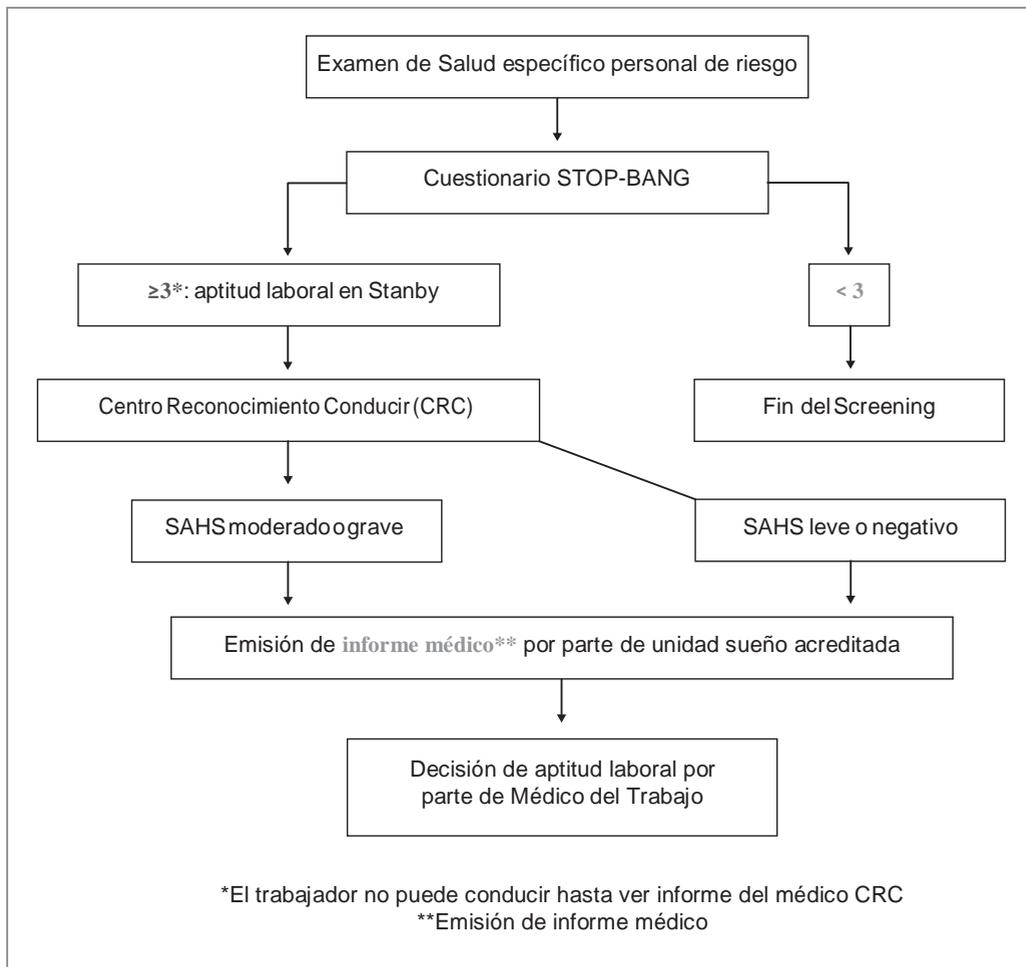
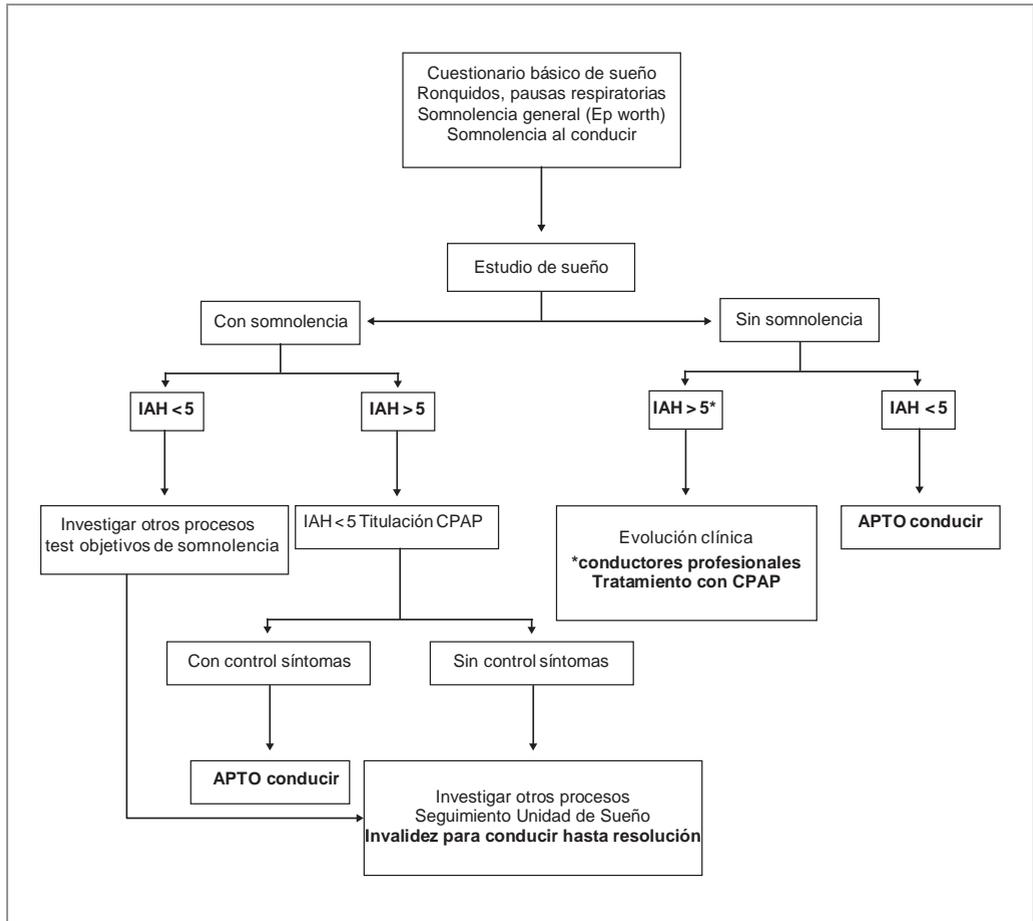


Figura 9. Normativa SEPAR para pacientes con SAHS y conducción de vehículos



Lloberes P, et al. Arch Bronconeumol 2011; 47: 143-156 (con permiso)

Anexo

Signos de alerta por somnolencia en carretera⁴¹:

- Aumentar el consumo de chicles, caramelos o chucherías en general para compensar el cansancio. Otros casos aprecian un incremento del consumo de cigarrillos en los momentos de más cansancio o de sobrecargas de trabajo.
- Realizar al volante, o en otras actividades accesorias, movimientos como “automatizados”, como de costumbre, es decir, acciones automáticas como pisar el freno sin sentido en parada, responder con una frase hecha, o bien eso que llaman “ir con el piloto automático”.
- Inestabilidad en el asiento, como moverse mucho, o bien rascarse la cabeza, parpadear demasiado o empezar a ver borroso, frotarse los ojos con frecuencia, dificultad para enfocar la vista o mantener los ojos abiertos.
- Bostezar repetidas veces o tener problemas para mantener la cabeza erguida, o lo que es peor, “dar cabezadas”.
- Tener que recurrir a refrescarse la cara y los brazos con frecuencia para despejarse.
- Pedir al de al lado que hable, que dé conversación para mantenerse despejado.
- Necesidad de subir el tono de la radio o la música, o ponerla más animada (mucho cuidado con la música suave o relajante al volante, sobre todo en conducción nocturna).
- Bajar la temperatura del interior del vehículo, porque conducir con calor produce somnolencia.
- Falta de concentración, pensamientos incoherentes, como “soñar despierto”.
- Cuando se nota que no se puede atender más de una cosa a la vez, o que se tiene que forzar la atención de una manera focalizada sólo en la carretera, sin percibir algunas señales o indicadores del panel, saltarse alguna señal de tráfico, etc.

- Percibir una especie de “alucinaciones” y “alteraciones estructurales”, o bien efectos de “falsas perspectivas”, como imágenes de luces que hacen creer que viene otro vehículo de frente, o que hay un edificio, arboles o animales que no están, pero de lejos parecía que sí. En otros casos, un tramo corto respecto al vehículo precedente hace pensar erróneamente que es más largo y que da tiempo a adelantar o, al contrario, un tramo largo parece más corto. Ocurre algo similar, y también por cansancio, cuando se falla en el cálculo de distancias, ya sea en adelantamientos o en maniobras del vehículo, y uno se da cuenta de que le cuesta o tarda más en realizarlo.
- Esa peligrosa sensación de no recordar los últimos kilómetros recorridos, o de haber pasado por un sitio y no recordarlo.
- Tomar un desvío, un cambio de dirección o de ruta, o bien entrar en la gasolinera, hacer una parada no prevista, etc., de forma “automática” o como “rutinaria”, para luego sorprenderse de que no tenía sentido.
- Efectos de somnolencia que pueden detectar otros conductores por la forma de conducir, como cambiar de carril sin motivo, acercarse demasiado al vehículo de delante, pisar varias veces la banda continua del borde (por eso algunas tienen efecto sonoro, para que se dé cuenta quien conduce).
- Acelerar sin motivo y falta de sensación de incremento de velocidad al bajar una pendiente. Este exceso de velocidad es muy peligroso, pues no se percibe si no se mira el marcador de velocidad. Cuando hay somnolencia se tiende a centrar la atención en la carretera, sin prestar atención a otros puntos de referencia importantes durante la conducción.

Bibliografía

1. Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P. Libro Blanco de la Neumología en España. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2015.
2. Lyznicki JM, Doege TC, Davis RM, Williams, MA. Sleepiness, driving, and motor vehicle crashes. *JAMA* 1998; 279: 1908-1913.
3. Philip P, Sagaspe P, Lagarde E, Leger D, Ohayon MM, Bioulac B, et al. Sleep disorders and accidental risk in a large group of regular registered highway drivers. *Sleep Med* 2010; 11: 973-979.
4. Tefft BC. Prevalence of motor vehicle crashes involving drowsy drivers, United States, 1999-2008. *Accid Anal Prev* 2012; 45: 180-186.
5. Rosekind, MR. Underestimating the societal costs of impaired alertness: safety, health and productivity risks. *Sleep Med* 2005; 6 Supl 1: 21-25.
6. Stutts JC, Wilkins JW, Scott Osberg J, Vaughn BV. Driver risk factors for sleep-related crashes. *Accid Anal Prev* 2003; 35: 321-331.
7. Nabi H, Guéguen A, Chiron M, Lafont S, Zins M, Lagarde E. Awareness of driving while sleepy and road traffic accidents: prospective study in GAZEL cohort. *BMJ* 2006; 333: 75.
8. Gonçalves M, Amici R, Lucas R, Åkerstedt T, Cirignotta F, Horne J, et al. Sleepiness at the wheel across Europe: a survey of 19 countries. *J Sleep Res* 2015; 24: 242-253.
9. Sagaspe P, Taillard J, Bayon V, Lagarde E, Moore N, Boussuge J, et al. Sleepiness, near-misses and driving accidents among a representative population of French drivers. *J Sleep Res* 2010; 19: 578-584.
10. Informe de evolución de la accidentalidad: accidentes con víctimas. Período 2003-2007. Consejo Superior de Seguridad Vial. Observatorio Nacional de Seguridad Vial. Septiembre de 2007.
11. George CF. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 954-956.

- 12 Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-851.
- 13 Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
- 14 Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-1412.
- 15 Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996; 9: 2606-2611.
- 16 Rodenstein D. Driving in Europe: the need of a common policy for drivers with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 2008; 17: 281-284.
- 17 Masullo A, Feola A, Marino V, Iadevaia C, Trabucco Aurilio M, Marsella LT. Sleep disorders and driving license: the current Italian legislation and medico-legal issues. *Clin Ter* 2014; 165: 368-372.
- 18 Gutiérrez A. La apnea del sueño duplica el riesgo de accidente. Tráfico y Seguridad Vial [revista en internet www.dgt.es/revista] 2013; año XXIX; núm. 223: 28-30 Disponible en: <https://asp-es.secure-zone.net/v2/index.jsp?id=5938/10033/22549&lng=eses&startPage=28>. Consultado: 15-3-2016.
- 19 Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado, núm. 269, (10-11-1995) <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1995-24292>. Consultado: 15-3-2016.
- 20 De la Orden MV, Zimmermann Verdejo M, De Vicente Abad A, Servicios centrales. Informe de accidentes laborales de tráfico 2013. 1ª ed. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo (INSHT). Ministerio de Empleo y Seguridad Social del Gobierno de España; 2014. Disponible en: http://www.aepsal.com/wp-content/uploads/2014/10/InformeALT-2013_INSHT.pdf. Consultado: 15-3-2016.

21. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012; 108: 768-775.
22. Facua.org [sede web]. Accidentes en el hogar. [Monografía en Internet]. Sevilla: FACUA Andalucía; 2010; 1-28. Disponible en: <http://www.facua.org/es/guia.php?Id=132>. Consultado: 15-3-2016.
23. Martínez García F. El estado de la seguridad en el hogar y el ocio. Seguridad y medio ambiente [revista en Internet] 2011; núm. 121: 8-20. Disponible en: <http://www.mapfre.com/fundacion/html/revistas/seguridad/n121/docs/Articulo1.pdf>. Consultado: 15-3-2016.
24. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuestas FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apnea-hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 1-110.
25. Álvarez-Sala Walter JL, García Mochón L, González Núñez J, Martínez Hernández D, Olmo Quintana V, Orero González A, Rodríguez de la Pinta ML, Sordo del Castillo L. Evaluación sanitaria y socioeconómica del síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS) en España. Libro blanco Philips. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Sueño (SES) 2015.
26. Austin Bradford Hill. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal society of Medicine* 1965; 58: 295-300.
27. Paramelle B, Faure J, Yacoub M, Cau G. Hypersomnolence of plethoric subjects as a possible cause of traffic accidents. *Med Leg Dommage Corpor* 1968; 1: 423-426.
28. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 337-340.
29. Ellen RL, Marshall SC, Palayew M, Molnar FJ, Wilson KG, Man-Son-Hing M. Systematic review of motor vehicle crash risk in persons with sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 193-200.
30. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 573-578.

31. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive air way pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1373-1380.
32. Lindberg E, Carter N, Gislason T, Janson C. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2301-2035.
33. Taillard J, Philip P, Coste O, Sagaspe P, Bioulac B. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wake fullness differs between morning and evening chrono types. *J Sleep Res* 2003; 12: 275-282.
34. Mongrain V, Dumont M. Increased homeostatic response to behavioral sleep fragmentation in morning types compared to evening types. *Sleep* 2007; 30: 773-780.
35. Correa A, Molina E, Sanabria D. Effects of chronotype and time of day on the vigilance decrement during simulated driving. *Accid Anal Prev* 2014; 67: 113-118.
36. Del Río-Bermúdez C, Díaz-Piedra C, Catena A, Buela-Casal G, Di Stasi L. Chronotype-dependent circadian rhythmicity of driving safety. *Chronobiol Int* 2014; 31: 532-541.
37. Johns MW. Sensivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000; 9: 5-11.
38. Léger D, Beck F, Richard JB, Sauvet F, Faraut B. The risks of sleeping “too much”. Survey of a national representative sample of 24671 adults (INPES health barometer). *PloS One* 2014; 9: e106950.
39. Dement WC. The perils of drowsy driving. *N Engl J Med* 1997; 337: 783-784.
40. Maia Q, Grandner MA, Findley J, Gurubhagavatula I. Short and long sleep duration and risk of drowsy driving and the role of subjective sleep insufficiency. *Accid Anal Prev* 2013; 59: 618-622.
41. Terán-Santos J, Moreno G, Rodenstein DO. Sleep medicine and transport workers. Medico-social aspects with special reference to sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 143-147.

- 42 Albarrak M, Banno K, Sabbagh AA, Delaive K, Walld R, Manfreda J, et al. Utilization of healthcare resources in obstructive sleep apnea syndrome: a 5-year follow-up study in men using CPAP. *Sleep* 2005; 28: 1306-1311.
- 43 Hillman DR, Murphy AS, Antic R, Pezzullo L. The economic cost of sleep disorders. *Sleep* 2006; 29: 299-305.
- 44 Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs and fatal ties by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 453-458.
- 45 Sjösten N, Vahtera J, Salo P, Oksanen T, Saaresranta T, Virtanen M, et al. Increased risk of lost work days prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest* 2009; 136: 130-136.
- 46 Omachi TA, Claman DM, Blanc PD, Eisner MD. Obstructive sleep apnea: a risk factor for work disability. *Sleep* 2009; 32: 791-798.
- 47 New Standards and Guide lines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea syndrome Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group. Bruselas, 2013. Walter Mc-Nicholas (editor): documento no publicado.
- 48 Directiva 2014/85/UE de la comisión de 1 de julio de 2014 por la que se modifica la Directiva 2006/126/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre el permiso de conducción. *Diario Oficial de la Unión Europea* L 194/10(2-7-2014).
- 49 Real Decreto 1055/2015, de 20 de noviembre, por el que se modifica el Reglamento General de Conductores, aprobado por Real Decreto 818/2009, de 8 de mayo. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 279 (21-11-2015).
- 50 Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 143-156.
- 51 Orden FOM/679/2015, de 9 de abril, por la que se modifica la Orden FOM/2872/2010, de 5 de noviembre, por la que se determinan las condiciones para la obtención de los títulos habilitantes que permiten el ejercicio de las funciones del personal ferroviario relacionadas con la seguridad en la circulación, así como el régi-

men de los centros homologados de formación y de los de reconocimiento médico de dicho personal. Boletín Oficial del Estado, núm 94 (20-4-2015).

- 52 De Andrés de la Calle I, Bové Ribé A, Cañellas Dols F, Durán Cantolla J, Estivill Sancho E, García-Borreguero Díaz-Varela D, García Río F, Giménez Badía S, Iranzo de Riquer A, Monserrat Canal JM, Pin Arboledas G, Puertas Cuesta FJ, Sagalés Sala T. Tratado de Medicina del Sueño. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española del Sueño; 2015.
- 53 Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validación de la versión española del test de somnolencia Epworth en pacientes con síndrome de apnea de sueño. Arch Bronconeumol 1999; 35: 422-427.
- 54 Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. Anesthesiology, 2008; 108: 812-821.

Síndrome de apnea del sueño en población infantil. Las amígdalas no lo son todo

Autores

Eusebi Chiner Vives

José N. Sancho Chust

Patricia Pérez Ferrer

Mar Arlandis Domingo

Esther Pastor Esplá

Miguel Ángel Martínez García

Resumen

El SAHS infantil ocasiona una morbilidad significativa. Las estimaciones de prevalencia varían entre el 1 y el 5%, con un pico entre los 2-8 años de edad. Los síntomas son escasos, difieren de los adultos y requieren un alto nivel de sospecha, con aplicación de cuestionarios dirigidos. Los factores de riesgo incluyen los síndromes craneofaciales, el depósito de grasa en la hipofaringe y la hipertrofia de tejido linfoide (en particular adenoides y amígdalas). Los factores anatómicos no explican del todo el SAHS infantil, ya que el IAH no se correlaciona con el volumen de las vías respiratorias y la correlación entre el IAH y el tamaño adenoamigdalario es débil, lo que sugiere que existen otros factores en la fisiopatología del SAHS pediátrico. Con la epidemia de obesidad en el mundo desarrollado, hay un número creciente de niños obesos con SAHS en comparación con la presentación clásica de hipertrofia adenoamigdalario y retraso en el desarrollo. El patrón oro para el diagnóstico del SAHS es la PSG, pero por el momento no hay consenso internacional con respecto a los valores de corte del IAH para iniciar el tratamiento. La práctica aceptada consiste en el uso de un punto de corte arbitrario para IAH de 0,3 desviaciones estándar más allá de la media de IAH normal en niños sanos.

Recientemente, se han propuesto algunos algoritmos que reconocen la importancia de no tratar sólo los valores obtenidos del estudio de sueño, sino al paciente en su conjunto. Además de la PSG, estos algoritmos tienen en cuenta factores como la gravedad de los síntomas, factores de riesgo y la presencia de morbilidad relacionada con SAHS, y pueden estratificar el diagnóstico y priorizar el tratamiento. Los estudios domiciliarios parecen mostrar una buena sensibilidad y especificidad, por lo que los dispositivos multicanal no vigilados pueden ser rentables. La adenoamigdalectomía es el principal tratamiento para el SAHS, pero el porcentaje de niños obesos que tienen SAHS residual post cirugía es significativamente mayor que en no obesos. Otras opciones quirúrgicas incluyen la cirugía craneofacial y la cirugía de expansión rápida de maxilar. El tratamiento conservador debe incluir medidas dietéticas y tratamiento antiinflamatorio (montelukast). Otras medidas empleadas son la oxigenoterapia de alto flujo y la CPAP, cuando a pesar de ello no se controla la sintomatología.

La apnea obstructiva del sueño (SAHS) en edad infantil produce, al igual que en los adultos, obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior durante el sueño, con desaturaciones de la oxihemoglobina, episodios transitorios de hipercapnia, aumento del trabajo respiratorio y cambios en las presiones intratorácicas, provocando despertares subcorticales o corticales. Este ciclo se repite a lo largo de la noche, teniendo como consecuencia fragmentación del sueño y sueño no reparador¹. El SAHS en la edad pediátrica no sólo es un problema de salud, sino que también puede ocasionar una morbilidad significativa. Las estimaciones de prevalencia varían, dependiendo de las poblaciones estudiadas y de los criterios diagnósticos, pero oscila entre el 1 y el 5%, con un pico entre los 2-8 años de edad¹⁻⁵.

Los síntomas característicos del SAHS en los niños son escasos, y normalmente requieren un alto nivel de sospecha o, alternativamente, la aplicación sistemática de cuestionarios dirigidos a detectarlos. Los síntomas nocturnos incluyen ronquidos, sudoración excesiva, sueño inquieto, respiración bucal, apneas, gemidos, respiración dificultosa o paradójica e hiperextensión del cuello durante el sueño. Los síntomas diurnos incluyen dificultad para concentrarse, problemas de conducta y de humor, cefalea matutina, raramente somnolencia diurna excesiva (EDS) y retraso en el crecimiento¹.

En esta revisión, abordamos áreas controvertidas en el SAHS pediátrico que incluyen aspectos de la fisiopatología, la morbilidad, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

1. Fisiopatología del SAHS

Los factores fisiopatológicos involucrados en el SAHS pueden dividirse, de manera arbitraria, en factores anatómicos, que reducen la eficacia del calibre de las vías respiratorias, y factores dinámicos, que provocan una mayor colapsabilidad de la vía aérea superior (VAS) (figura 1). Entre los factores anatómicos se cuentan los craneofaciales, por ejemplo, micro o retrognatia, depósito graso en la hipofaringe e hipertrofia de tejido linfoide (en particular adenoides y amígdalas). Entre los factores subyacentes que favorecen la colapsabilidad se encuentra principalmente la inflamación de la vía aérea superior y la alteración de los reflejos neurales implicados en el control respiratorio de los músculos de la VAS.

Estos fenómenos explican por qué los niños con mayor riesgo de SAHS son los que presentan síndromes craneofaciales (por ejemplo, el síndrome de Treacher Collins, síndrome de Crouzon, síndrome de Apert y síndrome de Pierre-Robin), acondroplasia, trastornos neuromusculares, parálisis cerebral, mielomeningocele, enfermedad de células falciformes, trisomía 21, rinitis alérgica, asma, micrognatia, mucopolisacaridosis, macroglosia y obesidad⁶. En la tabla 1 se muestra, sin ánimo de exhaustividad, un resumen de las principales causas que predisponen a los trastornos respiratorios de sueño en población infantil, excluyendo la hipertrofia adenoamigdalal (HAA)^{7,8}. No obstante, no conocemos los factores mecánicos individuales que expliquen por qué niños con similares grados de HAA pueden presentar SAHS o incluso roncar durante el sueño.

Estudios con resonancia magnética (MRI) en niños con SAHS dirigidos a evaluar la VAS y los tejidos circundantes, así como la estructura del esqueleto facial inferior⁹ mostraron que las adenoides y las amígdalas estaban aumentadas de tamaño en los niños con SAHS en comparación con los controles, además de presentar volúmenes de la VAS más pequeñas. También se vio una correlación positiva entre el IAH y la combinación de la diferencia porcentual en tamaño de las amígdalas y el volumen de adenoides. Por otra parte, el volumen del paladar blando era 30% mayor en sujetos con SAHS, lo que añadió restricción adicional al tamaño de la luz de la VAS. Ningún estudio ha abordado qué factores diferencian los niños con SAHS y de los que no presentan SAHS cuando se combina el grado de tejido

adenoamigdalares, o por qué en los niños con SAHS y características similares, la adenoamigdalectomía (AA) puede producir distintos resultados. En la actualidad se estudian las interacciones entre la obesidad y la HAA¹⁰⁻¹².

Además de la HAA, los niños con SAHS también presentan hipertrofia/hiperplasia de los tejidos linfoides en otras regiones de la vía aérea, como en ganglios linfáticos cervicales (fuera del anillo de Waldeyer)¹³, alteraciones del tracto respiratorio superior, como prominencia de cornetes nasales inferiores, desviación del tabique nasal, otitis media serosa y opacificación de los senos paranasales¹⁴. Estas observaciones plantean la cuestión de si existe un trastorno que afecte a las vías respiratorias como un todo, mediado por procesos inflamatorios, procesos infecciosos crónicos o recurrentes, o una combinación de los mismos¹⁵.

Los mecanismos exactos que subyacen en la proliferación linfocitaria folicular e hiperplasia de las amígdalas y adenoides siguen siendo poco conocidos. Cuando se cultivaron in vitro muestras de tejido amigdalares de niños con SAHS, las tasas de proliferación de CD3, CD4, y CD8 fueron más altas en comparación con niños con tonsilitis recurrente^{16,17}. Además, el TNF- α , IL-6, IL-1 α presentaban expresión elevada. Se postula que los virus respiratorios y posiblemente la vibración recurrente de la pared de la vía aérea superior pueden producir esta inflamación localizada. El estudio del condensado exhalado muestra niveles altos de leucotrieno B4 y cisteinil leucotrienos en los niños con SAHS¹⁸, mientras que el esputo inducido presenta neutrofilia en comparación con controles¹⁹.

Como se ha comentado, los factores anatómicos no explican del todo el SAHS infantil. El IAH no se correlaciona con el volumen de las vías respiratorias⁹ y la correlación entre el IAH y el tamaño adenoamigdalares es débil, aunque estadísticamente significativa, lo que sugiere que existen otros factores en la fisiopatología del SAHS pediátrico^{11,20}.

El concepto de colapsabilidad de la vía aérea se ha propuesto como un enfoque más integral y unificado. Uno de los primeros estudios de colapsabilidad en las vías respiratorias en niños con SAHS²¹ presentó el modelo de resistor de Starling bajo condiciones de limitación de flujo²². La presión de cierre o presión crítica (Pcrit), es la medida objetiva de colapsabilidad, siendo más alta (menos negativa) en niños con SAHS que en niños con ronquido primario, y además se correlaciona con el IAH. Aunque los niños con SAHS tienen la VAS más colapsable durante el sueño, durante la vigilia los procesos neuronales activos preservan la

permeabilidad. Curiosamente, el tratamiento quirúrgico se asoció con una disminución en la Pcrit, por lo que la VAS se hizo menos colapsable tras AA²¹.

Gozal y Burnside postularon que medir la dinámica de las vías respiratorias superiores mediante faringometría acústica en el niño despierto, antes y después de la aplicación de anestesia local en la hipofaringe, puede proporcionar un complemento útil en la clínica²³. Otro estudio que empleó la técnica de presión espiratoria negativa (NEP) mostró mayor colapsabilidad en niños con SAHS, incluso en vigilia, frente a niños normales²⁴, aunque no distinguió entre SAHS y roncodores primarios. La maniobra de Müller también se ha propuesto como potencialmente predictiva de la gravedad del SAHS²⁵.

2. Obesidad

Con la epidemia de obesidad en el mundo desarrollado, en la actualidad hay un número creciente de niños obesos con SAHS en comparación con la presentación clásica de HAA y retraso en el desarrollo. Aunque los mecanismos fisiopatológicos descritos anteriormente para los niños no obesos son aplicables en el contexto de la obesidad, es probable que existan otros factores. De hecho, no todos los niños obesos con SAHS tienen HAA, que a menudo aparece en edades más tardías y cuya presentación clínica es más probable que se asemeje al fenotipo SAHS del adulto²⁶.

La obesidad se ha convertido en uno de los factores de riesgo más importantes para el SAHS en niños²⁷. Cada 1 kg/m² de incremento en el índice de masa corporal por encima del percentil 50 (ajustado por sexo y edad) se asocia con un mayor riesgo de SAHS en un 12%. Sin embargo, hay que señalar que el 45% de los niños obesos con SAHS también tienen hipertrofia amigdalar. Cuando la VAS de los niños obesos con SAHS se explora mediante estudios volumétricos con MRI, se observa aumento del tamaño de los tejidos linfoides de la vía aérea superior, almohadillas grasas parafaríngeas y abundante grasa visceral abdominal¹². Cuando los niños obesos y no obesos con SAHS fueron emparejados por edad, género, etnia e IAH, el tamaño del tejido adenoamigdalar en niños obesos era más pequeño, mientras que sus puntuaciones Mallampati fueron más altas, lo que indica que la presencia de obesidad aumenta el riesgo de SAHS, no sólo a través de una mayor proliferación de tejido linfadenóide, sino también disminuyendo el espacio faríngeo¹¹.

Por otra parte, el porcentaje de niños obesos que tienen SAHS residual post-AA es significativamente mayor que en no obesos²⁸. Así, se han sugerido alteraciones funcionales en los mecanismos que regulan la permeabilidad de las vías respiratorias en los niños obesos y producen un aumento de colapsabilidad. La asociación lineal entre la obesidad y los valores de Pcrit explicaría, al menos en parte, la propensión a desarrollar SAHS por infiltración grasa de las estructuras de la VAS.

La obesidad central también reduce la capacidad residual funcional pulmonar debido a la grasa visceral abdominal, lo que limita el descenso del diafragma, en particular en posición supina²⁹. Además, la grasa de la pared torácica puede disminuir la incursión respiratoria pulmonar, lo que conduce a hipoventilación, atelectasia y desequilibrio ventilación-perfusión. Los volúmenes pulmonares reducidos pueden disminuir la rigidez de la VAS, lo que aumentan aún más el riesgo de colapso durante el sueño. En un estudio reciente con MRI antes y después de la AA en niños obesos con SAHS, se vio que no sólo estaba incrementado el tejido adenoideo residual, sino también el volumen de la lengua y el paladar blando después de AA¹⁰. Tomados en conjunto, todos estos factores podrían contribuir a la baja tasa de éxito de la AA en niños obesos con SAHS^{28,30-32}.

También se ha sugerido una interacción recíproca entre la obesidad y el SAHS, por lo que además de la contribución de la obesidad al SAHS, el SAHS también puede contribuir a la patogénesis de la obesidad. La leptina es un regulador hormonal principalmente secretada por los adipocitos que proporciona saciedad y reduce la ingesta de alimentos. En contraste, la grelina es una hormona orexígena secretada en el intestino. El SAHS puede inducir resistencia a la leptina y aumentar los niveles de grelina, por lo que se potencian los comportamientos que fomentan la obesidad, en particular la ingesta de comida rica en calorías³². El SAHS también puede causar somnolencia diurna y cansancio, que reducen asimismo la actividad física³³. Las respuestas inflamatorias inducidas por SAHS podrían potenciar los fenotipos patológicos asociados con la obesidad o el SAHS³⁴.

3. SAHS e inflamación

El SAHS provoca la activación y la perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica³⁵ de citocinas proinflamatorias tales como IL-6, interferón (IFN)- γ y TNF- α ³⁶⁻³⁸, y niveles reducidos de IL-10³⁹. El análisis del ácido ribonucleico de leucocitos periféricos ha revelado la

presencia de grupos de genes funcionalmente relevantes que intervienen en la regulación y la propagación de las vías inflamatorias y la inflamación⁴⁰. Uno de los posibles mecanismos responsables de su inicio podrían ser algunos eventos moleculares en estos genes. Por ejemplo, existe una elevación de la región promotora del gen FOXP3, que controla el destino de la transcripción y la diferenciación en los linfocitos T reguladores (Tregs), dependientes de la gravedad del SAHS pediátrico⁴¹. Tales alteraciones epigenéticas fueron posteriormente relacionadas con la reducción de células T reguladoras en la sangre periférica de los niños con SAHS^{42,43}.

4. Morbilidad del SAHS

La importancia del SAHS infantil está relacionada con su morbilidad, que resulta de la combinación de la activación de la cascada inflamatoria y la inducción de mecanismos de estrés oxidativo, que a su vez conduce a lesión celular, disfunción, envejecimiento y diversas formas de muerte celular. Estos mecanismos se resumen en la figura 2.

4.1. Sistema cardiovascular

Una de las complicaciones más graves del SAHS avanzado es la hipertensión pulmonar y el *cor pulmonale* resultante de la insuficiencia cardíaca derecha si se deja sin tratamiento⁴⁴⁻⁴⁶. La frecuencia de estos casos es en la actualidad mucho menor. Sin embargo, no está claro si la hipertensión pulmonar se desarrolla sólo en los casos más graves o si las técnicas disponibles para la evaluación no invasiva de la circulación pulmonar en los niños son lo suficientemente sensibles para detectar alteraciones leves de la vascularización pulmonar. Por otra parte, tampoco se conoce si la hipoxia intermitente crónica leve puede resultar en menor afectación vascular pulmonar que tras la exposición a la hipoxia sostenida^{47,48}. Hay que tener en cuenta que la hipoxia intermitente puede provocar susceptibilidad a largo plazo para hipertensión pulmonar incluso en la edad adulta⁴⁹. Existen cada vez más pruebas de que el SAHS puede imponer incluso efectos “subclínicos” en los sistemas autonómicos y cardiovasculares e inducir alteraciones en la regulación de la tensión arterial (TA), disfunción endotelial y remodelado ventricular, lo que a largo plazo tiene graves consecuencias⁵¹⁻⁶⁶.

Uno de los primeros estudios sobre la relación entre la TA y el SAHS infantil mostró que los niños con SAHS tienden a tener mayor TA diastólica durante el sueño en comparación

con los niños roncadores⁵⁰. El grado de aumento de la TA durante el sueño REM, que también se correlaciona con la gravedad del SAHS⁵¹, se produce tras la finalización del evento respiratorio⁵². Amin, *et al.* demostraron evidencia de desregulación de la TA con mayor variabilidad de la TA durante la vigilia y el sueño, una mayor TA sistólica durante la noche y una marcada reducción en el descenso nocturno de la TA media⁵³. De hecho, los niños con SAHS tenían proporciones de TA sistólica noche/día superiores a las establecidas como factor de riesgo de morbilidad cardiovascular en adultos, y que son de 0,899 para las mujeres y 0,9009 para los hombres⁵⁴. El mismo grupo de investigadores mostró que los niños con SAHS presentaban aumentos mantenidos de TA matutina y de 24 horas en comparación con controles⁵⁵. Por otra parte, estas diferencias se asociaron con el remodelado del ventrículo izquierdo, y sus efectos eran evidentes incluso en niños con SAHS leve. Curiosamente, los roncadores primarios presentaron también mayor riesgo de elevaciones en TA⁵⁶⁻⁵⁹.

La hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la contractilidad⁵⁵ han dado lugar a explorar los posibles mecanismos que pueden explicar la participación del ventrículo izquierdo en el SAHS. Entre ellos se ha evaluado el péptido natriurético cerebral, teniendo en cuenta que este péptido es liberado por los miocitos cardíacos en respuesta a la distensión de la pared cardíaca. De hecho, los niveles están elevados en niños con SAHS y descienden tras la AA. Se desconoce si los cambios del ventrículo izquierdo son completamente reversibles o si indican un grupo de individuos susceptibles de presentar mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en edad adulta⁵⁹.

Se postula que la disfunción endotelial es un precursor temprano para la aterosclerosis. La evaluación de las respuestas postobstructivas en niños, utilizando diversos métodos⁶⁰⁻⁶³, ha revelado un deterioro significativo de la función endotelial en comparación con controles. Aunque la mayoría de estos niños mostraron resolución de la disfunción endotelial después de la AA⁶⁰, un subgrupo con historial familiar de enfermedad cardiovascular no mostró esta mejoría, lo que sugiere que en un subgrupo genéticamente susceptible puede persistir posiblemente en la edad adulta. En niños con obesidad concurrente y SAHS, la magnitud de la disfunción endotelial era mayor que en niños que presentaban cualquiera de estas condiciones de manera aislada, lo que sugiere la convergencia de ambas consecuencias perjudiciales^{26,34,64-65}. Las alteraciones en la función endotelial se confirmaron mediante tonometría arterial, estrechamente asociadas con la gravedad de la enfermedad⁶². Cabe destacar, sin embargo, que no todos los niños con SAHS manifiestan disfunción endotelial⁶⁴. Una posible

explicación de la variación en el fenotipo endotelial del SAHS pediátrico puede residir en la capacidad intrínseca para reclutar progenitores endoteliales a la circulación a través de la liberación de factor derivado del estroma 1 (SDF-1)⁶¹.

La proteína C-reactiva (PCR) es un predictor robusto e independiente de morbilidad cardiovascular y se utiliza ampliamente para estratificar el riesgo de cardiopatía isquémica⁶⁶. Se ha postulado que la PCR incluso puede participar directamente en la formación de lesiones ateromatosas a través de la reducción de la síntesis de óxido nítrico y la expresión de moléculas de adhesión^{67,68}. Se ha demostrado un aumento de los niveles de PCR endotelial en niños con SAHS que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, y su disminución con el tratamiento⁶⁹⁻⁷². Cabe destacar que no todos los niños con SAHS tienen niveles elevados de PCR, ya que la interacción de las variantes genéticas en la IL-6 y los genes de PCR, así como los factores ambientales, juegan un papel importante⁷². Sin embargo, los niños con niveles de PCR elevados constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares a largo plazo. De hecho, se han demostrado marcadores elevados de lesión vascular y de activación endotelial, hasta el punto de que están desarrollándose paneles de biomarcadores que puedan identificar a los niños en riesgo de morbilidad cardiovascular⁷³⁻⁷⁶.

4.2. Sistema metabólico

Aunque el SAHS en el adulto se ha identificado como un factor de riesgo para la resistencia a la insulina y la diabetes⁷⁷⁻⁸³, esta asociación en niños no es tan clara y puede depender de factores como la edad, origen étnico, estado puberal, el grado de respuesta inflamatoria y presencia concurrente de obesidad.

En un estudio en adolescentes predominantemente postpúberes, se demostró asociación entre el SAHS y el síndrome metabólico, así como con la insulina en ayunas, el índice HOMA y la fragmentación del sueño^{29,84,85}. También la hipoxia intermitente se asocia con disminución de la sensibilidad a la insulina en varones adolescentes obesos⁸⁶. En niños más pequeños, el SAHS se asoció con una reducción de la sensibilidad a la insulina sólo cuando existía obesidad concomitante^{87,88} y el tratamiento eficaz mejoró el índice HOMA⁸⁹. Sin embargo, cuando se aplicaron microanálisis sensibles, incluso en niños roncadores primarios se demostraron alteraciones homeostáticas, lo que sugiere que incluso alteraciones leves del sueño pueden provocar cambios subclínicos en la sensibilidad del receptor de insulina⁹⁰.

El SAHS también se ha asociado a incrementos de lipoproteína de baja densidad (LDL) con disminuciones concomitantes en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con mejoría significativa en obesos y no obesos después del tratamiento del SAHS^{89,91}.

También se ha demostrado la presencia de hígado graso en niños obesos con SAHS como expresión de morbilidad en órganos diana⁹²⁻⁹⁴. Es de destacar que el tratamiento del SAHS, por lo general AA seguido de CPAP, mejoró las transaminasas en la mayoría de pacientes⁹².

4.3. Neurocognitivas y conductuales

La primera publicación clave que destacó los posibles vínculos entre el SAHS y sus consecuencias perjudiciales sobre el rendimiento académico fue publicada por Gozal en 1998⁹⁵. En un estudio prospectivo de 297 niños de primaria cuyo rendimiento escolar se encontraba en el percentil más bajo de su clase, el cribado para el SAHS reveló una marcada prevalencia. Además, los niños que fueron tratados mostraron mejoría académica significativa al año siguiente, mientras que los niños con SAHS no tratados no lograron mejorar académicamente. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios que indican la asociación entre el SAHS y los trastornos neurocognitivos y del comportamiento, y varios estudios (aunque no todos) han demostrado mejoría en alguna de estas funciones después del tratamiento^{32,96-107}. También se han reportado deficiencias en las funciones ejecutivas, como en el estudio TuCASA, realizado en Tucson, que mostró una correlación negativa entre el IAH y la memoria inmediata, el coeficiente intelectual y el cálculo matemático, mientras que la hipoxemia nocturna no afectaba la capacidad verbal¹⁰⁸. También parece que los niños con SAHS necesitan más tiempo para el aprendizaje y que tienen dificultades para la memorización¹⁰⁹. Desde el punto de vista del comportamiento, el SAHS y el ronquido habitual se han asociado con hiperactividad, déficit de atención, dificultades de concentración e impulsividad, y así en muchas ocasiones a estos niños se les diagnostica un síndrome de hiperactividad por déficit de atención¹¹⁰⁻¹¹². El seguimiento durante 5 años de la cohorte TuCASA reveló que los jóvenes con SAHS no tratado presentaron hiperactividad, problemas de atención, comportamiento agresivo, competencias sociales más bajas, capacidad de comunicación verbal pobre e inadaptación¹¹³.

A pesar de estas consideraciones, es importante destacar que no todos los niños con SAHS presentan déficits cognitivos o de comportamiento. Por tanto, es plausible que los factores

que modifican su susceptibilidad, tanto genética como ambiental, puedan desempeñar un papel importante en su expresión fenotípica⁴³. En consecuencia, hasta el momento se han identificado varios factores genéticos para evaluar las discrepancias en el rendimiento cognitivo de los niños con SAHS. Por ejemplo, las diferencias en las respuestas inflamatorias sistémicas, tales como la PCR, podrían diferenciar a los niños con SAHS de gravedad¹¹⁴. Del mismo modo, se han demostrado variantes genéticas en un gen involucrado en la formación de radicales libres para aclarar las discrepancias en los aspectos cognitivos¹¹⁵. También se han identificado otros factores, como las variantes alélicas de IGF-1 y de la apolipoproteína E, ya sea como protectores o perjudiciales para las funciones neurocognitivas^{116,117}.

Khadra, *et al.* han planteado la hipótesis de que el SAHS provoca cambios en el flujo sanguíneo cerebral regional durante el sueño, lo que favorece la aparición de deterioro neurocognitivo¹¹⁸. Estos investigadores mostraron que el aumento del índice de *arousal* se asociaba con disminución de la oxigenación cerebral regional y que el aumento de la TA media se asociaba con aumento de la oxigenación cerebral regional. En consecuencia, el SAHS puede tanto aumentar como disminuir el flujo sanguíneo cerebral regional. Se ha propuesto un modelo basado en la interacción de factores como la edad, la presión arterial media, la saturación de oxígeno, el sueño REM, el sexo, el índice de *arousal* y el sueño NREM para predecir el efecto de los trastornos respiratorios del sueño en la oxigenación cerebral regional. Los hallazgos que vinculan la función vascular con la cognitiva se han confirmado posteriormente en varios estudios adicionales, de modo que la presencia de disfunción endotelial en SAHS puede servir como modelo de alteración cognitiva^{119,120}.

Tras el tratamiento del SAHS se producen mejoras en el aprendizaje y el comportamiento¹⁰⁷, aunque si se corrige demasiado tarde, algunas de las consecuencias neurocognitivas pueden ser sólo parcialmente reversibles¹²¹, lo que demuestra la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz.

4.3.1. Excesiva somnolencia diurna

En contraste con los adultos, la excesiva somnolencia diurna (ESD) no es un síntoma evidente en el SAHS pediátrico. Sin embargo, los niños con SAHS presentan una Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) con puntuaciones significativamente más altas en comparación con los controles ($8,1 \pm 4,9$ frente a $5,3 \pm 3,9$)¹²². Las medidas objetivas de la ESD

mediante Test de Latencias Múltiples han demostrado que los SAHS graves tienen latencias cortas en relación con ESD, pero tienden a manifestarse en pacientes con obesidad más grave. Curiosamente, la magnitud de la reducción de la latencia del sueño se asocia a factores de inflamación sistémica, tales como el TNF- α , que a su vez está modulado por polimorfismos genéticos^{37,123}.

4.3.2. Utilización de recursos sanitarios

Los niños con SAHS presentan un mayor empleo de los servicios de salud, principalmente en lo relacionado con procesos infecciosos^{124,125}. Desde el primer año de vida hasta el diagnóstico, los niños con SAHS tenían un 40% más visitas al hospital, un 20% más de visitas repetidas y unos costes de medicación más altos¹²⁴. Otro estudio prospectivo del mismo grupo demostró que después del tratamiento del SAHS con AA, la utilización de servicios de salud se redujo significativamente y los costes totales anuales de atención de salud se redujeron en un tercio¹²⁶. Estos resultados se han confirmado en otra cohorte de base poblacional¹²⁷.

4.3.3. *Enuresis nocturna*

Se ha señalado una mayor prevalencia de enuresis nocturna en niños con SAHS¹²⁸⁻¹³⁰, lo que se ha atribuido a los efectos del SAHS sobre las respuestas de excitación, a los cambios en la presión de la vejiga, o a la secreción de las hormonas implicadas en la regulación de fluidos. Una reciente revisión sistemática de la literatura identificó 14 estudios de investigación en los que un tercio del total de 3.550 niños con SAHS tenían un diagnóstico de enuresis¹²⁹. En siete estudios con datos de seguimiento, se produjo mejoría post-AA. Sin embargo, los datos se obtuvieron a partir de estudios con pobre diseño y cohortes sesgadas, por lo que se necesitan ensayos controlados aleatorizados para establecer una relación de causa-efecto más definitiva entre el SAHS y la enuresis nocturna.

En niños con enfermedad de células falciformes, un estudio de cohorte prospectiva multicéntrica de 221 niños demostró que la enuresis se asociaba significativamente con un IAH de 0,2, tras ajustar por edad y género¹³¹.

Como se mencionó anteriormente, se han demostrado cambios en el BNP en niños con SAHS. El BNP aumenta la excreción de sodio y agua, y también influye en el sistema

renina-angiotensina. Un estudio de cohorte de base poblacional dirigido a examinar la relación entre los niveles de BNP y la enuresis en niños roncadoreos mostró que el ronquido habitual se asociaba a un aumento de la prevalencia de enuresis, con niveles matutinos de BNP elevados. Además, los niños con enuresis nocturna presentan niveles de BNP elevados en comparación con los que no tenían enuresis, lo que parece demostrar que, con independencia del grado de severidad, la fragmentación del sueño y el aumento de la liberación de BNP secundaria al SAHS pueden contribuir a la mayor prevalencia de enuresis en niños roncadoreos habituales¹³².

5. Diagnóstico

Una de las principales dificultades en el diagnóstico del SAHS pediátrico es la baja sensibilidad de la historia clínica y la exploración física. En una revisión reciente se ha señalado un valor predictivo positivo del 65% para la historia y del 46% para el examen clínico. Por ello, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda que los niños con SAHS sean remitidos para su posterior investigación⁴.

Cuando se compara la expresión clínica y polisomnográfica del síndrome de SAHS en niños con hipertrofia amigdalar con los que tienen enfermedad concomitante, en el segundo grupo son más frecuentes las alteraciones del macizo facial, la macroglosia y la dolicocefalia, mientras que no se observan diferencias en las variables neurofisiológicas ni en el índice de alteración respiratoria, aunque el grupo de hipertrofia adenoamigdalar presentaba mayor saturación de oxígeno basal, menor índice de desaturaciones/hora y menor porcentaje de tiempo de sueño con saturación de oxihemoglobina inferior al 90%. La evolución clínica y poligráfica fue más favorable en el grupo con hipertrofia amigdalar, mientras que el segundo grupo precisó con mayor frecuencia, además de cirugía, tratamiento con CPAP o BIPAP. Concluyen los autores que los niños con SAHS cursan con infecciones de repetición, retraso ponderal, hiperactividad y manifestaciones neuropsíquicas, mientras que son poco frecuentes la somnolencia y la obesidad, la cual se asocia a enfermedad concomitante. Además, los niños con SAHS y enfermedad concomitante no muestran características especiales en su expresión clínica, aunque tienden a ser más obesos y con mayores alteraciones del macizo facial y mayor hipoventilación nocturna¹³³.

Como despistaje del SAHS se han empleado algunos cuestionarios. Así, el Pediatric Sleep Questionnaire, publicado por Chervin, *et al.* parece mostrar mejores resultados que otros cuestionarios publicados, con una sensibilidad de 0,85 y una especificidad de 0,87 mediante el uso de un punto de corte establecido. Un estudio de seguimiento del mismo grupo mostró una sensibilidad del 78% y una especificidad del 72% para SAHS, una sensibilidad y una especificidad relativamente baja con objetivos clínicos. El mismo grupo también mostró que dos respuestas negativas a las preguntas del cuestionario identificaban a todos los pacientes con PSG normal. En conjunto, el cuestionario parece apoyar su uso, más como herramienta de detección que como de diagnóstico^{134,135}.

A pesar de ello, los ítems del Sleep-Related Breathing Disorders Scale del Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) correspondientes a síntomas, frente a la PSG, reflejan medidas de comportamiento, calidad de vida y somnolencia y pueden predecir su mejoría después de la AA. Por ello, aunque la PSG sería necesaria para el diagnóstico, los síntomas obtenidos durante una visita pueden ofrecer una visión complementaria de comorbilidad y de las respuestas a la cirugía¹³⁶.

El impacto del SAHS en la calidad de vida en niños ha sido subestimado en gran medida. Al igual que en adultos, se han empleado cuestionarios genéricos, y un ejemplo de ellos es el Glasgow Children's Benefit Inventory¹³⁷. El concepto de salud en niños y adolescentes no sólo considera los aspectos físicos, psicológicos y sociales, sino también la habilidad para realizar actividades apropiadas a la edad. En el caso de los niños y adolescentes, las dimensiones que generalmente se tienen en cuenta están relacionadas con su capacidad para realizar actividades diarias (movilidad y cuidado personal), las adquisiciones cognitivas (memoria, habilidad para concentrarse y aprender), las emociones (positivas y negativas), la percepción de sí mismo, las relaciones interpersonales (con los amigos y familiares) y con el medio que los rodea (cohesión familiar, apoyo social). La mayoría de los instrumentos en edad pediátrica están concebidos según el modelo psicométrico, que se basa en la capacidad del individuo para discernir entre estímulos de diferente intensidad y recoge las respuestas en escalas (generalmente de tipo Likert). El desarrollo de cuestionarios dirigidos a la infancia y adolescencia es reciente y tiene particularidades específicas, diferentes a las de los destinados a personas adultas, por lo que es más necesaria aún la evaluación de sus propiedades psicométricas. En el caso del SAHS infantil, los cuestionarios desarrollados están dirigidos a evaluar la calidad de vida de los pacientes por parte de los padres o cuidadores.

Los cuestionarios específicos diseñados para SAHS infantil son muy escasos, siendo el cuestionario OSA-18, descrito en el año 2000 por Franco, *et al.*¹³⁸, el que se ha empleado en varios trabajos para evaluar los cambios postquirúrgicos, mostrándose fiable y sensible a los cambios postratamiento. Se ha empleado en niños entre 6 meses y 12 años. Sirve para evaluar 5 dimensiones: alteración del sueño, sufrimiento físico, problemas emocionales, limitación de actividades durante el día y preocupación del padre o cuidador.

A su vez, el cuestionario OSD-6, descrito por De Serres, *et al.* en 2000¹³⁹ está compuesto por seis dominios, relacionados con el sufrimiento físico, la alteración del sueño, dificultades en el habla y la deglución, sufrimiento emocional, limitación de actividad y nivel de preocupación del cuidador en relación con la enfermedad del paciente y los síntomas.

Todos estos cuestionarios se han elaborado para ser aplicados en un entorno cultural anglosajón. Para aplicarlos en nuestro ambiente, deben ser traducidos y adaptados a nuestra cultura. Los cuestionarios OSA-18 y OSD-6 han sido validados en español por nuestro grupo. Así, se ha demostrado que las cualidades psicométricas son semejantes a las de los originales^{140,141}.

Respecto del cuestionario OSA-18, recientemente se ha publicado que el valor predictivo positivo (VPP) de OSA-18 fue superior a 90 para un IAH ≥ 1 . El VPP y su especificidad fue mayor en niños caucásicos que en afroamericanos. Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) fueron bajos para SAHS leve, moderado y severo, con independencia de la raza. Los autores concluyen que la capacidad de OSA-18 para predecir el SAHS en comparación con la PSG presentaba una sensibilidad y una VPN extremadamente bajas, tanto para niños blancos como no blancos, lo que sugiere que no era suficientemente sensible para detectar SAHS ni suficientemente específico para descartar SAHS, por lo que sería un indicador de calidad de vida y no un sustituto fiable de la PSG¹⁴².

Como parte del estudio CHAT, se ha analizado la eficacia de los parámetros clínicos para predecir la gravedad del SAHS infantil. El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el mejor modelo incluyó sólo dos parámetros clínicos (raza y puntuación total del PSQ) para el IAH y tres para el ODI (raza, IMC y OSA-18). Sin embargo, el valor predictivo de estos modelos para vaticinar la gravedad del SAHS fue bajo. Del mismo modo, el estudio multivariante mostró que la raza (afroamericana versus no afroamericana) mostró una mayor probabilidad (OR 1,7) de tener un IAH y un ODI de al menos 10, pero con

una capacidad predictiva limitada, de lo que se concluye que los datos demográficos, la exploración física y los cuestionarios no discriminan de forma contundente los niveles de gravedad del SAHS¹⁴³.

En este contexto, el patrón oro para el diagnóstico del SAHS, según las recomendaciones de la AAP, es la PSG realizada en el laboratorio de sueño. Los criterios de estadificación de sueño de Rechtschaffen y Kales propuestos en 1968¹⁴⁴ han sido actualizados por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) en 2007 y revisados en 2012¹⁴⁵. Este método proporciona una evaluación objetiva y cuantitativa de las alteraciones en los parámetros respiratorios y los patrones de sueño, y así permite estratificar el grado de severidad de la enfermedad y facilitar su tratamiento clínico. Hasta el momento, no hay consenso internacional con respecto a los valores de corte del IAH para iniciar el tratamiento. La práctica aceptada consiste en el uso de un punto de corte arbitrario para AHI correspondiente a 0,3 desviaciones estándar más allá de la media de IAH normal en niños sanos.

Recientemente se han propuesto algunos algoritmos que reconocen la importancia de tratar al paciente y no sólo los valores obtenidos del estudio de sueño^{146,147}. Además de la PSG, estos algoritmos tienen en cuenta factores como la gravedad de los síntomas, factores de riesgo y la presencia de morbilidad relacionada con SAHS, por tanto, proporcionan un enfoque más coherente y clínicamente aplicable al diagnóstico y a la priorización del tratamiento¹⁴⁸.

La oximetría nocturna se ha empleado ampliamente en niños. Un trabajo reciente mostró que la presencia de desaturaciones <90%, más de dos grupos de desaturaciones $\geq 4\%$ e índice (ODI4) >2,2 episodios/hora son inusuales en niños sin SAHS. Al menos tres grupos de eventos y al menos tres desaturaciones <90% en una oximetría nocturna son indicativos de SAHS de moderado a severo. Un ODI4 >2 episodios/hora combinado con síntomas de SAHS presenta un alto valor predictivo positivo para un IAH >1. Los niños sin grupos de eventos tienen bajo riesgo de complicaciones mayores respiratorias post AA. Por lo tanto, la oximetría nocturna se perfila como una herramienta valiosa que puede facilitar las decisiones de tratamiento cuando la PSG no está disponible¹⁴⁹.

Un reciente estudio español realizado con oximetría domiciliaria mostró un 80% de sensibilidad, un 79,2% de especificidad, un 80,0% de precisión y una curva ROC de 0,93, lo que mejoró el rendimiento de los índices convencionales individuales. Estos resultados sugieren

que el análisis automatizado de SpO₂ a partir de estudios domiciliarios proporciona información esencial y complementaria para ayudar en el diagnóstico del SAHS en niños^{150,151}.

Un metanálisis reciente sobre los estudios domiciliarios en niños mostró una sensibilidad del 76%, una especificidad del 76%, con una curva ROC de 0,88, lo que indica que los dispositivos multicanal no vigilados fueron rentables para predecir el SAHS pediátrico. Utilizando un punto de corte de IAH >1, la sensibilidad fue del 88% manteniendo una especificidad del 71%, concluyendo que son una buena herramienta para predecir la presencia y la gravedad del SAHS en niños, sobre todo en enfermedad de leve a moderada¹⁵².

El documento de consenso español del SAHS en niños, publicado en 2011, señala que la prueba de referencia es la PSG, pero reconoce el interés en el perfeccionamiento de técnicas o tests de cribado, así como en el desarrollo de herramientas más simples, mientras que las técnicas más complejas y/o costosas quedan reservadas para aquellos en que las más sencillas no aporten un diagnóstico de certeza o para aquellos en que el resultado de las técnicas complejas puede condicionar la terapia (p. ej., ventilación no invasiva frente a tratamiento quirúrgico). En las figuras 3 y 4 se muestran los algoritmos de tratamiento tanto para atención primaria como especializada¹⁵³.

En un estudio comparativo entre la PSG y la poligrafía realizada simultáneamente, para un punto de corte de ≥ 3 /h de tiempo total de sueño para la PSG, el punto de corte óptimo para la poligrafía se estableció en $\geq 5,6$ /h, con una sensibilidad del 90,9% y una especificidad del 94,1%¹⁵⁴.

Algunos instrumentos, como el Sleep Clinical Record (SCR), se han mostrado útiles en el seguimiento de niños tras AA o expansión rápida maxilar (ERM). En un estudio reciente, el SCR fue positivo en el 95,6 % de niños con un IAH ≥ 1 , con una concordancia del 100% en el grupo de AA y ERM, y un valor predictivo positivo de 100%. Cuando el valor de SCR fue <6,5, la concordancia fue menor (38,3% en AA y 53,4% in ERM)¹⁵⁵.

6. Tratamiento

La AA es el principal tratamiento para el SAHS cuando existe HAA¹⁵⁶. Recientemente se ha publicado el estudio CHAT, primer ensayo controlado aleatorizado frente a tratamiento conservador, que mostró que el tratamiento quirúrgico del SAHS mejoró los síntomas,

el comportamiento y la calidad de vida, a pesar de que no existió mejoría en las medidas neuropsicológicas de atención y función ejecutiva³². Sin embargo, es importante señalar que este estudio no incluyó a los niños menores de 5 años o niños con SAHS moderada/grave, ya que habría sido difícil de justificar éticamente el tratamiento en niños con desaturación significativa de oxígeno. Por otra parte, y como en estudios previos²⁸, determinadas categorías de riesgo, como la etnia afroamericana y la obesidad, se asociaron con una probabilidad reducida de normalización tras cirugía¹⁵⁷.

De hecho, un gran estudio multicéntrico retrospectivo mostró que, aunque la mejoría en el IAH se produjo en la mayoría, existía con frecuencia SAHS residual y clínicamente significativo²⁸, particularmente en niños obesos, en SAHS severo previo a cirugía (IAH > 20), mayores de 7 años y en niños con asma²⁸. La presencia de SAHS residual también ha sido constatada por nuestro grupo en un tercio de niños sometidos a AA¹⁵⁸.

Se han sido identificado otros factores de riesgo de SAHS residual, que incluyen la escala de Mallampati, la etnia afroamericana, anomalías craneofaciales, anomalías cromosómicas y enfermedades neuromusculares (incluyendo la trisomía 21, la acondroplasia, el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Pierre Robin)^{30,157,158}. Por dicho motivo, hay que establecer protocolos específicos para realizar estudios de sueño postcirugía en población con alto riesgo de SAHS residual, así como vigilar la recurrencia de los síntomas de SAHS post-AA, en particular en niños con los factores de riesgo mencionados. El papel de otros procedimientos quirúrgicos, tales como amigdalotomía (en lugar de la amigdalectomía) sola o en combinación con adenoidectomía, no se ha establecido, a pesar de que los defensores de estas técnicas reportan resultados similares^{159,160}.

Un reciente metanálisis muestra que en niños sanos, no afectados por síndromes predisponentes, con edades entre cinco y nueve años y con SAHS leve o moderado diagnosticado por PSG, existe evidencia moderada de que la AA proporciona beneficio en términos de calidad de vida, síntomas y comportamiento y evidencia alta de que mejora la PSG. Sin embargo, no hay evidencia de beneficio en medidas objetivas de atención y neurocognitivas en comparación con la conducta expectante. Además, la PSG de casi la mitad de los no operados se normalizó a los siete meses, lo que indica que los médicos y los padres deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos de la AA frente al tratamiento conservador, ya que puede resolverse espontáneamente. Para los niños sin síndromes acompañantes con

sospecha clínica de SAHS pero con PSG negativa, la evidencia sobre los efectos de la AA es muy baja y no concluyente. Los beneficios en niños menores de 5 años no son conocidos, debido a la ausencia de estudios al respecto¹⁶¹.

En los niños que manifiestan SAHS residual después de AA o en aquellos que presentan problemas en la VAS o que no se someten a cirugía, se recomienda CPAP o BIPAP¹⁵⁶. A pesar de que la CPAP puede ser un tratamiento altamente efectivo^{162,163}, la adherencia puede ser difícil en los niños, particularmente en aquellos con problemas de conducta o retraso en el desarrollo. Las técnicas de modificación de conducta pueden mejorar la adherencia, pero a menudo requieren ingreso para su adaptación. La familia y los factores demográficos juegan un papel importante en la adherencia^{164,165,166}.

Recientemente se ha propuesto la oxigenoterapia de alto flujo mediante cánula nasal¹⁶⁷, con resultados comparables a la CPAP, si bien los estudios realizados hasta la fecha incluyen un número muy reducido de pacientes¹⁶⁷.

Otro aspecto del tratamiento es el uso de agentes antiinflamatorios, en particular los antagonistas de los receptores de leucotrienos (tales como montelukast) y los esteroides nasales¹⁶⁸. Las amígdalas de niños con SAHS expresan mayores niveles de receptores de leucotrienos 1 y 2 en comparación con las amígdalas de niños con tonsilitis recurrente¹⁶⁹. Además, la aplicación de antagonistas de los leucotrienos en cultivos celulares *in vitro* de tejido amigdalino de niños con SAHS produjo reducción de la proliferación celular y reducción de la secreción de TNF- α , IL-6 e IL-12, de forma dosis-dependiente¹⁷⁰. En un estudio de intervención abierto durante el cual los niños con SAHS leve recibieron 16 semanas de montelukast, se apreció una reducción significativa en el tamaño de las adenoides y del SAHS¹⁷¹, unos resultados que se han confirmado en un reciente estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo¹⁷².

Asimismo, el uso de esteroides *in vitro* mostró una disminución de las tasas de proliferación del tejido amigdalino, un aumento de la apoptosis y una reducción de la secreción de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF- α ¹⁷³. Un ensayo aleatorizado, cruzado de 6 semanas de tratamiento con budesonida intranasal en SAHS leve, mostró reducción en la severidad del SAHS, así como en el tamaño de las adenoides. Es importante destacar que la interrupción del tratamiento durante 8 semanas no provocó la aparición de síntomas de rebote¹⁷⁴. La fluticasona intranasal también ha mostrado resultados similares¹⁷⁵. El uso conjunto de mon-

telukast y budesonida nasal durante 12 semanas en niños con SAHS residual leve tras AA¹⁷⁶ produjo mejoría importante del IAH, del nadir de saturación de oxígeno y del índice de *arousal* respiratorio, mientras que no se produjeron cambios significativos durante este período de tiempo en los sujetos control. La terapia antiinflamatoria parece estar ganando mayor aceptación en el tratamiento del SAHS leve, de tal manera que son necesarios más estudios orientados a establecer la duración óptima del tratamiento, el tratamiento combinado, los criterios para la selección de pacientes, etc.

En poblaciones seleccionadas, se han propuesto algunos procedimientos de ortodoncia, tales como la expansión rápida del maxilar¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ o la suspensión de la base de la lengua, así como la uvulopalatofaringoplastia en niños con parálisis cerebral y SAHS¹⁸⁰. Recientemente, se han propuesto intervenciones más complejas, incluyendo la reeducación miofascial, en estudios no controlados¹⁸¹⁻¹⁸⁴.

En el subgrupo de niños con SAHS infantil que presentan únicamente estrechamiento maxilar, la expansión maxilar rápida se ha mostrado efectiva, con resultados que se mantienen hasta la edad adulta¹⁸⁵.

En casos complejos o persistentes de SAHS, se ha propuesto la realización de endoscopia durante el sueño para identificar el nivel exacto de obstrucción para facilitar el tratamiento quirúrgico^{186,187}. Algunos trabajos en niños obesos y en niños con trisomía 21 han mostrado que las amígdalas linguales pueden contribuir a la enfermedad residual y, por tanto, que la amigdalectomía lingual puede ser eficaz en estos casos¹⁸⁸⁻¹⁹⁴.

7. Desarrollo futuro

Aunque los estudios de sueño proporcionan una medida objetiva de la alteración del sueño, es evidente que las medidas derivadas de los mismos no son predictivas de la morbilidad asociada al SAHS y que, por lo tanto, su coste-eficiencia en el tratamiento de los niños roncadores habituales no es del todo adecuada, teniendo en cuenta el alto coste y la carga de trabajo y familiar. Los estudios domiciliarios o simplificados pueden proporcionar una opción más económica y accesible en el futuro. Por otra parte, es posible que se identifiquen y apliquen biomarcadores en el diagnóstico, que se encuentran bajo investigación¹⁹⁵.

Otra cuestión importante es el amplio espectro de los fenotipos del SAHS. Al igual que con muchas otras enfermedades, factores como la susceptibilidad genética individual, la exposición al medio ambiente y el estilo de vida juegan papeles importantes que contribuyen a la variación del fenotipo. No todos los niños que cumplen criterios polisomnográficos de SAHS presentan morbilidad en órganos diana¹⁹⁶, y al contrario, algunos niños con ronquido primario pueden presentar trastornos neurocognitivos y signos de inflamación sistémica cardiovascular, a pesar de un estudio normal de sueño^{90,110}.

En el futuro, los algoritmos que incorporen medidas derivadas del estudio del sueño, biomarcadores en sangre u orina y elementos clínicos obtenidos durante la anamnesis y la exploración física pueden proporcionar mejores enfoques para determinar qué niños requerirán tratamiento, cuáles pueden beneficiarse de un tratamiento específico, o cuáles están en riesgo de enfermedad residual y requieren terapias complementarias.

Investigaciones en biomarcadores urinarios han mostrado una asociación entre el SAHS pediátrico y alteraciones nocturnas significativas en neurotransmisores¹⁹⁷. Es probable que la hipoxia intermitente y los despertares nocturnos en pacientes con SAHS aumenten la actividad simpática dando lugar a mayores niveles de epinefrina y norepinefrina urinaria. El aumento de ácido gamma-aminobutírico (GABA), la disminución de taurina y de β -eniletilamina (PEA) parecen diferenciar a los niños con SAHS y déficits neurocognitivos¹⁹⁷.

Tabla 1. Enfermedades congénitas o hereditarias que predisponen a trastornos respiratorios de sueño en edad infantil

Enfermedades de depósito

- Mucopolisacaridosis
- Glucogenosis
- Aspartilglucosaminuria
- Lipofuscinosis neuronal ceroid
- Enfermedad de Wilson
- Ataxia de Friedreich

Anomalías cromosómicas

- Síndrome de Rett
- Síndrome de Down
- Síndrome del cromosoma X frágil
- Síndrome del cromosoma X frágil asociado a temblor/síndrome atáxico
- Síndrome de Angelman
- Síndrome de Prader-Willi
- Síndrome de Williams-Beuren
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz
- Enfermedad de Segawa
- Deficiencia de sepiapterina reductasa

Disfunción autonómica

- Disautonomía familiar
- Síndrome de hipoventilación central congénita

(Continúa en la página siguiente)

Enfermedades hereditarias que provocan deformidad esquelética

- Acondroplasia
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Treacher Collins
- Síndrome de Pierre Robins

Enfermedades neuromusculares hereditarias

- Distrofia muscular de Duchenne
- Distrofia miotónica tipo 1
- Distrofia miotónica tipo 2
- Atrofia muscular espinal
- Degeneración cerebelosa hereditaria

Neuropatías congénitas

- Neuropatía hereditaria sensitivo-motora
- Miopatías congénitas
- Miopatía nemalínica

Figura 1. Fisiopatología del Síndrome de apnea de sueño infantil

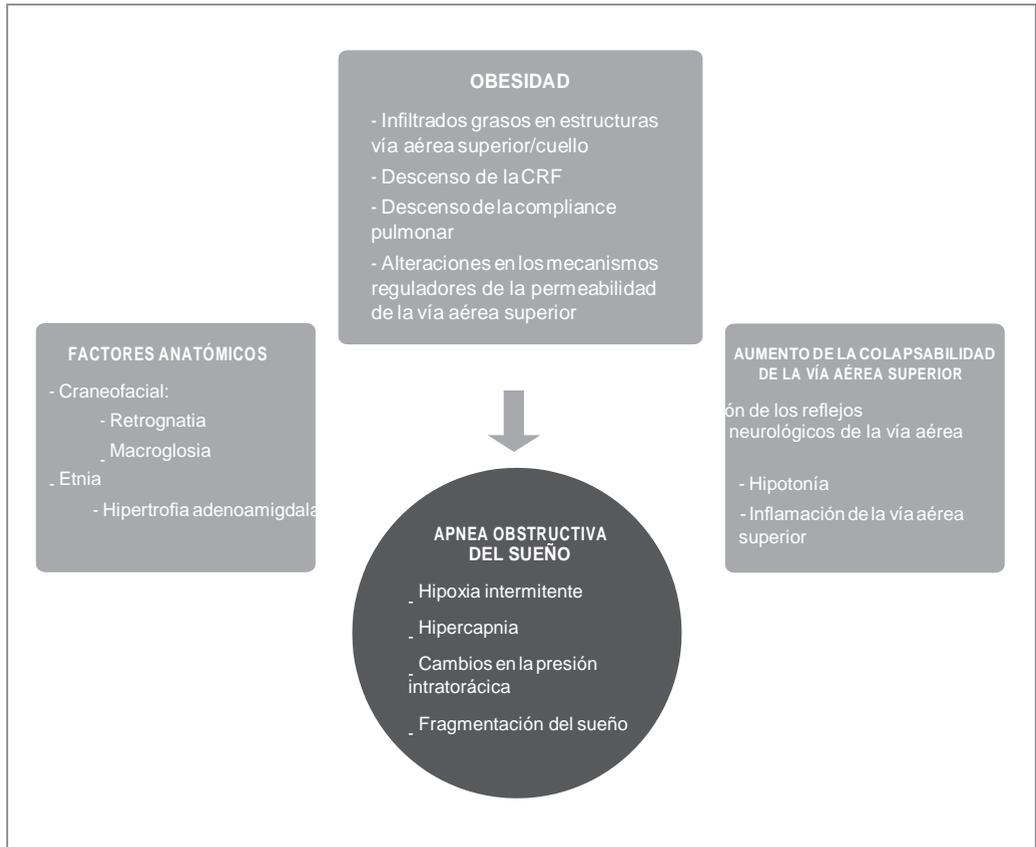


Figura 2. Factores que predisponen a la aparición de Síndrome de apnea de sueño infantil y morbilidad

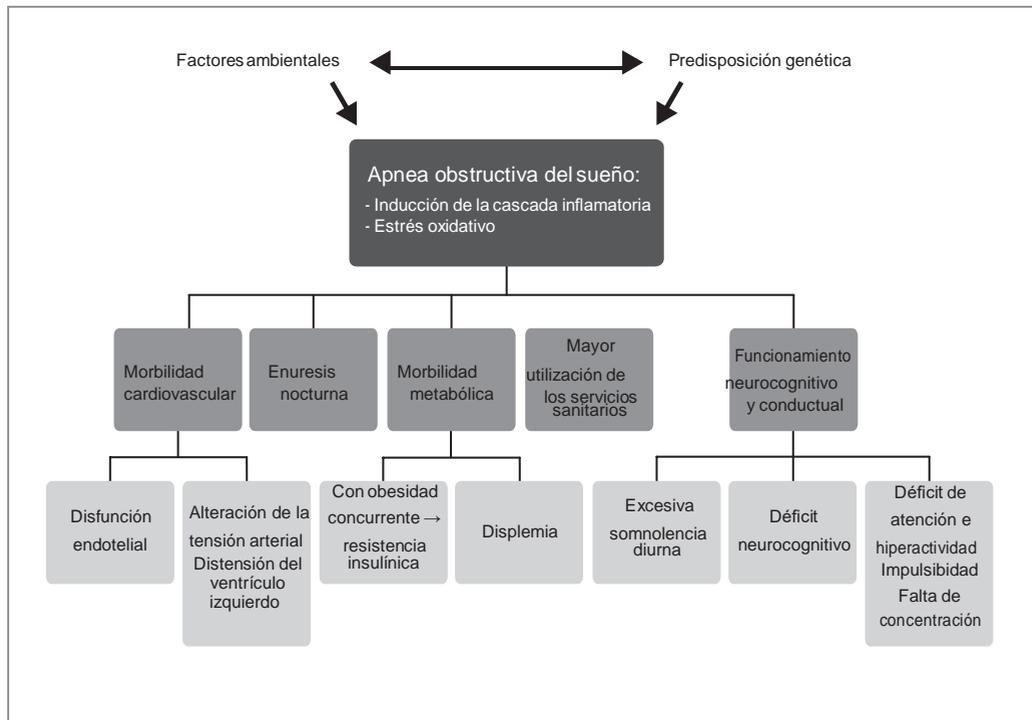
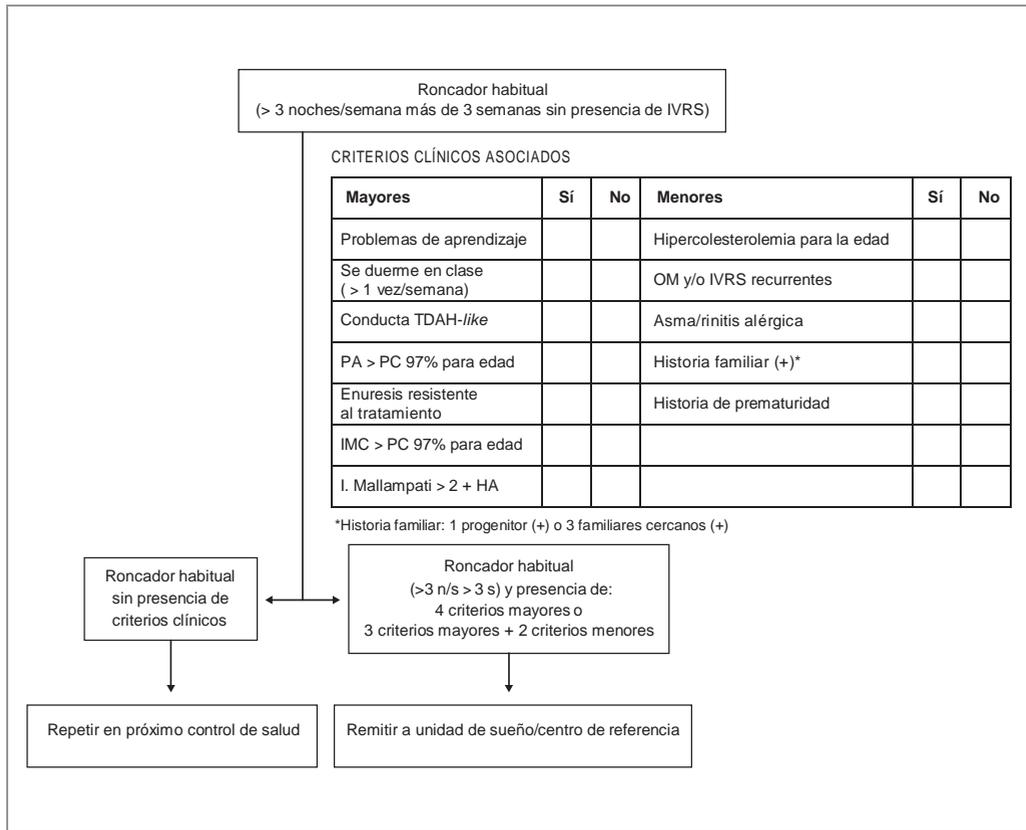
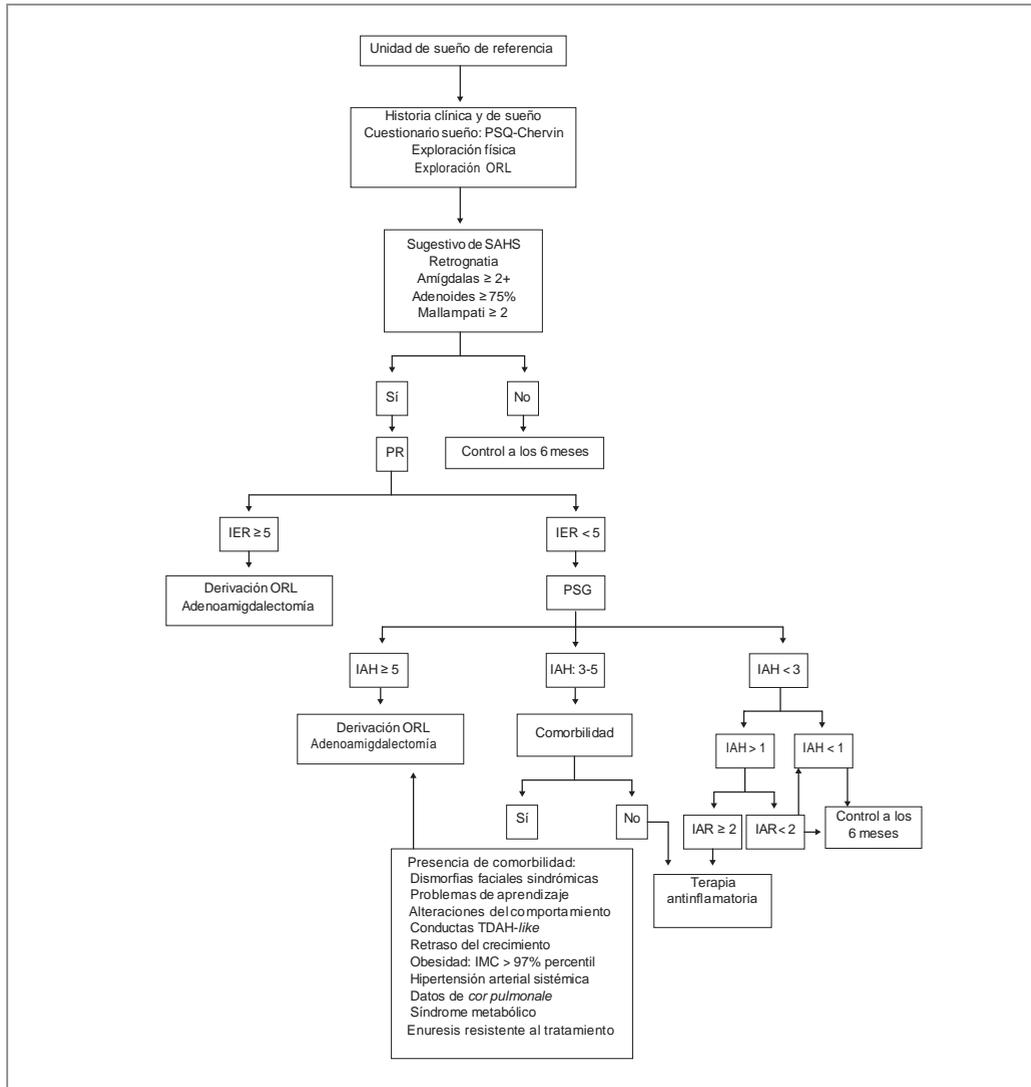


Figura 3. Esquema diagnóstico en asistencia primaria



HA: hipertrofia adenoamigdalares; IVRS: infección de vías respiratorias superiores; OM: otitis media; PA: presión arterial; PC: percentil; TDAH: síndrome de déficit de atención con hiperactividad

Figura 4. Esquema diagnóstico en una unidad de sueño



(Continúa en la página siguiente)

La PSG es la técnica diagnóstica de elección, siendo útil la PR siempre que se utilice en unidades de sueño y con polígrafos validados en esta población, reservándose la PSG para niños con comorbilidad derivados de forma urgente para estudio de sueño y en casos de dudas diagnósticas (alta sospecha clínica y PR no diagnóstica) o sospecha de otras patologías de sueño diferentes del SAHS (narcolepsia, parasomnias, etc.). En la nomenclatura utilizada, IAR es equivalente al término RDI, y sería el índice de alteraciones respiratorias por hora de sueño que engloba el número de apneas, hipopneas y RERAs por hora de estudio. El término IER sería el equivalente a RDI en poligrafía respiratoria. IAH: índice de apneas-hipopneas; IER: índice de eventos respiratorios por hora de estudio; IMC: índice de masa corporal; ORL: otorrinolaringológica; PSG: polisomnografía; PR: poligrafía respiratoria nocturna; SAHS: síndrome de apneas-hipopneas del sueño; TDAH: síndrome de déficit de atención con hiperactividad.

Bibliografía

1. Kheirandish-Gozal L, Gozal D (editors). *Sleep Disordered Breathing in Children. A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment*. Nueva York: Springer Science; 2012.
2. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009; 32: 731-736.
3. Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Lau J, Ng SK, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax* 2010; 65: 991-997.
4. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: e714-e755.
5. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr* 2003; 142: 383-389.
6. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 425-440.
7. Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev* 2015; 27: 74-88.
8. Gadot N, Oksenberg A. Sleep and sleep disorders in rare hereditary diseases: a reminder for the pediatrician, pediatric and adult neurologist, general practitioner, and sleep specialist. *Front Neurol* 2014; 5: art. 133.
9. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 698-703.
10. Nandalike K, Shifteh K, Sin S, Trauss T, Stakofsky A, Gonik N, et al. Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations. *Sleep* 2013; 36: 841-847.

11. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest* 2009; 136: 137-144.
12. Arens R, Sin S, Nandalike K, Rieder J, Khan UI, Freeman K, et al. Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 782-787.
13. Parikh SR, Sadoughi B, Sin S, Willen S, Nandalike K, Arens R. Deep cervical lymph node hypertrophy: A new paradigm in the understanding of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2013; 123: 2043-2049.
14. Arens R, Sin S, Willen S, Bent J, Parikh SR, Freeman K, et al. Rhino-sinus involvement in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2010; 45: 993-998.
15. Gozal D. Pediatric SAHS: a case for “United We Stand” in the way of a breath. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1151-1152.
16. Kim J, Bhattacharjee R, Dayyat E, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, et al. Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2009; 66: 423-428.
17. Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Goldman JL, Kim J, Gozal D. A mixed cell culture model for assessment of proliferation in tonsillar tissues from children with obstructive sleep apnea or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope* 2009; 119: 1005-1010.
18. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2006; 130: 143-148.
19. Li AM, Hung E, Tsang T, Yin J, So HK, Wong E, et al. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62: 75-79.
20. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child* 2002; 87: 156-159.

21. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, Loughlin GM, Smith PL, Schwartz AR. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1994; 77: 918-924.
22. Schwartz AR, Smith PL. CrossTalk proposal: the human upper airway does behave like a Starling resistor during sleep. *J Physiol* 2013; 591: 2229-2232.
23. Gozal D, Burnside MM. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 163-167.
24. Carrera HL, McDonough JM, Gallagher PR, Swaroop P, Samuel J, DiSeo N, et al. Upper airway collapsibility during wakefulness in children with sleep disordered breathing, as determined by the negative expiratory pressure technique. *Sleep* 2011; 34: 717-724.
25. Thong JF, Pang KP. Clinical parameters in obstructive sleep apnea: are there any correlations? *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 894-900.
26. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Childhood obesity and sleep: relatives, partners, or both?—a critical perspective on the evidence. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1264: 135-141.
27. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5 Pt 1): 1527-1532.
28. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promchiarak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 676-683.
29. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, Torriani M, Katz ES. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 268-273.
30. Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Ivanenko A, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr* 2006; 149: 803-808.

31. Mitchell RB, Boss EF. Pediatric obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children: impact of adenotonsillectomy on quality-of-life and behaviour. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 650-661.
32. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *Engl J Med* 2013; 368: 2366-2376.
33. Spruyt K, Sans Capdevila O, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2010; 156: 724-730.
34. Bhattacharjee R, Kim J, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome in children: a tale of inflammatory cascades. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 313-323.
35. Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children. *Sleep Med* 2009; 10 Suppl 1: 12-16.
36. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11: 77-84.
37. Gozal D, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Khalyfa A, Tauman R. Sleep measures and morning plasma TNF-alpha levels in children with sleep-disordered breathing. *Sleep* 2010; 33: 319-325.
38. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 277-282.
39. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008; 9: 254-259.
40. Khalyfa A, Capdevila OS, Buazza MO, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Genome-wide gene expression profiling in children with non-obese obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10: 75-86.

41. Kim J, Bhattacharjee R, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Wang Y, et al. DNA methylation in inflammatory genes among children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 330-338.
42. Tan HL, Gozal D, Wang Y, Bandla HP, Bhattacharjee R, Kulkarni R, et al. Alterations in circulating T-cell lymphocyte populations in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2013; 36: 913-922.
43. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Genotype-phenotype interactions in pediatric obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189: 338-43.
44. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23-30.
45. Serratto M, Harris VJ, Carr I. Upper airways obstruction. Presentation with systemic hypertension. *Arch Dis Child* 1981; 56: 153-155.
46. Ross RD, Daniels SR, Loggie JM, Meyer RA, Ballard ET. Sleep apnea-associated hypertension and reversible left ventricular hypertrophy. *J Pediatr* 1987; 111: 253-255.
47. Adegunsoye A, Ramachandran S. Etiopathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension in sleep-related breathing disorders. *Pulm Med* 2012; 2012: 273591.
48. Nisbet RE, Graves AS, Kleinhenz DJ, Rupnow HL, Reed AL, Fan TH, et al. The role of NADPH oxidase in chronic intermittent hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40: 601-609.
49. Abman SH, Ivy DD. Recent progress in understanding pediatric pulmonary hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 298-304.
50. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 Pt 1): 1098-1103.
51. Kohyama J, Ohinata JS, Hasegawa T. Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* 2003; 88: 139-142.
52. Horne RS, Yang JS, Walter LM, Richardson HL, O'Driscoll DM, Foster AM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2011; 128: e85-e92.

- 53 Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 950-956.
- 54 Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997; 2: 347-352.
- 55 Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension* 2008; 51: 84-91.
- 56 Nisbet LC, Yiallourou SR, Walter LM, Horne RS. Blood pressure regulation, autonomic control and sleep disordered breathing in children. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 179-189.
- 57 Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr* 2009; 155: 362-368.
- 58 Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest* 2003; 123: 1561-1566.
- 59 Goldbart AD, Levitas A, Greenberg-Dotan S, Ben Shimol S, Broides A, Puterman M, et al. B-type natriuretic peptide and cardiovascular function in young children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2010; 138: 528-535.
- 60 Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation* 2007; 116: 2307-2314.
- 61 Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, Clair HB, Gozal D. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 92-97.
- 62 Kheirandish-Gozal L, Etzioni T, Bhattacharjee R, Tan HL, Samiei A, Molero Ramirez H, et al. Obstructive sleep apnea in children is associated with severity-dependent deterioration in overnight endothelial function. *Sleep Med* 2013; 14: 526-531.

- 63 Dubern B, Aggoun Y, Boulé M, Fauroux B, Bonnet D, Tounian P. Arterial alterations in severely obese children with obstructive sleep apnoea. *Int J Pediatr Obes* 2010; 5: 230-236.
- 64 Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141: 682-691.
- 65 Gozal D, Kheirandish-Gozal L. The obesity epidemic and disordered sleep during childhood and adolescence. *Adolesc Med State Art Rev* 2010; 21: 480-490, viii.
- 66 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- 67 Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
- 68 Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
- 69 Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Tauman R, Gozal D. Plasma C-reactive protein in nonobese children with obstructive sleep apnea before and after adenotonsillectomy. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 301-304.
- 70 Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J. C-reactive protein and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 2410-2422.
- 71 Ingram DG, Matthews CK. Effect of adenotonsillectomy on c-reactive protein levels in children with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 172-176.

- 72 Kaditis AG, Gozal D, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gourgoulianis K, et al. Variants in C-reactive protein and IL-6 genes and susceptibility to obstructive sleep apnea in children: a candidate-gene association study in European American and Southeast European populations. *Sleep Med* 2014; 15: 228-235.
- 73 O'Brien LM, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing. *Chest* 2006; 129: 947-953.
- 74 Kim J, Bhattacharjee R, Snow AB, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Myeloid-related protein 8/14 levels in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2010; 35: 843-850.
- 75 Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Gozal D. Circulating microparticles in children with sleep disordered breathing. *Chest* 2011; 140: 408-417.
- 76 Bhushan B, Khalyfa A, Spruyt K, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Bhattacharjee R, et al. Fatty-acid binding protein 4 gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2011; 12: 666-671.
- 77 Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682.
- 78 Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology* 2012; 17: 223-236.
- 79 Assoumou HG, Gaspoz JM, Sforza E, Pichot V, Celle S, Maudoux D, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in an elderly healthy population: the SYNAPSE cohort. *Sleep Breath* 2012; 16: 895-902.
- 80 Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, Uluer H, Yilmaz C. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med* 2011; 6: 120-125.
- 81 Pillai A, Warren G, Gunathilake W, Idris I. Effects of sleep apnea severity on glycemic control in patients with type 2 diabetes prior to continuous positive airway pressure treatment. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 945-949.

- 82 Bhushan B, Misra A, Guleria R. Obstructive sleep apnea is independently associated with the metabolic syndrome in obese Asian Indians in northern India. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8: 431-435.
- 83 Ahmed QA. Metabolic complications of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med Sci* 2008; 335: 60-64.
- 84 Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 401-408.
- 85 Koren D, Levitt Katz LE, Brar PC, Gallagher PR, Berkowitz RI, Brooks LJ. Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents. *Diabetes Care* 2011; 34: 2442-2447.
- 86 Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, Oliveira F, Ortega R, Keens TG, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res* 2012; 72: 293-298.
- 87 Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipids in snoring children. *Pediatrics* 2005; 116: e66-e73.
- 88 Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, et al. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in non obese children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 515-523.
- 89 Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1142-1149.
- 90 Khalyfa A, Gharib SA, Kim J, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Hegazi M, et al. Peripheral blood leukocyte gene expression patterns and metabolic parameters in habitually snoring and non-snoring children with normal polysomnographic findings. *Sleep* 2011; 34: 153-160.

91. Zong J, Liu Y, Huang Y, Chen J, Gao L, Zhang C, et al. Serum lipids alterations in adenoid hypertrophy or adenotonsillar hypertrophy children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 717-720.
92. Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, Gozal D. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea. *Chest* 2008; 133: 92-99.
93. Verhulst SL, Jacobs S, Aerts L, Haentjens D, Rooman RP, Gaal LV, et al. Sleep-disordered breathing: a new risk factor of suspected fatty liver disease in overweight children and adolescents? *Sleep Breath* 2009; 13: 207-210.
94. Verhulst SL, Rooman R, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. Is sleep-disordered breathing an additional risk factor for the metabolic syndrome in obese children and adolescents? *Int J Obes* 2009; 33: 8-13.
95. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102 (3 Pt 1): 616-620.
96. Chervin RD, Ruzicka DL, Hoban TF, Fetterolf JL, Garetz SL, Guire KE, et al. Esophageal pressures, polysomnography, and neurobehavioral outcomes of adenotonsillectomy in children. *Chest* 2012; 142: 101-110.
97. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, et al. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following Tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 2012; 18: 212-222.
98. Landau YE, Bar-Yishay O, Greenberg-Dotan S, Goldbart AD, Tarasiuk A, Tal A. Impaired behavioral and neurocognitive function in preschool children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 180-188.
99. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2011; 12: 489-496.

- 100 Garetz SL. Behavior, cognition, and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep-disordered breathing: summary of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138 (Suppl 1): 19-26.
- 101 Wei JL, Bond J, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA. Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 642-646.
- 102 Wei JL, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA. Improved behaviour and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 133: 974-979.
- 103 Abman S, Jobe A, Chernick V, Blaisdell C, Castro M, Ramirez MI, et al. NHLBI working group report. Strategic plan for pediatric respiratory diseases research: an NHLBI working group report. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 2-13.
- 104 Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Neurocognitive and behavioral morbidity in children with sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 505-509.
- 105 Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, et al. Sleep-disordered breathing, behaviour, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2006; 117: e769-e778.
- 106 Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Gozal D. Cognition, sleep and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005; 25: 336-342.
- 107 Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, Leiberman A, Friger M, Tarasiuk A, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003; 26: 999-1005.
- 108 Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Enright PL, et al. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (TuCASA) prospective cohort study. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 1016-1026.

- 109 Kheirandish-Gozal L, De Jong MR, Spruyt K, Chamuleau SA, Gozal D. Obstructive sleep apnoea is associated with impaired pictorial memory task acquisition and retention in children. *Eur Respir J* 2010; 36: 164-169.
- 110 O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004; 114: 44-49.
- 111 Barnes ME, Gozal D, Molfese DL. Attention in children with obstructive sleep apnoea: an event-related potentials study. *Sleep Med* 2012; 13: 368-377.
- 112 Barnes ME, Huss EA, Garrod KN, Van Raay E, Dayyat E, Gozal D, et al. Impairments in attention in occasionally snoring children: an event-related potential study. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 629-649.
- 113 Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, Levine-Donnerstein D, Quan SF. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing. *Sleep* 2013; 36: 517B-525B.
- 114 Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 188-193.
- 115 Gozal D, Khalyfa A, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, Kim J. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms? *Antioxid Redox Signal* 2012; 16: 171-177.
- 116 Gozal D, Sans Capdevila O, McLaughlin Crabtree V, Serpero LD, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10: 167-173.
- 117 Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Crabtree VM. APOE epsilon 4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. *Neurology* 2007; 69: 243-249.

- 118 Khadra MA, McConnell K, VanDyke R, et al. Determinants of regional cerebral oxygenation in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 870-875.
- 119 Hogan AM, Hill CM, Harrison D, Kirkham FJ. Cerebral blood flow velocity and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2008; 122: 75-82.
- 120 Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Spruyt K. Neurocognitive and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2010; 126: e1161-e1167.
- 121 Gozal D, Pope DW. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001; 107: 1394-1399.
- 122 Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004; 114: 768-775.
- 123 Khalyfa A, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. TNF- α gene polymorphisms and excessive daytime sleepiness in pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2011; 158: 77-82.
- 124 Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Freidman B, Goldbart AD, Tal A, et al. Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 55-61.
- 125 Reuveni H, Simon T, Tal A, Elhayany A, Tarasiuk A. Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 110 (1 Pt 1): 68-72.
- 126 Tarasiuk A, Simon T, Tal A, Reuveni H. Adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea syndrome reduces health care utilization. *Pediatrics* 2004; 113: 351-356.
- 127 Tsou YA, Lin CC, Lai CH, Wang CY, Lin CD, Chen PC, et al. Does Adenotonsillectomy really reduced clinic visits for pediatric upper respiratory tract infections? A national database study in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 677-681.

- 128 Weider DJ, Hauri PJ. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 9: 173-182.
- 129 Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, Mitchell R. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope*. 2012; 122: 1873-1877.
- 130 Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I, Zintzaras E, Gourgoulisanis K, Kadi-tis AG. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006; 68: 406-409.
- 131 Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, Gavlak JC, Ferguson TF, Strunk RC, et al. Enu-resis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia. *J Urol* 2012; 188 (Suppl 4): 1572-1576.
- 132 Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disor-dered breathing: a community-based study. *Pediatrics* 2008; 121: e1208-e1214.
- 133 Llombart M, Chiner E, Gómez-Merino E, Andreu A, Pastor E, Senent C, et al. Sleep apnea-hypopnea syndrome in a pediatric population: differences between children with tonsillar hypertrophy and those with concomitant disease. *Arch Bronconeu-mol* 2007; 43: 655-661.
- 134 Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): va-lidity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med* 2000; 1: 21-32.
- 135 Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, Ruzicka DL, Giordani BJ, Hodges EK, et al. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. *Arch Oto-laryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 216-222.
- 136 Rosen CL, Wang R, Taylor HG, Marcus CL, Katz ES, Paruthi S, et al. Utility of symptoms to predict treatment outcomes in obstructive sleep apnea syndrome. *Pe-diatrics* 2015 Mar; 135: e662-71.

137. Pane S, Solans M, Gaité L, Serra-Sutton V, Estrada MD, Rajmil L. Instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud en la edad pediátrica. Revisión sistemática de la literatura: actualización. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2006: 1-70. Disponible en:<http://www.pediatrasandalucia.org/Docs/CalidadVidaPediatico.pdf> . Consultado el 7-12-2012.
138. Franco RA, Rosenfeld RM, Rao M. First place-resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123 (1 Pt 1): 9-16.
139. De Serres LM, Derkay C, Astley S, Deyo RA, Rosenfeld RM, Gates GA. Measuring quality of life in children with obstructive sleep disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 1423-1429.
140. Landete P, Chiner E, Martínez-García MA, Sancho-Chust JN, Pérez-Ferrer P, Bravo R, et al. Consistencia interna y validez de la versión española del cuestionario de calidad de vida específico OSA18 para el síndrome de apnea del sueño infantil. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 Supl C: 287-288.
141. Landete P, Chiner E, Martínez-García MA, Sancho-Chust JN, Pérez-Ferrer P, Bravo R, et al. Consistencia interna y validez de la versión española del cuestionario de calidad de vida específico osd6 para el síndrome de apnea del sueño infantil. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 Supl C: 287-288.
142. Ishman SL, Yang CJ, Cohen AP, Benke JR, Meinzen-Derr JK, Anderson RM, et al. Is the OSA-18 predictive of obstructive sleep apnea: comparison to polysomnography. *Laryngoscope* 2015; 125: 1491-1495.
143. Mitchell RB, Garetz S, Moore RH, Rosen CL, Marcus CL, Katz ES, et al. The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: the Childhood Adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 141: 130-136.
144. Rechtschaffen A, Kales A (editors). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968.

- 145 Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. The American Academy of Sleep Medicine: Darien; 2012, 2a ed.
- 146 Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric SAHS: a propSAHS1 of two pediatric sleep centers. *Sleep Med* 2012; 13: 217-227.
- 147 Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med* 2010; 11: 708-713.
- 148 Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG. Home sleep testing for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea: the times they are a changing...! *Curr Opin Pulm Med* 2015; 21: 563-568.
- 149 Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric Home Sleep Apnea Testing: Slowly Getting There! *Chest* 2015; 148: 1382-1395.
- 150 Álvarez D, Gutiérrez-Tobal GC, Alonso ML, Teran J, Del Campo F, Hornero R. Statistical and nonlinear analysis of oximetry from respiratory polygraphy to assist in the diagnosis of Sleep Apnea in children. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014; 2014: 1860-1863.
- 151 Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev* 2015; 27: 96-10.
- 152 Certal V, Camacho M, Winck JC, Capasso R, Azevedo I, Costa-Pereira A. Unattended sleep studies in pediatric OSA: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015; 125: 255-262.
- 153 Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivill E, Fernández-Julián E, Gozal D, et al. Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children (full version). Sociedad Española de Sueño. El Área de Sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2011 May; 47 Suppl 5:0, 2-18.

- 154 Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüia AI, Kheirandish-Gozal L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015; 147: 1020-1028.
- 155 Villa MP, Sujanska A, Vitelli O, Evangelisti M, Rabasco J, Pietropaoli N, et al. Use of the sleep clinical record in the follow-up of children with obstructive sleep apnea (OSA) after treatment. *Sleep Breath* 2016; 20: 321-329.
- 156 Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012; 130: 576-584.
- 157 Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 169-175.
- 158 Sancho-Chust JN, Chiner E, Landete P, Bravo-Fernández R, Senent C, Ferrufino E, et al. Cambios clínicos y en la prueba de sueño en pacientes con SAHS tratados con adenoamigdalectomía. *Arch Bronconeumol* 2013; Supl. C: 271.
- 159 Cantarella G, Viglione S, Forti S, Minetti A, Pignataro L. Comparing postoperative quality of life in children after microdebrider intracapsular tonsillectomy and tonsillectomy. *Auris Nasus Larynx* 2012; 39: 407-410.
- 160 Ericsson E, Lundeberg I, Hultcrantz E. Child behaviour and quality of life before and after tonsillectomy versus tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009; 73: 1254–1262.
- 161 Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 10: CD011165.
- 162 Marcus CL, Ward SL, Mallory GB, Rosen CL, Beckerman RC, Weese-Mayer DE, et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 1995; 127: 88-94.

- 163 Marcus CL, Rosen G, Ward SL, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2006; 117: e442-e451.
- 164 Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 343-356.
- 165 DiFeo N, Meltzer LJ, Beck SE, Karamessinis LR, Cornaglia MA, Traylor J, et al. Predictors of positive airway pressure therapy adherence in children: a prospective study. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 279-286.
- 166 Sancho-Chust JN, Chiner E, Bravo-Fernández R, Landete P, Senent C, Pérez-Ferrer P. Perfil clínico y patrones de uso de CPAP/BIPAP en el SAHS infantil. *Arch Bronconeumol* 2013; Supl. C: 286.
- 167 McGinley B, Halbower A, Schwartz AR, Smith PL, Patil SP, Schneider H. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics* 2009; 124: 179-188.
- 168 Kheirandish-Gozal L, Kim J, Goldbart AD, Gozal D. Novel pharmacological approaches for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 71-85.
- 169 Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest* 2004; 126: 13-18.
- 170 Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Snow A, Bhattacharjee R, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest* 2009; 135: 1142-1149.
- 171 Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 364-370.

- 172 Goldbart AD, Greenberg-Dotan S, Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130: e575-e580.
- 173 Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Dayyat E, Kim J, Goldman JL, Snow A, et al. Corticosteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009; 33: 1077-1084.
- 174 Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2008; 122: e149-e155.
- 175 Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, Oudjhane K, Earle LG, Ladan S, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001; 138: 838-844.
- 176 Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics* 2006; 117: e61-e66.
- 177 Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004; 27: 761-766.
- 178 Villa MP, Malagola C, Pagani J, Montesano M, Rizzoli A, Guilleminault C, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Med* 2007; 8: 128-134.
- 179 Villa MP, Miano S, Rizzoli A. Mandibular advancement devices are an alternative and valid treatment for pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2012; 16: 971-976.
- 180 Hartzell LD, Guillory RM, Munson PD, Dunham AK, Bower CM, Richter GT. Tongue base suspension in children with cerebral palsy and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 534-537.
- 181 Guilleminault C, Huang YS, Monteyrol PJ, Sato R, Quo S, Lin CH. Critical role of myofascial reeducation in pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2013; 14: 518-525.

- 182 Huang YS, Guillemineault C. Pediatric obstructive sleep apnea and the critical role of oral-facial growth: evidences. *Front Neurol* 2012; 3: 184.
- 183 Ruoff CM, Guillemineault C. Orthodontics and sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2012; 16: 271-273.
- 184 Guillemineault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adeno-tonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath* 2011; 15: 173-177.
- 185 Pirelli P, Saponara M, Guillemineault C. Rapid maxillary expansion (RME) for pediatric obstructive sleep apnea: a 12-year follow-up. *Sleep Med* 2015; 16: 933-935.
- 186 Lin AC, Koltai PJ. Sleep endoscopy in the evaluation of paediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr* 2012; 2012: 576719.
- 187 Truong MT, Woo VG, Koltai PJ. Sleep endoscopy as a diagnostic tool in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 722-727.
- 188 Maturo SC, Hartnick CJ. Pediatric lingual tonsillectomy. *Adv Otorhinolaryngol* 2012; 73: 109-111.
- 189 Sedaghat AR, Flax-Goldenberg RB, Gayler BW, Capone GT, Ishman SL. A case-control comparison of lingual tonsillar size in children with and without Down syndrome. *Laryngoscope* 2012; 122: 1165-1169.
- 190 Abdel-Aziz M, Ibrahim N, Ahmed A, El-Hamamsy M, Abdel-Khalik MI, El-Hoshy H. Lingual tonsils hypertrophy; a cause of obstructive sleep apnea in children after adenotonsillectomy: operative problems and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 1127-1131.
- 191 Fricke BL, Donnelly LF, Shott SR, Kaira M, Poe SA, Chini BA, et al. Comparison of lingual tonsil size as depicted on MR imaging between children with obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy and normal controls. *Pediatr Radiol* 2006; 36: 518-523.
- 192 Guimaraes CV, Kalra M, Donnelly LF, Shott SR, Fitz K, Singla S, et al. The frequency of lingual tonsil enlargement in obese children. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 973-975.

- 193 Schaaf WE, Wootten CT, Donnelly LF, Ying J, Shott SR. Findings on MR sleep studies as biomarkers to predict outcome of genioglossus advancement in the treatment of obstructive sleep apnea in children and young adults. *AJR* 2010; 194: 1204-1209.
- 194 Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR* 2004; 183: 175-181.
- 195 Gozal D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 561-567.
- 196 Kheirandish-Gozal L, Gozal D. The multiple challenges of obstructive sleep apnea in children: diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 650-653.
- 197 Kheirandish-Gozal L, McManus CJ, Kellermann GH, Samiei A, Gozal D. Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity. *Chest* 2013; 143: 1576-1583.

Síndrome de apnea del sueño y género. ¿Son distintos los hombres y las mujeres?

Autores

Eva María Rosillo Hernández
Luis Hernández Blasco
Verónica Vilella Tomás

Ivis Suárez Lorenzo
Pilar García Brotons
Daniela González Marcano

Resumen

El SAHS es una enfermedad que establece diferencias entre los sexos en cuanto a prevalencia, síntomas, fisiopatología y hallazgos polisomnográficos.

En cuanto a la prevalencia, el SAHS es de dos a cinco veces más prevalente en hombres que en mujeres.

La asociación entre SAHS y riesgo cardiovascular es controvertida, pero estudios recientes han mostrado un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en mujeres que padecían SAHS.

Las mujeres aquejadas de SAHS pueden presentar síntomas diferentes de los considerados como clásicos, lo que puede ser una de las causas del infradiagnóstico del SAHS en las mujeres.

Las hormonas desempeñan un papel principal en la patogénesis del SAHS en las mujeres, y hay muchas pruebas de que la menopausia aumenta el riesgo de desarrollar SAHS. De hecho, el SAHS se da poco en mujeres premenopáusicas.

Las diferencias anatómicas en las mujeres con respecto a los hombres, como la menor tendencia al colapso de la VAS, tienen su traducción en los hallazgos polisomnográficos. Las mujeres que padecen SAHS suelen presentar más hipopneas que apneas, y la duración de los eventos suele ser más corta.

El embarazo es una condición transitoria que puede aumentar el riesgo de contraer SAHS o empeorar el ya existente. El SAHS durante el embarazo se ha relacionado con un aumento del riesgo de sufrir complicaciones maternas y fetales.

Las mujeres que padecen SAHS tienden a presentar más patologías coexistentes que los hombres, como depresión e hipotiroidismo.

En cuanto al tratamiento del SAHS en mujeres, existen tratamientos que no incluyen el uso de la CPAP, por ejemplo, la pérdida de peso, los dispositivos de avance mandibular y la cirugía de la vía aérea superior. Sin embargo, al igual que en los hombres, el *gold estándar* del tratamiento es la CPAP, que demuestra una menor tasa de complicaciones cardiovasculares en las pacientes que mantienen una buena adherencia a ella. En mujeres embarazadas que padecen SAHS suele ser necesario aumentar la presión de la CPAP.

El SAHS es un problema de salud importante en las mujeres, pero siguen siendo necesarios más estudios que nos ayuden a entender mejor las diferencias existentes con respecto a los hombres.

El síndrome de apneas/hipopneas durante el sueño (SAHS) se ha considerado, sobre todo, un trastorno de hombres. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que el SAHS en mujeres no es tan infrecuente como se pensaba en un principio, y la atención sobre este asunto ha ido aumentando desde que Young, *et al.* publicaron en 1993 el primer estudio que incluía a mujeres¹.

El SAHS es una enfermedad que presenta diferencias entre los sexos en cuanto a prevalencia, síntomas, fisiopatología y hallazgos polisomnográficos. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios cuyo tema es el SAHS se han realizado en hombres. El National Sleep Disorders Research Plan² reconoció la ausencia de mujeres en la mayoría de los estudios y estableció

como una prioridad el investigar las diferencias existentes entre hombres y mujeres que padecen trastornos respiratorios del sueño.

La asociación entre SAHS y riesgo cardiovascular es controvertida, pero estudios recientes observacionales han mostrado un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en mujeres que padecen SAHS. Asimismo, se ha visto que el tratamiento con CPAP y otros dispositivos orales como el DAM puede disminuir este riesgo, ya que reduce las apneas durante el sueño, la somnolencia diurna y los niveles de tensión arterial³.

1. Prevalencia del SAHS

El SAHS es de dos a cinco veces más prevalente en hombres que en mujeres. Redline, *et al.*⁴, en un estudio inicial que incluía una población clínica de pacientes aquejados de SAHS, a los que se les había diagnosticado mediante PSG en su laboratorio, publicaron una prevalencia del 38% en hombres y el 15% en mujeres, con una razón de 8:1 (31 hombres, 5 mujeres). En 1993, Young, *et al.*¹ publicaron una prevalencia de 9% en hombres y 4% en mujeres en población americana de mediana edad. Actualmente, se estima una prevalencia en la población general del 6% de SAHS moderado-grave en mujeres. Sin embargo, tras la menopausia, la prevalencia se acerca a la de los hombres⁵. Durán, *et al.* al estudiar a 428 sujetos de la población general que contaban entre setenta y uno y cien años, vieron que el 81% de los hombres y el 79% de las mujeres tenía un IAH >5 y existía una fuerte asociación entre el índice apnea-hipopnea (IAH) y la edad, ajustando por sexo e índice de masa corporal (IMC), lo cual sugería que otros factores, además de la obesidad, pueden representar un papel en la prevalencia del SAHS.

Estos datos evidencian que el SAHS es muy prevalente entre la población anciana y la relación hombre-mujer es de uno a uno entre los ancianos. La mayoría de las hipótesis que explican este hecho se basan en las diferencias hormonales y el efecto protector que ejerce la progesterona sobre la circulación en las mujeres. En tal caso, sería de esperar que el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) fuera beneficioso. Además de aumentar en las mujeres posmenopáusicas, también se ha visto que el SAHS es más frecuente en mujeres que presentan obesidad mórbida⁶ o hipercapnia⁴.

2. Características clínicas

Los síntomas típicos del SAHS, como el ronquido y las pausas de apnea, son similares en ambos sexos. Las mujeres, al contrario que los hombres, suelen presentar más frecuentemente síntomas “atípicos”, como depresión, ansiedad, insomnio⁷, cefalea matutina y cansancio. Estos síntomas no específicos en mujeres, aun cuando ellas consultan presentando también los síntomas clásicos del SAHS, pueden llevar al clínico a plantearse otros diagnósticos. Esto puede ser una de las causas del infradiagnóstico del SAHS en las mujeres⁴. Se ha estimado que más del 90% de las mujeres que padecen SAHS todavía no han sido diagnosticadas. Además, cuando se realiza la entrevista clínica, los hombres suelen comunicar más pobremente la calidad del sueño de sus parejas que las mujeres acompañantes. Ambrogetti, *et al.*⁸, en un estudio sobre los síntomas relacionados con el SAHS, observaron que, de las 22 mujeres diagnosticadas, el 40% (nueve mujeres) no presentaba apneas, despertares asfícticos ni mal descanso nocturno. El cansancio diurno y la cefalea matutina fueron más frecuentes en mujeres que en hombres.

La hipersomnolencia diurna (HD) tiene un bajo valor predictivo en mujeres. En la cohorte de Wisconsin, la HD se objetivó en el 20% de las mujeres que no padecían SAHS y fue dos veces más común que en los hombres. Además, la escala de somnolencia de Epworth no se ha validado en mujeres. En el estudio de Karl³, que incluía a 400 mujeres no embarazadas y de edades comprendidas entre los veinte y los setenta años, a las cuales se realizó una polisomnografía (PSG), el 50% tenía SAHS. Este fue más prevalente con la edad, la obesidad (84%) y la hipertensión arterial (HTA) (80%), pero no con la HD. En el análisis multivariante, la frecuencia de la HTA aumentó con la gravedad del SAHS. El SAHS grave (IAH >30) se objetivó en el 14% de las mujeres de edades comprendidas entre los cincuenta y cinco y los setenta años y hasta en el 31% de las mujeres obesas (IMC ≥ 30 kg/m²).

Krakow, *et al.* observaron que más del 50% de los pacientes aquejados de SAHS tenían síntomas de insomnio clínicamente significativos⁹. La prevalencia del insomnio en pacientes que tienen SAHS es mayor en los ancianos que en los pacientes de mediana edad, y también se ha visto que es mayor en las mujeres que en los hombres⁹⁻¹¹. En un estudio de pacientes seleccionados de edades comprendidas entre los veinte y los cuarenta y cinco años, las mujeres presentaron insomnio y ansiedad con mucha más frecuencia que los hombres¹²(tabla 1).

3. Fisiopatología y características polisomnográficas

La VAS de las mujeres es menos colapsable que la de los hombres, lo que contribuye a la menor prevalencia de SAHS en ellas. Las mujeres que padecen SAHS acostumbra a ser más obesas que los hombres, aunque parece que es más importante la distribución de la grasa corporal que el IMC en sí. Las mujeres suelen presentar obesidad periférica, al contrario que los hombres, que suelen presentar obesidad central, más relacionada con el desarrollo del SAHS¹¹. En un estudio de 151 pacientes publicado por Lim, *et al.*¹³, se objetivó que, en mujeres que tenían SAHS, solamente el índice cintura-cadera se correlacionó con el IAH y que el perímetro del cuello (PC) era un factor de riesgo independiente para la aparición de SAHS en hombres, pero no en mujeres.

Las hormonas desempeñan un papel principal en la patogénesis del SAHS en mujeres. Hay muchas pruebas de que la menopausia aumenta entre 3,5 y 4 veces el riesgo de contraer SAHS. De hecho, el SAHS es poco frecuente en mujeres premenopáusicas, pero tras la menopausia la prevalencia del SAHS en mujeres se iguala a la de los hombres.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar cómo las hormonas afectan a las mujeres y las hacen más propensas a padecer SAHS¹⁴. Las hormonas sexuales influyen en la distribución de la grasa corporal, la dilatación de la musculatura de la VAS y los mecanismos de control de la respiración central.

La menor tendencia al colapso de la VAS en las mujeres tiene su traducción en los hallazgos polisomnográficos. Las mujeres que padecen SAHS suelen presentar más hipopneas que apneas, y la duración de los eventos suele ser más corta¹¹. Múltiples estudios han objetivado la presencia de un SAHS más leve en mujeres en comparación con hombres de la misma edad, y también se ha observado que los eventos tienden a agruparse durante el sueño REM. Sin embargo, los hombres padecen SAHS más graves y son más dependientes de la posición corporal y menos de la fase del sueño. O'Connor, *et al.*¹⁵, en un estudio retrospectivo con 838 pacientes diagnosticados de SAHS mediante PSG, observaron: (a) que el SAHS es más grave en hombres que en mujeres (ratio de 2:1 para SAHS leve y de 7:1 para SAHS grave) cuando ocurre en sueño no REM, pero no cuando ocurre en sueño REM; entonces, la gravedad es similar; (b) que los eventos respiratorios en las mujeres suelen agruparse durante el sueño REM y (c) que el SAHS asociado a sueño REM es desproporcionadamente mucho más frecuente en mujeres que en hombres (28 frente a 12 eventos/horas respectivamente).

El SAHS en supino apareció casi de manera exclusiva en hombres. Además, las mujeres presentaban episodios de apnea más cortos que los hombres (17,3 frente a 21,2 segundos).

En un estudio realizado en la Unidad de Sueño del Hospital Universitario de Coimbra entre 2004 y 2013⁵ se objetivó que, de 403 mujeres a las que se realizó una PSG, el 55,3% tenía SAHS. El análisis mostró que las mujeres aquejadas de SAHS eran significativamente mayores, tenían más síntomas de nicturia y boca seca, más factores de riesgo cardiovascular y un riesgo más alto de sobrepeso u obesidad, diabetes, HTA y dislipemia. El IMC fue significativamente mayor en mujeres jóvenes que padecían SAHS que en hombres, coincidiendo con una menor FVC. El IAH fue significativamente mayor en las mujeres posmenopáusicas que no seguían una THS comparadas con las que sí la seguían, pero no hubo diferencias sintomáticas relevantes en ambos grupos. La edad y el IMC fueron factores predictores independientes de SAHS, mientras que la ansiedad o la depresión se correlacionaron de forma negativa con el riesgo de padecerlo.

4. Consecuencias del SAHS en mujeres

La mayoría de los estudios se han realizado de manera predominante o exclusivamente en hombres, con resultados que no son aplicables a las mujeres.

4.1. Consecuencias en el estatus funcional y la calidad de vida

El SAHS tiene un tremendo impacto en el estatus funcional y la calidad de vida, incluso en pacientes cuyo SAHS es leve. Múltiples estudios han demostrado que las mujeres cuyo SAHS es igual de grave que el de los hombres sufren una mayor repercusión en su calidad de vida^{16,17}. La depresión y la ansiedad son problemas muy comunes en esta franja de población, y, en algunas series, cerca del 35% de las mujeres que tienen SAHS padecen depresión o toman medicación psicotrópica¹⁸⁻²⁰, lo que puede justificar la peor calidad de vida que se ha señalado. La disfunción sexual también se ha documentado en mujeres aquejadas de SAHS.

Yaffe, *et al.*²¹ siguieron durante una media de 4,7 años a un total de 298 mujeres de edad avanzada, observando que las mujeres que presentaban SAHS moderado-grave eran más propensas a sufrir deterioro cognitivo o demencia comparadas con las que no tenían trastornos del sueño.

Esta repercusión en la calidad de vida, el estado de ánimo y el estado cognitivo se refleja en un aumento del uso de recursos sanitarios e incapacidad laboral. Un estudio de casos y controles en 218 pacientes que tenían SAHS y 218 controles demostró que las mujeres consumían más del doble de recursos sanitarios que los hombres²². La mayor utilización de recursos sanitarios no solamente se observa en mujeres que presentan SAHS. En general, las mujeres utilizan más los servicios sanitarios que los hombres. En otro estudio de casos y controles de 334 mujeres diagnosticadas de trastornos respiratorios del sueño, cerca del 41% referían historia de divorcio, ruptura de una relación sentimental y aislamiento social debido a su patología del sueño²³. El SAHS en mujeres se ha asociado también con un mayor riesgo de absentismo laboral debido a incapacidad laboral, en comparación con mujeres que no lo tienen²⁴.

4.2. Comorbilidades

Las mujeres que padecen SAHS tienden a presentar más patologías coexistentes que los hombres, como depresión e hipotiroidismo (20% de 58 mujeres que tenían SAHS en el estudio de Halvorson, *et al.*²⁵).

El SAHS es un factor de riesgo para tener HTA. La asociación entre el SAHS y la HTA en mujeres es tema de controversia. Un estudio encontró que las diferencias que aparecían entre la tensión arterial durante la mañana y la noche estaban linealmente relacionadas con la gravedad del SAHS en hombres, pero no en mujeres²⁶.

Sin embargo, en contraste con las pruebas del menor riesgo cardiovascular, las mujeres que tienen SAHS moderado presentan una función endotelial más deteriorada que los hombres que padecen SAHS, lo que sugiere que las mujeres son más vulnerables a los efectos que provoca el SAHS sobre el sistema cardiovascular. Faulx, *et al.*²⁷ analizaron a 82 hombres y 111 mujeres, observando que la vasodilatación mediada por flujo era significativamente más baja en mujeres con IAH ≥ 15 que en las que tenían IAH < 15 ($p < 0,005$). Asimismo, el pico del flujo sanguíneo decrece significativamente al aumentar el IAH. Estas relaciones fueron exclusivas de mujeres y no se encontraron en hombres que tenían SAHS.

Pedrosa, *et al*²⁸, en un trabajo reciente, analizaron a 277 mujeres posmenopáusicas consecutivas con un medidor de veinticuatro horas de tensión arterial y un polígrafo domiciliario, observando que las mujeres que presentaban un IAH ≥ 15 tenían mayor número de despertares y mayor tensión arterial (tanto sistólica como diastólica) que las que no padecían SAHS. Se analizó a 7.646 hombres y 3.303 mujeres de la Base de Datos de Sueño Europea y se observó que el IAH y el índice de desaturaciones (ODI) tenían efectos similares en la prevalencia de hipertensión arterial tanto en hombres como en mujeres²⁹.

Es conocida la relación existente entre el SAHS y el metabolismo de la glucosa en mujeres. Theorell-Haglow, *et al*.³⁰ estudiaron a 400 mujeres de la población general con PSG y observaron que el IAH se asoció de forma independiente con niveles aumentados de insulina en ayunas y que la saturación de oxígeno mínima nocturna predijo una sensibilidad disminuida a la insulina.

4.3. Asociación entre el SAHS y eventos cardiovasculares graves en mujeres

Existen cada vez más pruebas de que el SAHS grave (IAH ≥ 30) es un factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares mayores. Esta evidencia, sin embargo, se basa en series compuestas de manera predominante o exclusivamente por hombres.

El accidente cerebrovascular (ACV) es la segunda o tercera causa de muerte y la principal causa de discapacidad en adultos en todo el mundo. Los factores de riesgo de ACV son la HTA, la fibrilación auricular (FA), la diabetes mellitus (DM), el tabaquismo y la obesidad. Múltiples estudios epidemiológicos han mostrado que el SAHS puede ser un factor de riesgo independiente de ACV. Chang, *et al*.³¹ estudiaron en Taiwán un grupo de 29.961 pacientes que tenían SAHS y compararon el riesgo específico de ACV según edad y sexo con una cohorte que no tenía SAHS. Vieron que las mujeres que padecían SAHS corrían significativamente un mayor riesgo de sufrir un ACV en comparación con las que no lo padecían. Además, objetivaron que este riesgo disminuía con la edad, alcanzando un máximo en las mujeres menores de veinte a treinta y cinco años y desapareciendo en las mayores de sesenta y cinco.

El *Sleep Heart Health Study*, estudio de base poblacional que incluye a más de 5.000 personas, de las que la mitad son mujeres, analizó la relación existente entre el SAHS y la presen-

cia de ACV y enfermedad coronaria después de un seguimiento de ocho años de media. En el análisis estratificado por sexo no se encontró ninguna asociación entre el SAHS grave y la presencia de ACV y enfermedad coronaria en mujeres^{32,33}. Sin embargo, estos resultados pueden estar sesgados por la baja prevalencia de SAHS grave en esta cohorte, nada más que el 3% de las mujeres estudiadas.

Campos Rodríguez, *et al.*³⁴, en el único estudio prospectivo que ha investigado el papel del SAHS en una cohorte amplia de mujeres, siguieron a 967 mujeres derivadas por sospecha de SAHS durante casi siete años de media; hallaron que el grupo no tratado de SAHS presentaba una mayor tasa de incidencia de ACV o enfermedad coronaria que el grupo control sin SAHS. En el análisis multivariante se objetivó una relación independiente entre el grupo no tratado de SAHS y la incidencia aumentada de infarto agudo de miocardio (IAM) o evento coronario, comparado con las mujeres que no tenían SAHS. En el análisis estratificado por edad, la asociación entre el grupo no tratado de SAHS y la presencia de ACV o evento coronario se limitó a las mujeres de edad menor de sesenta y cinco años.

Con respecto a la mortalidad, el *Sleep Heart Health Study* no encontró ninguna relación entre el SAHS y la mortalidad general, incluso en el caso de pacientes que padecían SAHS grave³⁵. Sin embargo, Campos, *et al.*³⁴ observaron que las mujeres que presentaban SAHS grave no tratado tenían mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que las mujeres con IAH < 10 eventos/horas. Redline *et al.* publicaron una mayor mortalidad en pacientes que tenían SAHS y eran menores de cincuenta años, con una tasa de mortalidad estimada a los ocho años entre el 2 y el 10%, atribuida a enfermedades cardiovasculares y accidentes de tráfico laborales⁴.

5. SAHS y embarazo

5.1. Fisiopatología y prevalencia

Los cambios fisiológicos del embarazo pueden tanto predisponer a las mujeres a padecer SAHS como protegerlas de padecerlo³⁶⁻³⁸ (figura 1).

La prevalencia del SAHS durante el embarazo no se conoce con exactitud, ya que la mayoría de los estudios se han basado en el diagnóstico clínico según los síntomas más que en

estudios polisomnográficos^{37,39}. Un estudio prospectivo reciente ha estimado, mediante la realización de PSG nocturna, que la prevalencia del SAHS en la población obstétrica era de 8,4% en el primer trimestre y de 19,7% en el tercer trimestre⁴⁰. En este estudio, el IAH fue aumentando a lo largo del embarazo y, en el tercer trimestre, el 26,7% de las mujeres tenía un SAHS leve y el 4,8% uno moderado-grave. Un IMC mayor y la edad materna avanzada aumentaron el riesgo de padecer SAHS en el tercer trimestre.

Se desconoce la incidencia del SAHS en esta franja de población.

5.2. SAHS y eventos adversos maternos y fetales

El embarazo es un estado transitorio que puede aumentar el riesgo de desarrollar SAHS o empeorar el ya existente. El SAHS durante el embarazo se ha relacionado con un aumento del riesgo de sufrir complicaciones maternas y fetales. La hipoxia intermitente (HI) y la fragmentación del sueño ligadas al SAHS pueden conducir a complicaciones maternas y fetales como hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino, ingresos en la UCI neonatal, cesárea urgente y bajo peso al nacer⁴¹⁻⁴³. Sin embargo, las investigaciones en este aspecto están todavía en fase inicial. La preeclampsia puede predisponer a contraer SAHS durante el embarazo debido a la excesiva retención de fluidos, el desplazamiento rostral de fluidos y el edema de la VAS. Un metaanálisis que incluye 21 estudios observacionales objetivó que el SAHS materno se asoció con hipertensión gestacional/preeclampsia y diabetes gestacional⁴⁴. Por el contrario, Pien, *et al.*⁴⁰, en un estudio de cohortes prospectivo en 105 mujeres embarazadas, no vieron asociación entre el SAHS y el desarrollo de hipertensión, preeclampsia, diabetes gestacional, parto pretérmino o bajo peso al nacer.

Una explicación para estos hallazgos contradictorios es que el SAHS preexistente puede ser una amenaza para la aparición de eventos adversos durante el embarazo, comparado con el SAHS incidental gestacional. De todos modos, las investigaciones en este ámbito son muy escasas y serían necesarios más estudios prospectivos de cohortes a gran escala para aclarar la relación existente entre el SAHS materno y sus efectos adversos durante el embarazo^{44,45}.

5.3. Tratamiento

Como medidas higiénico-dietéticas se recomienda el cambio de posición corporal al dormir (dormir en decúbito lateral), ganancia moderada de peso y evitar el consumo de alcohol.

Algunos estudios con muestras pequeñas han estudiado la seguridad y la eficacia del tratamiento con CPAP en mujeres embarazadas que presentan SAHS. Un estudio en 12 mujeres objetivó un buen cumplimiento de la CPAP y mejoría en las escalas de calidad del sueño y fatiga⁴⁶. Un estudio, aleatorio, controlado en mujeres con factores de riesgo para preeclampsia a las que se trató con CPAP al inicio del embarazo mostró mejoría de las cifras tensionales en comparación con las mujeres no tratadas⁴⁷. Un ensayo clínico controlado, aleatorio, en 24 mujeres con preeclampsia y 15 embarazadas controles mostró que la CPAP minimizaba la reducción del gasto cardiaco asociado al sueño en mujeres embarazadas con preeclampsia⁴⁸. Sin embargo, estos hallazgos tienen que confirmarlos ensayos más amplios antes de recomendar ampliamente la terapia con CPAP. Durante el embarazo puede ser necesario incrementar los niveles de presión de CPAP entre 1 y 2 cm H2O³⁷.

6. Tratamiento del SAHS en mujeres

Existe una gran variedad de tratamientos para el SAHS, a saber, la CPAP, la pérdida de peso, dispositivos orales como el DAM y la cirugía de la VAS. Si existen diferencias entre los sexos en esta enfermedad, las cuestiones terapéuticas también deberían tenerse en cuenta al adoptar la estrategia que conviene seguir con los pacientes aquejados de SAHS⁴⁹. Sin embargo, existen pocos datos respecto a tratar de forma diferente a las mujeres y hombres que padecen SAHS.

6.1. Tratamientos sin CPAP

El consumo de alcohol antes de acostarse empeora las apneas en los hombres, y el tabaquismo se ha relacionado con los ronquidos tanto en hombres como en mujeres. El consumo de >23 gramos de alcohol al día se ha relacionado con una mayor desaturación arterial de oxígeno y ronquidos en un estudio realizado en mujeres japonesas⁵⁰. En la cohorte de Wisconsin, el consumo de alcohol se relacionó con el SAHS en hombres, pero no en mujeres.

La pérdida de peso es una importante estrategia para tratar el SAHS. Puede reducir su gravedad, pero, según algunos estudios, esta medida tiene un mayor impacto en hombres que en mujeres⁵¹. La cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz en los pacientes que presentan obesidad mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²), y un metaanálisis reciente ha mostrado que reducir

peso tras la cirugía disminuye el IAH en 38,2 eventos/hora⁵². Sin embargo, en la mayoría de los estudios incluidos en el metaanálisis, el número de mujeres era muy pequeño o no se mencionaba.

La cirugía de la VAS es una estrategia válida de tratamiento en algunos pacientes seleccionados que padecen SAHS, y no se conocen diferencias en la respuesta a este tratamiento según el sexo.

Los dispositivos de avance mandibular (DAM) son una alternativa de tratamiento a la CPAP en pacientes que presentan SAHS leve-moderado o no toleran la CPAP. Un estudio prospectivo amplio ha estudiado el efecto del DAM en 490 hombres y 120 mujeres que sufren SAHS⁵³. Las mujeres tuvieron 2,4 veces más posibilidades de mejorar con este tratamiento que los hombres, siendo el SAHS moderado el predictor más fuerte de éxito. No hubo diferencias entre ambos sexos en cuanto a la adherencia ni a la tolerancia al dispositivo.

Los estrógenos y la progesterona están implicados en diversas funciones del cerebro, incluido el sueño. Las mujeres posmenopáusicas suelen presentar más problemas de sueño que las premenopáusicas o perimenopáusicas. Aunque hay controversia sobre la relación existente entre el THS y la calidad del sueño, se ha objetivado mejoría con el THS en las mujeres posmenopáusicas que padecen SAHS, pues se ha constatado mejoría en su calidad del sueño⁵⁴. Bixler, *et al.*³⁹ observaron que el riesgo de presentar SAHS en mujeres posmenopáusicas tratadas con THS era similar al que corrían las mujeres premenopáusicas (0,5% y 0,6%, respectivamente), mientras que las mujeres posmenopáusicas que no seguían una THS mostraban una mayor prevalencia de SAHS. Además, el *Sleep Heart Health Study* también objetivó que la prevalencia del SAHS era significativamente menor en mujeres ≥ 50 años tratadas con THS⁵⁵. Sin embargo, otros estudios han publicado resultados conflictivos^{14,56,57}. En un estudio realizado en la Universidad Federal de São Paulo⁵⁴ a mujeres posmenopáusicas que tenían sobrepeso u obesidad, se objetivó que el IAH se correlacionaba directamente con el IMC, confirmándose que las mujeres posmenopáusicas con IMC elevado y que no cumplían tratamiento con THS eran las que corrían más riesgo de desarrollar SAHS. Debido a la inconsistencia de las pruebas y el aumento del riesgo de padecer cáncer de mama y patología cardiovascular asociada al tratamiento con THS, no se ha incluido este tratamiento como primera línea en mujeres posmenopáusicas aquejadas de SAHS.

6.2. Tratamiento con CPAP

La CPAP es el tratamiento de elección del SAHS⁵⁸. Ha demostrado que revierte los síntomas relacionados con él y algunos de los eventos cardiovasculares. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en hombres, de modo que las recomendaciones sobre la CPAP en mujeres no están tan claras como en el sexo masculino^{59,60}. A excepción de un estudio muy reciente que incluyó a 99 mujeres, en el resto de los trabajos que analizan el efecto de la CPAP sobre la calidad de vida, el número de mujeres incluidas osciló entre 6 y 40, suponiendo, en todos los casos, menos del 50% del total de la serie⁶¹.

La gravedad del SAHS, medida por el IAH, se ha asociado a la adherencia al tratamiento con CPAP, de manera que cuanto más grave es la enfermedad, mayor adherencia hay al tratamiento⁶². Asimismo, la gravedad de los síntomas, principalmente la HD, se ha asociado de forma positiva a la adherencia al tratamiento con CPAP⁶³.

Los datos de la cohorte española⁶⁴ sugieren que el tratamiento con CPAP es necesario para reducir los eventos cardiovasculares que acompañan al SAHS. Las mujeres aquejadas de SAHS que utilizan la CPAP al menos cuatro horas al día de media tienen un riesgo de sufrir mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares similar al grupo control que no padece SAHS. Se ha visto una relación independiente entre el número de horas de uso de la CPAP y la reducción de la incidencia de los eventos cardiovasculares y la mortalidad, lo cual sugiere que una mayor adherencia al tratamiento podría ir ligada a una menor incidencia de eventos cardiovasculares. Marín, *et al.*⁵⁹ objetivaron que los pacientes aquejados de SAHS sin tratar tenían una mayor tasa de eventos cardiovasculares fatales como IAM y ACV en comparación con sujetos sanos.

La eficacia de la CPAP depende de su uso constante⁶⁵. Solamente la mitad de los pacientes que presentan SAHS la utilizan todas las noches, y la decisión de cumplir este tratamiento se suele tomar durante la primera semana. El sexo femenino se ha identificado como un factor de riesgo tanto de cumplimiento inadecuado como de buen cumplimiento. En un estudio publicado por Pelletier-Fleury, *et al.*⁶⁶, el sexo femenino fue un factor predictivo para el incumplimiento de la CPAP. Sin embargo, Campos Rodríguez, *et al.* siguieron prospectivamente a una cohorte de 708 mujeres aquejadas de SAHS que comenzaron tratamiento con

CPAP y vieron que la probabilidad de seguir cumpliendo el tratamiento a los cinco años era del 82,8%, con una media de uso de seis horas al día⁶⁷. La medicación psicotrópica y la edad avanzada se identificaron como predictores independientes de abandono del tratamiento.

7. Conclusiones

El SAHS es un problema importante y relativamente frecuente en mujeres. La baja prevalencia comparada con hombres se puede atribuir al infradiagnóstico debido a la presentación clínica atípica, pero también a una fisiopatología diferente y una VAS menos colapsable. Esto sugiere que hay diferencias en ambos sexos en las consecuencias funcionales y cardiovasculares.

Por desgracia, la mayoría de los estudios efectuados sobre el SAHS se han centrado en la población masculina, con lo que los protocolos y los tratamientos se realizan de acuerdo con los criterios masculinos. Aunque el SAHS es menos prevalente en mujeres que en hombres, sus consecuencias en las mujeres son similares o incluso peores.

Estudios recientes sugieren que el SAHS puede empeorar la calidad de vida y aumentar el riesgo que corren las mujeres de padecer enfermedades cardiovasculares. El tratamiento con CPAP puede ser eficaz para contrarrestar estas complicaciones, siempre que la adherencia sea adecuada. Todavía disponemos de pocas pruebas, y serían necesarios ensayos con muestras amplias de mujeres para confirmar estos hallazgos. También se necesitan más estudios para valorar las posibles diferencias existentes entre los sexos en cuanto a la aceptación del tratamiento con CPAP y la adherencia a él, ya que los estudios realizados hasta la fecha no son determinantes.

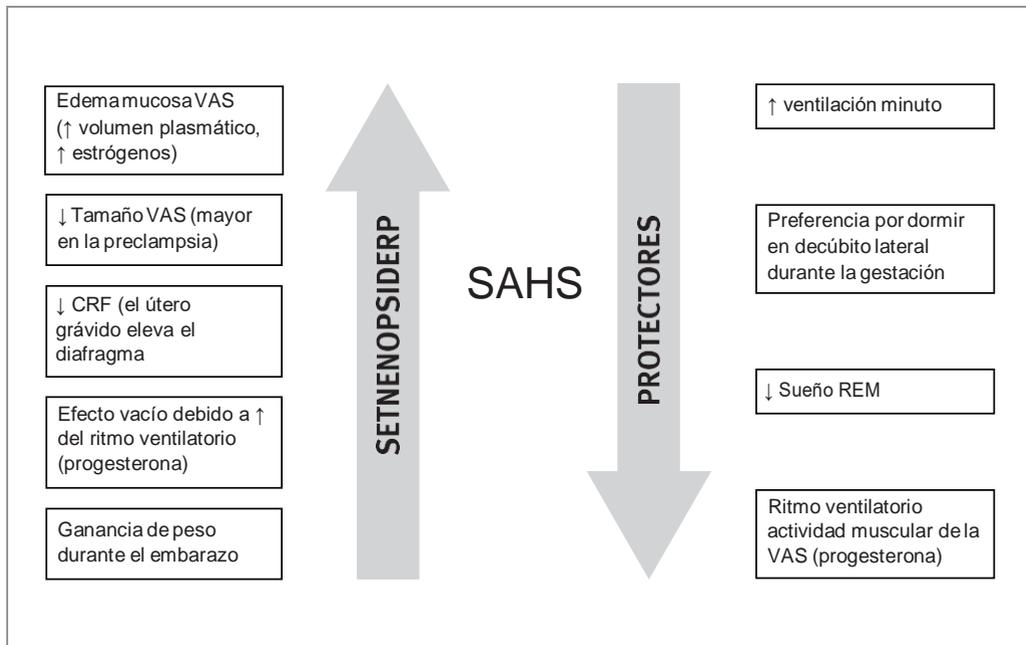
El embarazo puede predisponer al SAHS o proteger de él, aunque parece que la prevalencia del SAHS aumenta durante el embarazo. El SAHS aumenta el riesgo de sufrir complicaciones maternas y fetales. La CPAP desempeña un papel importante en la tarea de proteger de estas complicaciones, pero se necesitan más investigaciones.

Tabla 1. Diferencias entre los sexos en prevalencia, fisiopatología y manifestaciones clínicas en pacientes aquejados de SAHS

	HOMBRES	MUJERES
Prevalencia de IAH (≥ 15 eventos/hora)	13%	6%
Edad típica al diagnóstico	40-60 años	50-60 años
Síntomas referidos	Tríada típica: ronquidos, pausas de apnea e hipersomnolencia diurna	Síntomas atípicos: depresión, ansiedad, insomnio, cefalea y astenia.
Hipersomnolencia diurna	Fuerte asociación con el SAHS	Débil asociación con el SAHS.
Prevalencia de depresión	12-25%	35-38%
Presencia de compañero durante la entrevista de sueño	Común	Menos común
Sospecha del especialista	Alta	Baja
Obesidad	Común: obesidad central	Común (las mujeres suelen ser más obesas que los hombres): obesidad periférica
Vía aérea superior	Más colapsable	Menos colapsable
Hormonas sexuales	Papel poco importante	Papel muy importante: progesterona/estrógenos protegen del SAHS
Datos polisomnográficos	Más SAHS grave. Más dependiente de la posición y menos de la fase del sueño. Mayor IAH en sueño no REM.	Más SAHS leve. Agrupamiento de los eventos en sueño REM. Obstrucción parcial de la VAS más común que en los hombres.

Modificada de ERS Monography 2015 Obstructive Sleep Apnoea

Figura 1. Factores que pueden predisponer al SAHS y proteger de él durante el embarazo



Modificada de ERS Monography 2015 Obstructive Sleep Apnoea

Bibliografía

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing in middle-age adults. *N Engl J Med* 1993; 320: 1230-1235.
2. Parthasarathy S and Vitello MV. 2011 NIH Sleep Disorders Research Plan: A Rising Tide that Lifts all Boats. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2011; 8: 7-8.
3. Franklin KA, Sahlin K, Stenlund H, Linberg E. Sleep apnea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 2013; 41: 610-615.
4. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in Sleep Disordered Breathing In a Community-based Sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722-726.
5. Tavares e Castro A, Duarte JC, Cravo J, Freitas S, Matos MJ. Obstructive sleep apnea in women: Prevalence, risk factors and relation to menopausal status. *Rev Port Pneumol* 2014; 20: 342-343.
6. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2004; 5: 43-51.
7. Li Z, Li Y, Yang L, Li T, Lei F, Vgontzans AN, Tang X. Characterization of obstructive sleep apnea in patients with insomnia across gender and age. *Sleep Breath* 2015; 19: 723-727.
8. Ambrogetti A, Olson LG, Saunders NA. Differences in symptoms of men and women with obstructive sleep apnea. *Aust WZ J Med* 1991; 21: 863-868.
9. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001; 120: 1923-1929.
10. Benetó A, Gómez-Siurana E, Rubio-Sánchez P. Comorbidity between sleep apnea and insomnia. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 287-293.
11. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestations of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10: 1075-1084.

- 12 Lindberg E, Janson C, Gislason T, Bjornsson E, Hetta J, Boman G. Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? *Sleep* 1997; 20: 381-387.
- 13 Lim YH, Choi J, Kim KR, Shin J, Hwang KG, Ryu S, et al. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014; 123: 517-523.
- 14 Saaresranta T, Polo-Kantola P, Rauhala E, Polo O. Medroxyprogesterone in postmenopausal females with partial upper airway obstruction during sleep. *Eur Respir J* 2001; 18: 989-995.
- 15 O'Connor C, Thomley KS, Hanly PJ. Gender Differences in the Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-1472.
- 16 Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuvai T, Oksenberg A, Tarasiuk A. Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 2007; 30: 1173-1180.
- 17 Abad Massanet F, Rivero Pérez J, Vera Osorio JA. Differences in health-related quality of Life between men and women with sleep-disordered breathing. *Semergen* 2014 Nov 16. pii: S1138-3593(14)00391-8.
- 18 Quintana E, Carmona C, Capote F, Sánchez A, Botebol G, Polo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinica study of 1116 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984-989.
- 19 Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F. Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. *Eur Respir J* 2011; 37: 1137-1143.
- 20 Blyton DM, Sullivan CE, Edwards N. Reduced nocturnal cardiac output associated with preeclampsia is minimized with the use of nocturnal nasal CPAP. *Sleep* 2004; 27: 79-84.
- 21 Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306: 613-619.

22. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, Simon T, Tai A, Reuveni H. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005; 128: 1310-1314.
23. Guilleminault C, Stoohs R, Kim YD, Chervin R, Black J, Clerk A. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 493-501.
24. Sjösten N, Vahtera J, Salo P, Oksanen T, Saaresranta T, Virtanem M, et al. Increased risk of lost workdays prior to the diagnosis of sleep apnea. *Chest* 2009; 136: 130-136.
25. Halvorson DJ, Porubsky ES. Obstructive sleep apnea in women. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 497-501.
26. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997; 20: 278-283.
27. Faulx MD, Larkin EK, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex, influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004; 27: 1113-1120.
28. Pedrosa RP, Barros IM, Drager LF, Bittencourt MS, Medeiros AK, Carvalho LL, et al. OSA is common and independently associated with hypertension and increased arterial stiffness in consecutive perimenopausal women. *Chest* 2014; 146: 66-72.
29. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Resp J* 2014; 44: 931-941.
30. Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Lindberg E. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008; 31: 1054-1060.
31. Chang CC, Chuang HC, Lin CL, Sung FC, Chang YJ, Hsu CY, et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2014; 15: 410-414.
32. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010; 122: 352-360.

- 33 Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269-277.
- 34 Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Reyes-Núñez N, Caballero-Martínez I, Catalán-Serra P, Almeida-González CV. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1544-1550.
- 35 Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- 36 Campos-Rodríguez F. Women and pregnancy. En: Tobias Welte, Ferran Barbé y Jean-Louis Pépin. *ERS Monograph Obstructive Sleep Apnoea*; 2015; 66-89.
- 37 Bourjeily G, Ankner G, Mohsenin V. Sleep-disordered breathing in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32: 175-189.
- 38 Pien GW, Schwab RJ. Sleep disorders during pregnancy. *Sleep* 2004; 27: 1405-1417.
- 39 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-613.
- 40 Pien GW, Pack AI, Jackson N, Maislin G, Macones GA, Schwab RJ. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax* 2014; 69: 371-377.
- 41 Connolly G, Razak AR, Hayanga A, Russell A, McKenna P, McNicholas WT. Inspiratory flow limitation during sleep in pre-eclampsia, comparison with normal pregnant and nonpregnant women. *Eur Respir J* 2001; 18: 672-676.
- 42 Reid J, Skomro R, Cotton D, Ward H, Olatunbosun F, Gjevre J, et al. Pregnant women with gestational hypertension may have a high frequency of sleep disordered breathing. *Sleep* 2011; 34: 1033-1038.
- 43 Louis JM, Mogos MF, Salemi JL, Redline S, Salihu HM. Obstructive sleep apnea and severe maternal-infant morbidity/mortality in the United States, 1998-2009. *Sleep* 2014; 37: 843-849.

44. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-análisis. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 52.e1-52.e14.
45. August EM, Salihu HM, Biroscak BJ, Rahman S, Bruder K, Whiteman VE. Systematic review on sleep disorders and obstetric outcomes: scope of current knowledge. *Am J Perinatol* 2013; 30: 323-324.
46. Guilleminault C, Kreutzer M, Chang JL. Pregnancy, sleep disordered breathing and treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2004; 5: 43-51.
47. Poyares D, Guilleminault C, Hachul H, Fujita L, Takaoka S, Tufik S, et al. Hypertension during pregnancy, chronic snoring and early nasal CPAP intervention. *Sleep Med* 2007; 9: 15-21.
48. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-1437.
49. Won C, Guilleminault C. Gender differences in sleep disordered breathing: implications for therapy. *Expert Rev Respir Med* 2015; 9: 221-231.
50. Cui R, Tanigawa T, Sakurai S, Yamagishi K, Muraki I, Imano H, et al. Associations between alcohol consumption, and sleep-disordered breathing among Japanese women. *Respir Med* 2011; 105: 796-800.
51. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight. The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408-2413.
52. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 535-542.
53. Marklund M, Stendlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest* 2004; 125: 1270-1278.
54. Correa KM, Bittencourt LR, Tufik S, Hachui H. Frequência dos distúrbios de sono em mulheres na pós-menopausa com sobrepeso/obesidade. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 36: 90-96.

55. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1186-1192.
56. Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM. The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study. *Sleep* 2003; 26: 163-68.
57. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short-term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women. *Thorax* 1994; 49: 699-702.
58. Indications and standards for use of nasal continuous positive pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1994. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1738-1745.
59. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
60. Barbé F, Durán J, Sánchez de la Torre M, Martínez M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168.
61. Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR, et al. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 677-683.
62. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29: 381-401.
63. McArchie N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1108-1114.

64. Campos F, Martínez MA, de la Cruz I, Almeida C, Catalán P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115-122.
65. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007; 30: 711-719.
66. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med* 2001; 2: 225-232.
67. Campos F, Martínez MA, Reyes N, Caballero I, Almeida CV, Catalán P, et al. Long-term continuous positive airway pressure compliance in females with obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2013; 42: 1255-1262.

Vías clínicas en el síndrome de apnea del sueño

Autores

Miren Azcune Echeverría

Pilar Bañuls Polo

Jaime Signes-Costa Miñana

Resumen

Las vías clínicas (VC) son planes asistenciales que se emplean en pacientes con una patología determinada y un curso clínico predecible. Cada VC consta de una designación nominal y funcional, un límite de entrada, un límite final y unos límites marginales. Los destinatarios (pacientes, familiares y profesionales sanitarios) de la VC deben conocerla y fijar sus objetivos.

La VC debe identificar la población de riesgo, establecer la confirmación diagnóstica (mediante las exploraciones complementarias), clasificar a los sujetos e iniciar el tratamiento.

1. VC del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en personas de edad avanzada. Es el proceso de atención a pacientes de más de 65 años que presentan síntomas propios del SAHS, como roncopatía, apneas presenciadas, despertares asfícticos, sueño no reparador o hipersomnia, o síntomas más relacionados con la esfera neurocognitiva o cardiovascular; como la aparición o el empeoramiento de síntomas depresivos, crisis epilépticas, nicturia no explicada, demencia, caídas frecuentes y un exceso de eventos cardiovasculares.

- 2 VC del SAHS en pacientes de alto riesgo cardio y cerebrovascular. Actuaciones encaminadas a mejorar la tasa de diagnóstico y los tiempos de atención al paciente con alto riesgo o subsidiarios de prevención secundaria de enfermedades vasculares (cerebrales o cardíacas). Debe actuarse en pacientes con sospecha de SAHS y HTA resistente al tratamiento o con antecedentes de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores. Es necesario controlar los tiempos de respuesta a las acciones emprendidas.
- 3 VC del SAHS en conductores de vehículos a motor. Conjunto de actuaciones ante un conductor con sospecha de SAHS. Se programan las actividades a realizar para el diagnóstico y se facilitan los procesos asistenciales a realizar en aquellos sujetos con diagnóstico de SAHS que precisan un informe sobre su situación con vistas a la obtención o renovación de un permiso de conducción. La población en riesgo debe distinguir entre conductores profesionales (categoría 2) y conductores privados (categoría 1). El límite final es establecer el diagnóstico de SAHS y hacer un informe/recomendación para las autoridades de la Dirección General de Tráfico.

Una de las características de la práctica médica desde finales del siglo pasado ha sido su creciente complejidad. Por tanto, es necesario gestionar multitud de pruebas y actos médicos relacionados entre sí. Un proceso asistencial es el conjunto de actividades que utilizan recursos y que permiten (a través de su gestión) que los elementos de entrada se transformen en resultados.

Las VC son planes asistenciales que se emplean en pacientes con una patología determinada y un curso clínico predecible. En las VC quedan establecidas las secuencias en el tiempo de cada una de las actuaciones, que deberán ser realizadas por todos los profesionales que van a intervenir en el cuidado de los pacientes con esa enfermedad. Es una herramienta que, en definitiva, coordina y ensambla las dimensiones de la calidad asistencial, tanto las estimadas por los profesionales sanitarios (calidad científico-técnica y coordinación entre profesionales sanitarios) como las más valoradas por los enfermos (información y ajuste de las expectativas), además de aspectos de eficiencia y gestión de costes.

Se utilizan multitud de nombres para designar las vías clínicas. Las vías clínicas (*clinical* o *critical pathways*) también se denominan mapas de cuidados (*care maps*), guías prácticas, protocolos de atención (*care protocols*), atención coordinada, vías de atención integrada (*integrated care pathways*), vías de atención multidisciplinaria (*multidisciplinary pathways of care*), programas de atención colaborativa, vías de alta anticipada (*anticipated recovery pathways*), vías de atención o gestión de casos clínicos y PAI (Procesos Asistenciales Integrados).

Los objetivos de las vías clínicas son:

1. Controlar e intentar disminuir la variabilidad en la práctica clínica.
2. Coordinar las actividades de los diferentes profesionales sanitarios que intervienen en el cuidado del paciente.
3. Definir responsables en cada una de las actividades.
4. Conocer la evidencia científica disponible y comprometerse a aplicarla.
5. Informar al paciente y a su familia de todo el proceso asistencial.
6. Utilizar las vías clínicas como herramientas educativas para todos los profesionales implicados en el cuidado de pacientes.
7. Sistematizar la recogida y el registro de la información pertinente.
8. Analizar los resultados de la aplicación de las VC.
9. Controlar estrictamente los efectos adversos.
10. Disminuir los costes asociados a las estancias hospitalarias dando lugar a una mejora en la eficiencia.

1. Vía clínica del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) en personas de edad avanzada

Dada la longevidad de la población, la prevalencia de las alteraciones del sueño, y en concreto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), va en aumento en el grupo de personas de edad avanzada, por lo que hemos creído necesaria la realización de una vía clínica para estandarizar las actuaciones tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del SAHS en el anciano.

Algunos estudios epidemiológicos concluyen que los individuos mayores de 65 años presentan, en su gran mayoría, algún tipo de alteración del sueño. Esto puede ser debido a alteraciones fisiológicas que ocurren durante el sueño con el paso de la edad, como pueden ser el aumento del sueño superficial, la disminución del sueño profundo y el aumento de los microdespertares, todo lo cual disminuye la eficiencia del sueño. Por otro lado, las comorbilidades que aparecen en esta población, como el insomnio, las artropatías y el incremento de trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) (tabla 1) crean mayor desestructuración del sueño.

La tendencia a la mayor colapsabilidad de la vía aérea superior con el paso del tiempo, que ocurre debido a la interacción de numerosos factores (tabla 2) provoca que los TRS aumenten con la edad de forma fisiológica. En consecuencia, distinguir qué porcentaje de eventos es patológico y cuál fisiológico constituye un reto para el clínico.

Por este motivo, es importante destacar que la clínica que presentan las personas de mayor edad puede ser diferente a la que presentan los individuos más jóvenes. Muchos de los síntomas del síndrome de apnea-hipopnea del sueño suelen ser percibidos por el/la compañero/a de cama, como la roncopatía o las apneas presenciadas. En este sentido, se ha visto que a edades más avanzadas el/la compañero/a también puede tener problemas neurosensoriales. Además, muchos ancianos duermen solos, por lo que el porcentaje de pacientes que no saben si son roncadores o si tienen apneas disminuye¹. En cuanto a la hipersomnía, existen muchas dificultades para valorar su presencia y establecer su relación con un posible síndrome de apnea-hipopnea del sueño debido a varios factores, como la elevada prevalencia de la hipersomnía en el anciano, independientemente de otros factores de confusión², la relación de la hipersomnía con otros factores, como obesidad, comorbilidades crónicas, presencia de depresión y/o uso de psicótropos³, y la percepción de la hipersomnía como síntoma nor-

mal en el anciano. Por lo tanto, los síntomas y signos que se relacionan típicamente con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño en los individuos más jóvenes tienen un valor más limitado en el anciano. En éstos, la presencia de síntomas más relacionados con la esfera neurocognitiva o cardiovascular, como la aparición o el empeoramiento de síntomas depresivos⁴, crisis epilépticas, nicturia no explicada, demencia^{5,6}, caídas frecuentes y un exceso de eventos cardiovasculares^{7,8,9} parece relacionarse con más frecuencia, por lo que la sospecha clínica de síndrome de apnea-hipopnea del sueño en este grupo de población deberá incluir criterios distintos a los que se utilizan en las personas de menor edad.

En cuanto al diagnóstico, la polisomnografía completa es el *gold estándar* en todas las edades¹⁰, pero es sabido que dada la presión asistencial de las unidades de sueño y la escasa accesibilidad a la polisomnografía en algunos centros, se utilizan algunos dispositivos simplificados para el diagnóstico del síndrome de apnea-hipopnea del sueño. En cuanto al grupo de pacientes de más edad, cabe destacar la mayor presencia de patología cardiopulmonar de base, inestabilidad de sueño, toma de psicótrópos y otros trastornos del sueño distintos al síndrome de apnea-hipopnea del sueño, por lo que no sería recomendable utilizar dispositivos simplificados para el diagnóstico del SAHS.

Para valorar la necesidad de tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en los ancianos, debemos valorar el impacto que éste tiene sobre aspectos como la calidad de vida y sus efectos a nivel cardiovascular y neurocognitivo o de mortalidad.

En cuanto a la calidad de vida, hay estudios que muestran un impacto sobre la calidad de vida con un IAH a partir de 15 eventos/hora¹¹. Sin embargo, otros estudios muestran que el IAH necesario para ver un impacto significativo debe ser superior a 30¹². En otro estudio¹³ se revela que las variables que influyen de forma significativa en la calidad de vida en las personas de mayor edad son distintas a las de individuos más jóvenes. Así, en los jóvenes las variables en orden de importancia serían la hipersomnia, la edad, el índice de masa corporal (IMC) y el IAH, mientras que en los ancianos, las comorbilidades y la propia edad serían más relevantes que otras variables relacionadas con el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

En cuanto a los efectos a nivel cardiovascular, hay pocos estudios realizados exclusivamente en pacientes de edad avanzada. En algunos de ellos se ha visto que el IAH se ha correlacionado con los niveles de Proteína C Reactiva (PCR)¹⁴, otros revelan que tanto el IAH como

la hipoxemia intermitente se asocia a una disfunción endotelial, aunque por debajo de los 80 años, lo que sugiere que puede existir un factor protector en los ancianos al efecto de las apneas y la hipoxemia¹⁵. En cuanto al tipo de eventos respiratorios, algunos autores han visto que los eventos centrales se relacionan con una peor función cardíaca sistólica y la presencia de fibrilación auricular, mientras que los eventos obstructivos se relacionan más con extrasistolias ventriculares nocturnas¹⁶. En cuanto a la relación del SAHS con los ictus, se ha constatado en algunos estudios que la presencia de un IAH >30 suponía un riesgo de ictus 2,5 veces mayor¹⁷.

En cuanto al efecto del SAHS en la esfera neurocognitiva, cabe destacar dos entidades, la demencia y la depresión. Tanto la demencia como los trastornos respiratorios durante el sueño son muy frecuentes en las personas mayores, por lo que pueden coexistir en el mismo individuo. Algunos estudios han revelado la relación de la gravedad del SAHS y la presencia de enfermedad de Alzheimer con un impacto negativo en la memoria, sobre todo en los portadores del genotipo APOE épsilon 4¹⁸. En cuanto a la depresión o los síntomas depresivos, no hay estudios con suficiente nivel de evidencia que confirmen la relación entre ésta y el síndrome de apnea-hipopnea del sueño.

Al valorar el impacto del síndrome de apnea-hipopnea del sueño en la mortalidad de los ancianos, cabe destacar que existen estudios con resultados contradictorios. Algunos revelan un aumento de mortalidad, pero solo identificable en sujetos menores de 50 años y con menor mortalidad incluso en gente mayor de 70 años, lo que podría explicarse por algún mecanismo protector de las consecuencias de las apneas en ancianos¹⁹. Otros estudios, sin embargo, han observado que en pacientes que habían sufrido un ictus la mortalidad a 5 años era entre 1,6 y 2,7 veces superior en los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño respecto a los pacientes que no tenían síndrome de apnea-hipopnea del sueño o aquellos con SAHS tratado de forma efectiva con CPAP⁸.

Puesto que hasta ahora la evidencia científica en cuanto al tratamiento del SAHS en la población anciana era escasa o nula, las decisiones que se han tomado se han basado en la extrapolación de los resultados de ensayos clínicos realizados en adultos jóvenes pero que incluían también ancianos. En este sentido, se ha visto que el tratamiento con CPAP disminuye de forma significativa los trastornos respiratorios del sueño y normaliza la arquitectura del sueño, y así mejora los síntomas del SAHS, como la hipersomnia. En cuanto al efecto del

tratamiento con CPAP a nivel cardiovascular, algunos estudios muestran una disminución de las cifras tensionales, tanto sistólicas como diastólicas²⁰. Otros estudios, sin embargo, no observaron efecto sobre recuperación funcional, calidad de vida o mortalidad a dos años en pacientes en fase aguda de un ictus²¹. Algunos estudios más recientes y realizados únicamente sobre población anciana han mostrado que el SAHS grave no tratado con CPAP está asociado a un aumento de los eventos cardiovasculares y que el tratamiento adecuado con CPAP disminuye este riesgo^{8,22}. En el aspecto neurocognitivo, hay resultados controvertidos del efecto de la terapia con CPAP sobre variables neurocognitivas como la memoria, funciones ejecutivas o procesos cognitivos²³. En cuanto a la mortalidad, hay varios estudios que muestran que el tratamiento con CPAP disminuye de forma significativa la mortalidad en estos pacientes, que en la mayoría de casos ocurre por eventos cardiovasculares²⁴.

1.1. Definición global

Designación de la vía clínica: Proceso de atención a pacientes ancianos con SAHS.

Designación funcional: Conjunto de actuaciones por las que tras la sospecha y el diagnóstico de SAHS se programan todas las actividades necesarias para una atención integral y continuada del paciente. Para ello se realizarán revisiones periódicas según la evolución clínica y funcional y se facilitarán las medidas educacionales y terapéuticas que logren una mejoría clínica y de la calidad de vida y un aumento de la supervivencia.

Límite de entrada:

- Paciente de más de 65 años que presenta síntomas propios del SAHS, como roncopatía, apneas presenciadas, despertares asfícticos, sueño no reparador o hipersomnia, o síntomas más relacionados con la esfera neurocognitiva o cardiovascular, como la aparición o el empeoramiento de síntomas depresivos, crisis epilépticas, nicturia no explicada, demencia, caídas frecuentes y un exceso de eventos cardiovasculares.
- Paciente de más de 65 años diagnosticado previamente de SAHS, mediante poligrafía o polisomnografía, y que entraría en el proceso para su seguimiento.

Límite final: Historia natural de la enfermedad o por salida a otra vía clínica con prioridad sobre este.

Límites marginales: Paciente que, aun presentando la sintomatología descrita como entrada a la vía clínica, en el momento del diagnóstico su proceso principal sea otro distinto a este.

1.2. Destinatarios y objetivos

Pacientes

- Rápida atención por el médico de familia cuando se precise y derivación ágil a la atención especializada con la sospecha clínica.
- Información clara y comprensible de los tratamientos, evolución de la enfermedad y de los procedimientos que se van a realizar, incluso cuando se vayan a efectuar en otro hospital.
- Que la información esté coordinada y que los distintos profesionales que atienden al paciente no le den informaciones contradictorias o no concordantes.
- Conocer el uso correcto de las terapias prescritas.
- Tener fácil acceso a la enfermera de terapias respiratorias en caso de efectos secundarios o dificultad de adherencia al tratamiento.

Familiares

- Información de la situación del paciente y de la evolución esperada del proceso.
- Formación en los cuidados básicos y manejo de las terapias respiratorias.

Profesionales de otros niveles asistenciales

- Información clara y fluida entre los profesionales relacionados con el tratamiento y seguimiento del paciente.
- Accesibilidad, inclusive telefónica, para resolver dudas.

- Sesiones conjuntas periódicas entre profesionales de diferentes niveles asistenciales.
- Cualquier profesional debe tener fácil acceso a la información clínica y administrativa.

1.3. Componentes

Identificación de pacientes de riesgo

Médicos de atención primaria / Otros especialistas que sospechen SAHS.

- Registro de síntomas propios del SAHS.
- Registro de otros síntomas que son más frecuentes en ancianos de la esfera neurocognitiva o eventos cardiovasculares.
- Derivación a unidad de sueño para valoración y estudio.

Confirmación diagnóstica, clasificación y exploraciones complementarias

Médicos especialistas / enfermería de TRS.

- En la historia clínica se debe incluir:
 - Síntomas y signos diurnos y nocturnos propios del SAHS.
 - Otros síntomas.
 - Factores de riesgo cardiovascular.
 - Comorbilidades.
 - Toma de fármacos psicótrpos.
 - Hábitos tóxicos.
 - IMC y perímetro de cuello.
 - Grado de calidad de vida.
 - Eventos cardiovasculares previos.

- La confirmación diagnóstica de SAHS se establece mediante confirmación de IAH >10 mediante polisomnografía preferiblemente. En caso de los pacientes más jóvenes sin comorbilidades cardiopulmonares y dificultad para acceso a polisomnografía, se aceptarán exploraciones simplificadas, como la poligrafía respiratoria.
- Se debe reflejar la clasificación de gravedad de la enfermedad en función del IAH.
- La prueba complementaria a realizar inicialmente es la polisomnografía en caso de ser posible, y en su defecto, la poligrafía respiratoria.
- Las pruebas complementarias a realizar adicionalmente son una espirometría con prueba broncodilatadora en caso de exposición a tabaco, una gasometría arterial en caso de sospecha de otras alteraciones del sueño como el síndrome de obesidad hipoventilación y ECG.

Para todas las pruebas complementarias:

- Tienen que estar verificados y calibrados todos los equipos y deben realizarse según normas estandarizadas.
- Los pacientes deben recibir información sobre las pruebas que se van a realizar.
- Se debe garantizar la accesibilidad y la rapidez de su realización.

Seguimiento del anciano con SAHS

- El tratamiento deberá adecuarse a la gravedad del síndrome de apnea-hipopnea del sueño según los consensos establecidos para pacientes con SAHS, ya que no disponemos en estos momentos de consensos o guías específicas para ancianos.
- Se revisará inicialmente la adherencia al tratamiento, posibles efectos secundarios y mejoría de los síntomas que refería el paciente previo al diagnóstico.
- Una vez asegurado el cumplimiento, se revisará periódicamente, la ausencia de síntomas, las variaciones en el IMC y la aparición de nuevas comorbilidades que afecten al SAHS.

2. Via clínica del SAHS en pacientes de alto riesgo cardío y cerebrovascular

El SAHS se asocia a un aumento de la morbilidad cardiovascular en la que se ven envueltos múltiples mecanismos que abarcan el aumento de la presión intratorácica²⁵ y su repercusión sobre el volumen sistólico y los fenómenos de isquemia-reperusión que conllevan un daño endotelial y favorecen la aparición de arterioesclerosis²⁶. Junto a estos fenómenos aparece la resistencia periférica a la insulina con un aumento de la tasa de diabetes mellitus tipo 2²⁷. Como consecuencia, el síndrome de apneas durante el sueño está relacionado con hipertensión arterial refractaria, una prevalencia de hasta el 80%, insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica e ictus²⁸⁻³⁰.

Dada la alta prevalencia de enfermedad vascular y la disponibilidad de un tratamiento eficaz, se hace necesario un plan de actuación específico para su detección y tratamiento. Además, especialmente en el caso de la insuficiencia cardíaca, pueden aparecer otros trastornos respiratorios durante el sueño, como las apneas centrales o de respiración de Cheyne-Stockes.

2.1. Definición global

Designación de la vía clínica: Proceso de atención a pacientes con SAHS y alto riesgo cardiovascular.

Designación funcional: Actuaciones ante la sospecha de un SAHS en pacientes con riesgo cardiovascular. El objetivo es mejorar la tasa de diagnóstico y los tiempos de atención al paciente con alto riesgo o subsidiarios de prevención secundaria de enfermedades vasculares (cerebrales o cardíacas).

Límite de entrada:

- Pacientes con HTA resistente al tratamiento, o con antecedentes de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares mayores, con sospecha de SAHS.
- Aplicar un cuestionario básico de síntomas relacionados que incluya la presencia de ronquidos, apneas presenciadas y excesiva somnolencia diurna.

- Para ello se debe utilizar cualquier contacto con el sistema de salud. Aquellos pacientes que presenten algún riesgo de SAHS deben ser remitidos a la consulta específica.

Límite final: Historia natural de la enfermedad (fallecimiento).

Límites marginales: Pacientes en los que, a pesar de la sintomatología descrita, no se confirma el diagnóstico de SAHS.

2.2. Destinatarios y objetivos

Pacientes

- Dada la prevalencia del SAHS en la población general, se deben implicar a todos los niveles de atención sanitaria.
- Derivación rápida a una consulta específica de Trastornos Respiratorios del Sueño, ante la sospecha de SAHS.
- Información precisa y comprensible de todo el proceso.
- Reconocer cuáles son las expectativas del paciente respecto a las posibilidades de tratamiento y la evolución de la enfermedad.
- Coordinación de la información.
- Acceso al personal de enfermería implicado en las terapias respiratorias domiciliarias.

Familiares

- Información precisa y comprensible del proceso del paciente.
- Conocimiento e implicación en el manejo básico de las terapias respiratorias que empleará el paciente.
- Actitud activa, sobre todo cuando existan dificultades en el autocuidado por déficits neurológicos ya diagnosticados.

Profesionales Sanitarios

- Información clara, precisa y fluida entre los distintos estamentos sanitarios implicados en el control de estos pacientes.
- Formación del personal implicado.
- Mecanismos de control de calidad en la asistencia realizada.

2.3. Componentes

Identificación de la población de riesgo

- Médicos de Atención Primaria / Otros especialistas.
 - Pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
 - Sospecha de SAHS: cuestionario básico de síntomas.
 - Derivación a unidad de sueño (figura 1).
- Médicos especialistas en sueño/enfermería TRS.
 - Historia clínica: Cuestionario exhaustivo sobre los síntomas tanto diurnos como nocturnos (tabla 1). Se debe medir el exceso de somnolencia diurna mediante la escala de Epworth.
 - Exploración física: peso, talla, perímetro del cuello, grado de Mallampati.
 - Sospecha moderada o alta (presencia de ronquidos, apneas presenciadas y Epworth >12):
 - > Equipos diagnósticos de nivel 2 (polisomnografía portátil no vigilada) nivel 3 (poligrafía respiratoria, hospitalaria o domiciliaria de 4-7 canales)³¹.
 - La prueba diagnóstica de certeza es una PSG vigilada (nivel 1).

Tratamiento

- Medidas higiénicas del sueño:
 - Mejorar hábitos de sueño tanto en regularidad como en número de horas. Procurar dormir en decúbito lateral.
 - Abstinencia de alcohol y tabaco y evitar benzodiazepinas.
- Control de peso: La disminución de peso en pacientes obesos ha demostrado mejora en el índice de apneas e hipopneas y en los síntomas relacionados. Puede suponer tratamiento curativo³².
- Control de los factores de riesgo cardiovascular.
- Presión continua en la vía aérea (CPAP)^{33,34}. Indicaciones:
 - I. En todos con un IAH mayor o igual a 30 eventos/hora.
 - II. IAH entre 5 y 30 en presencia de ESD (Epworth >12).
 - III. IAH entre 5 y 30, síntomas relacionados con el SAHS en presencia de HTA que requiere 3 o más fármacos para su control o patrón *non dipper* en el registro de presión arterial de 24 horas.
 - IV. IAH >5, síntomas relacionados con el SAHS y presencia de insuficiencia cardíaca, antecedente de cardiopatía isquémica o accidente cerebrovascular.
- Ajuste: Se debe realizar un ajuste de la presión óptima, que inicialmente se puede realizar con sistema de auto-CPAP, y en aquellos casos más complejos con PSG hospitalaria.

Control y seguimiento

- Se deben realizar visitas de adaptación al mes y a los 3 meses durante el primer año, a los 6 meses el segundo y anualmente.

- En aquellos pacientes afectados de insuficiencia cardiaca en los que no se logre una adecuada adaptación, valorar la presencia de apneas centrales, complejas o respiración de Cheyne-Stokes.

Recomendaciones

- Los tiempos de espera para el inicio de tratamiento de estos enfermos deben ser breves, por debajo de tres meses desde la sospecha.

3. Vía clínica del SAHS en conductores de vehículos a motor

Desde una perspectiva personal única, un accidente de tráfico (AT) puede considerarse una rareza. Sin embargo, la conducción de vehículos se ha convertido en una de las actividades humanas más frecuente, y por este motivo, en los países de nuestro entorno las muertes por AT están entre las 3 principales causas en el grupo de edad entre 5 y 44 años. Las consecuencias económicas son aún más asombrosas, si cabe; representan entre el 1 y el 3% del PIB de cada país.

La ocurrencia de un AT es difícil de predecir. No obstante, se conocen una serie de comportamientos humanos o situaciones que incrementarían su riesgo. Los gobiernos ya han establecido diferentes mecanismos de control para minimizar el riesgo, por ejemplo, fijar límites de velocidad. De igual modo, se conoce que existen situaciones médicas o enfermedades capaces de incrementar este riesgo; diabetes, procesos cerebrovasculares, problemas visuales o de audición, patología psiquiátrica, etc. En base a estas asociaciones, las autoridades sanitarias deben establecer su propia lista de enfermedades que pueden limitar la obtención del permiso de conducir.

Hay evidencia de que, independientemente de la causa, la somnolencia es un factor de riesgo importante en los AT, que algunos estudios han calculado entre el 5 y el 20%³⁵. La principal causa de somnolencia es una inadecuada higiene del sueño, pero el proceso médico más común es el SAHS. El riesgo de AT y SAHS se ha estudiado desde los años 80. Un metaanálisis del riesgo de AT en conductores profesionales asociado a SAHS establece un riesgo relativo en la horquilla de 1,21-4,89³⁶.

Por estos motivos, la Comisión Europea ha desarrollado un consenso de expertos para establecer unas guías de práctica clínica en conductores con SAHS³⁷ y definir e identificar la población en riesgo de padecer esta enfermedad, junto con las recomendaciones sobre la obtención/renovación del carnet de conducir en este tipo de conductores y la puesta en marcha de programas de información y educación³⁸.

De igual modo, la American Thoracic Society ha actualizado su declaración de 1994 sobre el SAHS, somnolencia y riesgo al conducir en conductores no profesionales³⁹. Las recomendaciones van en la línea del resto de sociedades científicas, y en los casos de pacientes con alta sospecha de SAHS aconseja indicar una PSG lo antes posible, de hecho establece como meta tenerla antes de un mes. No aconsejan usar CPAP empírica con el solo propósito de reducir el riesgo de AT. En los pacientes con SAHS confirmado es perentorio el tratamiento con CPAP para reducir el riesgo de accidente. Es necesaria, además de la evaluación diagnóstica, una educación centrada en el paciente y su familia para reducir la prevalencia de AT en pacientes de SAHS, considerados de alto riesgo.

Algunos estudios han encontrado relación entre la gravedad del SAHS y el riesgo de AT, y otros no han podido demostrarlo. Sin embargo, es llamativo que no haya podido encontrarse una relación dosis-respuesta entre ambos, es decir, no se ha comprobado que, a mayor número de apneas-hipopneas por hora, mayor número de accidentes. Además, es difícil discernir entre los diferentes factores de confusión, como son las alteraciones visuales y la cantidad de tiempo dedicado a conducir. Desde la Comisión Europea se pone en marcha el proyecto IMMORTAL⁴⁰ para analizar la relación entre diferentes condiciones médicas y los AT. Los resultados muestran una significación estadística en los riesgos relativos (RR), desde alteraciones en la visión (RR: 1,09), enfermedades cardiovasculares (1,23), alcoholismo (2,00) y hasta SAHS (3,71).

3.1. Definición global

Designación de la vía clínica: Proceso de atención a conductores de vehículos a motor con sospecha de SAHS.

Designación funcional: Conjunto de actuaciones ante un conductor con sospecha de SAHS. Se programan las actividades a realizar para el diagnóstico y se facilitan los procesos

asistenciales a realizar en aquellos sujetos con el diagnóstico de SAHS que precisan un informe sobre su situación, con vistas a la obtención o renovación de un permiso de conducción.

Límite de entrada:

- Definición de la población en riesgo.
 - Conductores profesionales (categoría 2)
 - Conductores privados (categoría 1)

A pesar de que los profesionales conducen muchos más kilómetros que los conductores privados, como grupo tienen mucha menos significación que el otro grupo al ser este último inmensamente mayor en número de personas. Además, se ha demostrado que los profesionales tienen menos accidentes por kilómetro en comparación con los conductores privados, quizás debido a su pericia.

Límite final:

Establecer el diagnóstico de SAHS e informe/recomendación para las autoridades de la Dirección General de Tráfico.

Límites marginales:

Conductores que presentan somnolencia u otra dificultad para la conducción y no son diagnosticados de SAHS.

3.2. Destinatarios y objetivos

Conductores

- Los centros de reconocimiento de conductores derivarán hacia Atención Primaria ante la sospecha clínica de SAHS.
- Valoración en una unidad de TRS.
- Información clara y precisa de su proceso, con las posibilidades de tratamiento y las responsabilidades que se contraen durante la conducción tras el diagnóstico de SAHS.

- Esta información debe estar coordinada entre los distintos niveles asistenciales, con la salvaguarda de la información confidencial que obligan las leyes de protección de datos.

Familiares

- Información del proceso diagnóstico y terapéutico similar al resto de los pacientes con SAHS.
- Reconocer las características especiales, sobre todo relacionadas con la conducción.

Profesionales de otros niveles: centros de reconocimiento

- Fluidez en el intercambio de información.
- Compromiso de elaboración de informes concisos sobre el diagnóstico y tratamientos.
- Análisis cuantitativo objetivado (medios electrónicos) del cumplimiento de las terapias prescritas.
- Formación en la búsqueda de síntomas residuales a pesar de un correcto diagnóstico y tratamiento.

3.3. Componentes

Identificación

Estrategia de detección: el programa debe estar basado en datos objetivos. En primer lugar tenemos cinco elementos:

- Género
- Edad
- Peso
- Altura
- Accidentes de tráfico previos

Luego, la presencia de síntomas:

- Ronquidos
- Pausas de apnea
- Calidad del sueño
- Somnolencia diurna

Con ello se propone un cuestionario para descartar el SAHS:

1. Género
2. Edad
3. Peso
4. Altura
5. ¿Se ha quedado dormido o casi dormido al volante?
6. ¿Ha tenido algún accidente de tráfico serio, debido al cansancio o sueño, en los últimos 3 años?
7. ¿Ronca muy fuerte casi todas las noches?
8. ¿Le han informado que deja de respirar por las noches?
9. ¿Se levanta descansado por las mañanas?
10. ¿Tiene hipertensión arterial?
11. Test de somnolencia de Epworth

La puntuación se basa en los siguientes valores:

- P.1. Mujer = 1; varón = 2
- P.2. Edad: < 30 años = 1; > 30 años = 2
- P.3-4. IMC < 30 kg/m² = 1, 31-35 = 2, >35 = 3
- P.5. Respuesta positiva = 3, negativa = 0, no sabe = 2
- P.6. Respuesta positiva = 4, negativa = 0, no sabe = 3
- P.7. Respuesta positiva = 2, negativa = 0, no sabe = 1
- P.8. Respuesta positiva = 1, negativa = 0, no sabe = 0
- P.9. Respuesta negativa = 2, positiva = 0, no sabe = 1
- P.10. Epworth: 11-14 = 2, 15 o más = 4

Un resultado de 10 o más en este test de detección se considera positivo y debería incluirse una recomendación médica que incluyese una prueba diagnóstica, antes de tomar una decisión sobre la renovación/entrega del permiso de conducir.

Confirmación diagnóstica/ tratamiento/seguimiento

- Las decisiones que se adopten sobre este punto tienen que adaptarse a los diferentes aspectos que se afronten. No es igual un paciente con sospecha de SAHS sin diagnóstico que un paciente con SAHS severo que lleve correctamente el tratamiento (y puede objetivarse). De igual modo, no es la mismo un conductor con un SAHS leve. Nos encontramos ante una situación compleja, ya que es difícil adoptar normas universales, sabiendo que independientemente de la severidad de la enfermedad, los síntomas (sobre todo la somnolencia) pueden diferir de una persona a otra.
- La propuesta para la obtención de los permisos de conducir se basa en las siguientes recomendaciones:
 1. Conductores que se han identificado como positivo (para SAHS) en el cuestionario, que quieren obtener o renovar el permiso:
 - 1.A. Es necesario un informe médico que excluya o confirme la presencia de un SAHS moderado o severo.
 - 1.B. Un conductor con sospecha de SAHS puede recibir un permiso condicional (limitado en el tiempo) hasta que se obtenga el diagnóstico definitivo.
 2. Aquellos conductores ya diagnosticados de SAHS que quieren obtener o renovar su permiso de conducir:
 - 2.A. Cualquier candidato con SAHS que necesita tratamiento y (por cualquier razón) no lo recibe, no debería recibir el permiso.
 - 2.B. Cuando el conductor con SAHS es efectivamente tratado, de acuerdo con las recomendaciones médicas, debería recibir su permiso, siempre que cumpla con el tratamiento.

2.C. La necesidad de tratamiento, y su cumplimiento, debería ser examinado por su médico de forma regular, en intervalos no mayores de 2 años para los conductores del grupo 1 (no profesionales) y de un año para conductores del grupo 2 (profesionales).

- En todos los casos, el diagnóstico y el tratamiento debe ser realizado en un laboratorio de sueño acreditado y certificado por personal especializado en patología del sueño.
- La prueba diagnóstica de elección es la PSG.
- En aquellos pacientes con alta sospecha, puede indicarse una poligrafía respiratoria (PR), de forma inicial.
- Es recomendable tener una prueba diagnóstica lo antes posible, entre 1 y 3 meses tras la valoración inicial.

Es necesario favorecer la implantación de esta vía clínica para el control de conductores con SAHS, ya que es un campo con alta variabilidad clínica como se ha demostrado en un estudio de la British Thoracic Society⁴¹.

Por último, la responsabilidad final sobre los asuntos administrativos relacionados con la conducción de vehículos recae sobre los gobiernos de cada uno de los estados que forman parte de la Comunidad Europea, que se apoyarán en las recomendaciones de las sociedades científicas⁴².

Tabla 1. Principales trastornos del sueño en los ancianos

- Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
- Síndrome de piernas inquietas
- Movimientos periódicos de las piernas durante el sueño
- Insomnio
- Síndrome de fase adelantada de sueño
- Trastorno de conducta del sueño REM

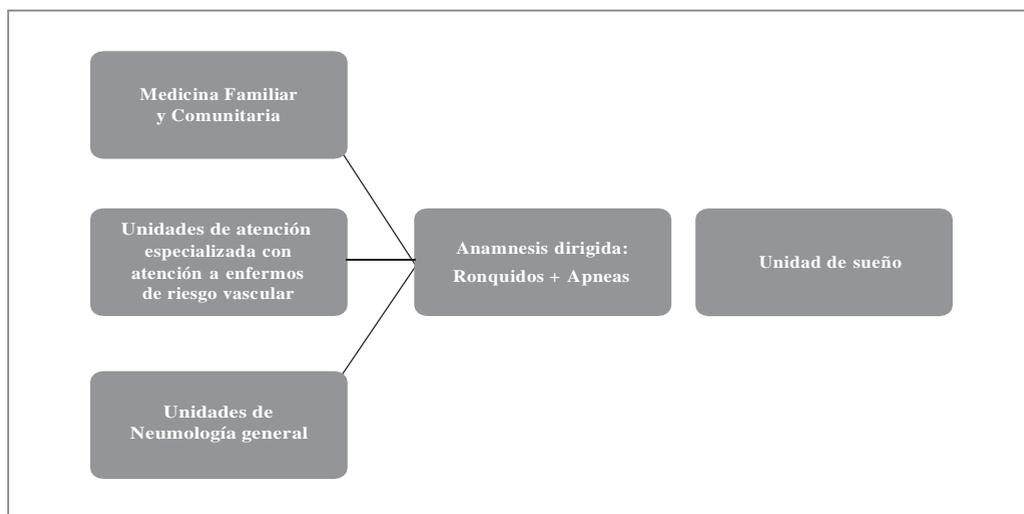
Tabla 2. Causas de colapsabilidad de la vía aérea superior en individuos de edad avanzada

- Aumento de la resistencia de la vía aérea al dormir
- Disminución del diámetro de la faringe por depósito de grasa mural
- Disfunción muscular faríngea
- Alteraciones de los reflejos dilatadores de la faringe
- Alteración de la estructura del sueño
- Mayor inestabilidad respiratoria durante el sueño (eventos centrales)
- Período posmenopáusico de la mujer
- Pérdida de dientes
- Frecuentes comorbilidades que son factores de riesgo (ictus, insuficiencia cardíaca, hipotiroidismo, etc.)

Tabla 3. Síntomas atribuibles al SAHS

Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos
<ul style="list-style-type: none"> - Excesiva somnolencia diurna - Sensación sueño no reparador - Cansancio crónico - Cefalea matutina - Irritabilidad - Apatía - Depresión - Dificultades concentración - Pérdida de memoria - Disminución de la libido 	<ul style="list-style-type: none"> - Ronquidos - Apneas observadas - Episodios asfícticos - Movimientos anormales - Diaforesis - Nicturia 3-4 - Pesadillas - Sueño agitado - Insomnio - Reflujo gastro esofágico

Figura 1. Confirmación diagnóstica, clasificación y exploraciones complementarias



Bibliografía

1. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 893-900.
2. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4515.
3. Whitney CW, Enroght PL, Newman B, Bonekat W, Foley D, Quan SF. Correlates of daytime sleepiness in 4,578 elderly persons: the Cardiovascular Health Study. *Sleep* 1998; 21: 27-36.
4. Saunamaki T, Jenkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 277-288.
5. Kadotani H, Kadotani T, Young T, Peppard PE, Finn L, Colrain IM, et al. Association between apolipoprotein E epsilon4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA* 2001; 285: 2888-2890.
6. Gottlieb DJ, DeStefano AL, Foley DJ, Mignot E, Redline S, Givelber RJ, et al. APOE epsilon4 is associated with obstructive sleep apnea/hypopnea: The Sleep Heart Health Study. *Neurology* 2004; 63: 664-668.
7. Martínez-García MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-2129.
8. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
9. Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317-2321.

- 10 Cusida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
- 11 Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med* 2000; 22: 116-120.
- 12 Baldwin CM, Griffith KA, Nieto J, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2001; 24: 96-105.
- 13 Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Román-Sánchez P, González V, Amorós C, Monserrat JM. Obstructive sleep apnea has little impact on quality of life in the elderly. *Sleep Med* 2009; 10: 104-111.
- 14 Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim JW, Ahn HJ. Endothelial dysfunction and inflammatory reactions of elderly and middle-aged men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2009; 13: 11-17.
- 15 Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-360.
- 16 Johansson P, Alehagen U, Svanborg E, Dahlstrom U, Brostrom A. Sleep disordered breathing in an elderly community-living population: Relationship to cardiac function, insomnia symptoms and daytime sleepiness. *Sleep Med* 2009; 10: 1005-1011.
- 17 Muñoz R, Durán-Cantolla J, Martínez-Vila E, Gallego J, Rubio R, Aizpuru F, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006; 37: 2317-2321.
- 18 O'Hara R, Schroder CM, Kraemer HC. Nocturnal sleep apnea-hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon4 carriers. *Neurology* 2005; 65: 642-644.
- 19 Lavie P, Lavie L, Herer P. All cause mortality in men with sleep apnea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 27:1-7.

20. Barbé F, Durán-Cantollá J, Capote F, De la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension Patients With Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 18-26.
21. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-González C, De la Cruz-Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment. A prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 909-916.
22. Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-Term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
23. Dalmases M, Solé-Padullés C, Torres M, Embid C, Núñez MD, Martínez-García MA, et al. Effect of CPAP on cognition, brain function and structure among elderly patients with obstructive sleep apnea: a randomized pilot study. *Chest* 2015; 148: 1214-1223.
24. Qiong O, Yong-Chi C, Sheng-Qing Z, Xiang-Ting T, Chun-Huan H, Xi-Lin L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in elderly patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: a cohort study. *PLoS One* 2015; 10: e0127775.
25. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
26. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-366.
27. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.

- 28 West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969-974.
- 29 Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-764.
- 30 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- 31 Hudgel D, Anderson WM, Boehlecke, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al., Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 737-747.
- 32 Foster GD. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1619-1626.
- 33 Chirinos JA. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014 junio 12; 370: 2265-2275.
- 34 Lamberts M. Cardiovascular risk in patients with sleep apnoea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. *J Intern Med* 2014; 276: 659-666.
- 35 Garbarino S, Repice AM, Traversa F, Spigno F, Mascialino B, Mantineo G, et al. The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents. *Sleep* 2001; 24: 203-206.
- 36 Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 573-581.

37. McNicholas WT (editor). *New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group*. Bruselas, Comisión Europea, 2013.
38. Unión Europea. Commission Directive 2014/85/EU of 1 July 2014, amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. OJ L 194, 2-7-2014, p. 10-13.
39. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1259-1266.
40. Vaa T. *Impairment, diseases, age and their relative risks of accident involvement: Results from a meta-analysis*. Institute of Transport Economics, Oslo, 2003.
41. Dwarakanath A, Ghosh D, Jamson SL, Baxter PD, Twiddy M, Elliot MW. Variability in clinician's perception regarding fitness to drive in patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) - On behalf of the British Thoracic Society Sleep Apnoea SAG. *Thorax* 2013; 68 (Suppl 3): A5-A6.
42. Bonsignore MR, Randerath W, Riha R, Smyth D, Gratziou C, Goncalves M, et al. New rules on driver licensing for patients with obstructive sleep apnoea: EU Directive 2014/85/EU. *Eur Respir J* 2016; 47: 39-41.

¿Cómo debemos abordar el cumplimiento en el síndrome de apnea del sueño?

Autores

Eusebi Chiner Vives

Patricia Pérez Ferrer

Miguel Ángel Martínez García

Resumen

Las primeras semanas de tratamiento con CPAP son fundamentales para garantizar una adherencia sólida a largo plazo. La información actualmente disponible muestra que las intervenciones extra tiene un impacto positivo en el cumplimiento. Estas intervenciones deberían guiarse por criterios de simplicidad y economía, y dirigirse en un futuro inmediato hacia la monitorización telemática en domicilio. Los efectos secundarios pueden resolverse fácilmente y requieren abordaje en ocasiones multidisciplinar, para lo que será clave el papel de la enfermería. El cumplimiento mínimo consensuado de la CPAP es de 4 horas diarias durante el 70% de las noches de la semana (media de 3 horas diarias), aunque el cumplimiento de 6 horas diarias parece proteger de forma más contundente frente a las complicaciones cardiovasculares. El incumplimiento mantenido, tras el fracaso de intervenciones activas, obliga a la suspensión de la CPAP y a evaluar, junto a las medidas generales, otros tratamientos alternativos.

1. Introducción

El tratamiento del síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) tiene varios objetivos principales: aliviar las manifestaciones clínicas, restablecer la calidad del sueño, normalizar los eventos respiratorios y corregir las desaturaciones nocturnas de oxígeno para así disminuir las consecuencias negativas de la enfermedad.

La administración de presión positiva en la vía aérea (PAP) es el pilar principal del tratamiento del SAHS y debería ser utilizado de por vida, todos los días y durante todo el periodo de sueño del paciente. El cumplimiento reseñado en la literatura es variable y oscila entre 30 y 70%, similar a la adherencia reportada para la terapia inhalada en el asma, los antiepilépticos y la medicación antidiabética¹. El cumplimiento en el SAHS es un objetivo fundamental para la investigación, y también es un objetivo prioritario para los sistemas de salud en la búsqueda del equilibrio entre coste y eficiencia. Precisamente en el cumplimiento se sustentan los beneficios en la esfera neurocognitiva y cardiovascular del tratamiento, así como los beneficios percibidos en la calidad de vida².

Existen unas recomendaciones básicas para el tratamiento del SAHS, como son la higiene del sueño, el ejercicio físico, la pérdida de peso, el control de la posición corporal durante el sueño o la no ingesta de alcohol y sedantes antes de dormir, que son beneficiosas y aplicables a la globalidad de los pacientes³. Según nuestro conocimiento, el grado de cumplimiento de las recomendaciones generales no ha sido evaluado.

Entre las distintas modalidades de PAP, la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) proporciona una presión constante durante la inspiración y la espiración. La presión binivel (BIPAP) proporciona dos presiones ajustables bien diferenciadas, una mayor durante la inspiración (IPAP) y otra menor durante la espiración (EPAP). En la ventilación servoadaptativa (ASV) se programa una EPAP fija (para prevenir los eventos respiratorios obstructivos) y un rango de presiones mínima y máxima de IPAP (que el ventilador va ajustando según el análisis de los ciclos respiratorios previos del paciente para así estabilizar la ventilación). Por último, los sistemas de ajuste automático de presión (APAP) aportan la mínima CPAP necesaria para eliminar los eventos respiratorios.

La aplicación de PAP disminuye la colapsabilidad de la vía aérea superior y corrige los eventos respiratorios que desencadenan todos los fenómenos fisiopatológicos asociados al SAHS.

La repercusión del tratamiento ha sido evaluada en distintos aspectos, y así se ha visto que se obtienen mayores beneficios en pacientes más graves. Como efectos más relevantes, ha demostrado disminuir las cifras de tensión arterial, influir en la historia natural de la enfermedad cardiovascular, disminuir el riesgo de nuevos eventos cerebrovasculares y de accidentes de tráfico, mejorar la calidad de vida y la percepción subjetiva de enfermedad, disminuir el consumo de recursos sanitarios y, a largo plazo, la mortalidad⁴.

Los efectos secundarios pueden comprometer el correcto cumplimiento a largo plazo y también la aceptación inicial del tratamiento. De ahí la importancia de su reconocimiento, tanto en fases iniciales, por parte del especialista, como en el seguimiento largo plazo, a cargo de atención primaria o de la enfermera especializada. Recientemente se ha revisado ampliamente este apartado, que detallamos a continuación⁵.

2. Efectos secundarios

Algunos trabajos han señalado que los efectos secundarios de la PAP comprometen la adherencia, aunque otros no han encontrado correlación, ya que los pacientes pueden estar dispuestos a tolerar los efectos secundarios, si hay una mejoría significativa de los síntomas previos al tratamiento. Los efectos secundarios afectan al 30-50 % de pacientes y aunque en su mayoría son menores, podrían interrumpir o condicionar un menor uso, por lo que parece prudente minimizarlos^{6,7}.

Se ha descrito un perfil de personalidad denominada Tipo D (*distressed*), caracterizada por una combinación de afectividad negativa e inhibición social que se asocia con un cumplimiento significativamente menor del tratamiento y mayor percepción de efectos adversos, por lo que quizá este tipo de pacientes puedan requerir una especial atención para mejorar la adherencia⁸. Recientemente se ha propuesto un instrumento para cuantificar los efectos adversos denominado SECI (*side effects CPAP inventory*), que consiste en un cuestionario que recoge 15 efectos adversos, cada uno de ellos con tres escalas que cuantifican la frecuencia percibida y la magnitud de su efecto⁹. En general, éstos pueden estar relacionados con síntomas nasofaríngeos, con la interfase o la ruta nasal y con la presión administrada.

Encontrar una interfase aceptable, cómoda y bien ajustada es fundamental para mejorar la adherencia al tratamiento. Esta interfase debería ser controlada por la enfermera o la fisioterapeuta en cada visita, que procederían a cambiarla si fuera necesario. No obstante, tampoco

hay evidencia de que un tipo de interfase sea superior a otro, aunque las máscaras oronasaes son menos aceptadas que las nasales y se han relacionado con síntomas depresivos, baja presión efectiva y efectos adversos.

Para minimizar las fugas bucaes, puede añadirse una pieza de mentón (barbuquejo), un humidificador, o cambiar a una máscara oronasaal. A veces, las fugas mejoran con pequeños cambios de presión, pero en otros casos pueden requerir un cambio a sistema BIPAP o APAP.

A continuación se describen los principales efectos secundarios de la terapia con PAP. A modo de resumen, en la tabla 1 se muestran todos ellos, así como las principales medidas a adoptar.

2.1. Efectos secundarios menores

Claustrofobia

Aunque algunos pacientes manifiestan sensación de claustrofobia, a menudo se debe a problemas con la mascarilla o la interfase, por congestión nasal o problemas con el puerto espiratorio. Existen pocos estudios comparativos entre mascarillas, y en este sentido, la claustrofobia parece depender más de la propia máscara nasal que del modelo utilizado. La claustrofobia se puede reducir en algunos pacientes mediante el uso de una presión «rampa» frenando el aumento de la presión al inicio del sueño o efectuando una desensibilización gradual mediante un programa de educación. El cambio de la máscara nasal por olivas nasales puede corregir el problema, si bien éstas pueden causar irritación en las narinas y suelen ser poco confortables cuando se requieren niveles altos de presión.

Efectos secundarios nasales

Los efectos secundarios nasales ocurren en 15-45% de los pacientes, y en algunas series alcanza el 95%. La mayoría de pacientes experimentan congestión autolimitada al principio del tratamiento. A largo plazo, la sequedad de la mucosa nasal puede causar dolor o congestión crónica. La fisiopatología de los síntomas nasales es multifactorial y poco conocida. Por una parte, la PAP puede provocar vasodilatación y producción de moco por sensibilización

de los presorreceptores de la mucosa, como respuesta a la distensión nasal. Algunos estudios han mostrado que los síntomas nasales producidos por la PAP están en relación con efectos inflamatorios, tanto locales como sistémicos, que son dosis dependientes, y que dan lugar a disminución del aclaramiento mucociliar y estimulación de citoquinas inflamatorias (IL-6 y 8), que favorecen la atracción de neutrófilos y son causantes de la rinorrea y otros síntomas.

Las fugas bucales pueden causar aumento de resistencias nasales, probablemente por exposición de la mucosa nasal a altos flujos con baja humedad relativa. Además, estas fugas interrumpen la capacidad de la mucosa nasal para mantener la correcta humidificación, lo que empeora los síntomas de rinitis. En algunos pacientes que llevan años con predominio de respiración bucal, al restablecerse la respiración nasal con la PAP puede ponerse de manifiesto una rinitis alérgica ya existente. En otros, la obstrucción nasal es fija debido a lesiones como pólipos, hipertrofia de cornetes o desviación del tabique⁶.

El tratamiento de los síntomas nasales requiere un abordaje múltiple. Al principio del tratamiento puede ser útil el empleo de un vasoconstrictor nasal (no superior a una semana) o de esteroides intranasales en el momento de acostarse, y cuando existe rinorrea, un anticolinérgico intranasal o antihistamínicos nasales u orales.

A los pacientes con síntomas persistentes de congestión nasal o de obstrucción nasal evidente, se les debería realizar una nasofaringoscopia. Estos pacientes podrían requerir cirugía correctiva, aunque, generalmente, en estos casos la obstrucción nasal debería ser muy importante. La mayoría de problemas crónicos nasales se benefician de sistemas de humidificación añadidos al circuito de PAP y de la reducción de las fugas mediante una mascarilla adecuada. No hay datos objetivos disponibles del efecto de los descongestionantes nasales o de la humidificación sobre las tasas de cumplimiento^{6,7}. Al igual que cuando existe claustrofobia, la adecuación de presión, el cambio a APAP o BIPAP y la educación sobre el uso de la rampa son opciones complementarias a las anteriormente indicadas.

Sequedad faríngea

Los síntomas nasofaríngeos más a menudo reportados incluyen sequedad y tos irritativa, que suelen acompañar a los síntomas nasales y pueden estar relacionados con la liberación de mediadores inflamatorios, como resultado de la reducción de la humedad relativa en el

gas inspirado. La humidificación y la incorporación de un humidificador térmico que caliente el aire suministrado pueden mejorarlos. Los pacientes de edad avanzada, aquellos que reciben medicamentos que causan sequedad de mucosas, los pacientes con síntomas nasales crónicos y aquellos a los que se les ha practicado una uvulopalatofaringoplastia previa, son más propensos a requerir un humidificador térmico. En pacientes seleccionados, el uso de una máscara oronasal puede aumentar la humedad relativa del gas inspirado.

Lesiones cutáneas

Los efectos adversos cutáneos son leves y se producen por mal ajuste de la interfase, tamaño inadecuado o fugas, y consisten en dermatitis irritativa de contacto y raramente úlceras de decúbito, con mayor frecuencia en el puente nasal y en las alas de la nariz. Las lesiones se benefician del uso de apósitos coloides y cambios transitorios de interfase, así como de un ajuste adecuado.

Complicaciones oculares

Se ha descrito aumento de frecuencia de irritación ocular, sequedad corneal y metaplasia escamosa tras uso prolongado de PAP, y de manera anecdótica, aumento de la presión intraocular, úlceras corneales recurrentes, queratitis del limbo ocular y conjuntivitis bacteriana, probablemente debido a fugas dirigidas hacia los ojos, aunque también se ha atribuido algún caso a paso del aire desde la nariz al ojo a través del conducto nasolacrimal.

Ruido

Aunque los generadores se encuentran normalmente bien aislados acústicamente, en pacientes susceptibles pueden causar molestias, si bien con mayor frecuencia el ruido se produce por fugas en la mascarilla o en el propio puerto espiratorio. La superación del problema del ruido precisa de un período de adaptación, aunque en algunos casos el cambio de mascarilla puede mejorar la tolerancia al mismo. En ocasiones, la queja es del acompañante más que del propio paciente, lo que puede obligar a cambios de hábito de sueño, uso de tapones, etc. Retirar la máquina de la cabecera de la cama o colocarla en un lugar cerrado puede paliar el problema. Puede ser necesario añadir una longitud de tubuladura extra para alejar la fuente acústica, pero para ello es importante volver a comprobar las presiones. Las máquinas más

modernas incorporan una compensación automática de altitud para asegurar que las presiones sean efectivas a distintos niveles de altitud.

Aerofagia

Aunque los síntomas de reflujo gastroesofágico son comunes en pacientes con SAHS, en algunos pacientes tratados con PAP puede aparecer aerofagia, que a su vez empeora los síntomas de reflujo debido a la aparición de distensión gástrica. Esta provoca relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior. Hasta el momento no existen datos sobre el manejo de la aerofagia y sobre si el cambio a otro tipo de sistemas pudiera influir sobre la misma. Se ha señalado que el baclofeno, un fármaco que reduce la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, pudiera ser beneficioso. La reducción de presión y el cambio a APAP o BIPAP pudieran reducir la aerofagia.

2.2. Efectos secundarios mayores

A pesar de los miles de pacientes que actualmente utilizan PAP, las complicaciones mayores son excepcionales.

Epistaxis

Se ha descrito algún caso aislado de epistaxis masiva, aunque epistaxis leves pueden aparecer en pacientes con sequedad nasal.

Barotrauma

Raramente se ha descrito neumocéfalo. La PAP nasal no debe ser utilizada en pacientes con una historia reciente de cirugía o trauma que haya causado una fuga de líquido cefalorraquídeo. Excepcionalmente se ha descrito neumotórax y neumopericardio en pacientes con enfisema bulloso.

Crisis de agitación

En pacientes con antecedentes psiquiátricos del tipo esquizofrenia, se ha recomendado el ajuste de la medicación previa o simultáneamente al inicio del tratamiento con PAP por la

posibilidad de desencadenar una crisis de agitación o pánico, al inducir cambios agudos en los neurotransmisores, tras restaurar la arquitectura de sueño y rebote de REM¹⁰.

3. Cumplimiento de la PAP y factores predictores del mismo

La PAP constituye el tratamiento de primera línea en el SAHS, y debe ser empleado durante todos los periodos de sueño del individuo. Como todo tratamiento crónico, se enfrenta a un constante problema de cumplimiento. La falta de cumplimiento ya se evidenciaba en los primeros trabajos en la década de los años noventa, y hoy en día es universalmente aceptada. En la literatura sobre la definición del cumplimiento se ha empleado distinta terminología¹¹.

- **Indicación:** proporción de pacientes que cumplen criterios para el tratamiento con PAP y tienen la presión óptima ya calculada.
- **Aceptación:** proporción de pacientes que aceptan inicialmente la PAP y empiezan el tratamiento en su domicilio.
- **Adherencia:** proporción de pacientes con prescripción de PAP que refieren seguir usándola.
- **Tolerancia:** proporción de pacientes que refieren ser capaces de usar la PAP sin efectos secundarios.
- **Uso:** proporción de pacientes con dispositivos PAP encendidos más de un determinado periodo de tiempo predefinido de forma arbitraria.
- **Cumplimiento:** proporción de pacientes que están usando dispositivos PAP y siguiendo unos criterios preestablecidos (ej.: llevar la interfase colocada).

Los factores que se han relacionado con el cumplimiento de la PAP son múltiples. La tabla 2 enumera los más estudiados. De todos ellos, los más importantes parecen ser la percepción de los síntomas y la mejoría en la vigilancia y la actividad diurnas. Una revisión reciente de la literatura analiza los factores que influyen en este fenómeno, y parece que la asociación con la gravedad de la enfermedad es más débil de lo que cabría esperar. Por el contrario, los factores psicológicos son muy influyentes en el cumplimiento, así como el apoyo social del paciente, especialmente por su cónyuge, y algunos factores técnicos relacionados con el

dispositivo parecen también tener un efecto modificador en el cumplimiento¹². Los factores con influencia negativa provocan que el abandono en el tratamiento se sitúe alrededor del 23%, la mayoría durante el primer año, aunque estas cifras son extremadamente variables, con unos valores que oscilan entre el 4 y el 46% según los trabajos. Varios estudios han concluido que el patrón de uso se establece en las primeras semanas, de tal modo que el grado de cumplimiento durante los primeros 3 meses puede predecir el uso a largo plazo del dispositivo^{13,14}, mientras que la cumplimentación mejora con el tiempo de uso^{14,15}.

El tiempo mínimo de empleo de la PAP es controvertido, aunque existe consenso al considerar como buena adherencia la utilización del dispositivo un mínimo de 4 horas/noche durante el 70% de las noches de la semana, que equivaldría, a efectos prácticos, a una media de 3 horas/noche.

Si establecemos como punto de corte un uso mínimo de 4 horas/noche, entre un 29% y un 83% de los pacientes se considerarían no cumplidores^{16,17}. La excelencia la podemos situar en una cumplimentación de un mínimo de 6 horas/noche, ya que de esta forma optimizaríamos el tratamiento con la supresión de los síntomas y conseguiríamos una reducción de la tensión arterial en los hipertensos^{18,19}.

4. Intervenciones para mejorar el cumplimiento

Varios trabajos han ensayado estrategias complementarias al seguimiento habitual, tales como refuerzo telefónico, sesiones educacionales de grupo, apoyo intensivo domiciliario por enfermería, etc.²⁰. Los recursos encontrados en la literatura son múltiples, y se pueden separar en tres etapas diferentes (tabla 3). Las intervenciones pueden oscilar desde muy sencillas hasta extremadamente complejas.

Intervenciones simples

La mayoría de los programas combinan varias estrategias en diferentes momentos, lo que en ocasiones ayuda a mejorar el cumplimiento, pero a su vez dificulta la posibilidad de realizar comparaciones. Es patente que alguna intervención, por simple que sea, parece mejor que no realizar ninguna intervención.

Llamadas telefónicas: algunos trabajos muestran que una llamada telefónica al paciente reduce en una tendencia al mayor cumplimiento respecto a la no intervención²¹.

Documentación escrita: su entrega al paciente también parece crear una tendencia al aumento del cumplimiento²¹.

Sesiones educativas: esta estrategia ha demostrado aumentar el cumplimiento y mejorar la vigilancia diurna. Se trataría de dos sesiones grupales de 45 minutos de duración, al inicio y a la semana del tratamiento. En la primera se exponen las consecuencias del SAHS y la eficacia de la PAP, y en la segunda se discuten los cambios observados, la mejoría en la salud, efectos secundarios, etc., se revisan los objetivos iniciales y se plantean objetivos realistas personalizados²².

Terapia cognitivo-conductual: ha demostrado favorecer la aceptación y el cumplimiento del tratamiento. Se trataría de dos sesiones de una hora de duración, con videos educativos, ajuste personalizado de la interfase, información tanto oral como escrita sobre la enfermedad y su tratamiento y utilización de técnicas de relajación en las que el paciente estaría acompañado de su pareja²³.

Entrevista motivacional: ha mostrado resultados positivos en el cumplimiento, sobre todo al tercer mes. Se trataría de recibir tres sesiones con personal de enfermería que realice una entrevista motivacional para mejorar la adherencia²⁴.

Terapia musical: mejora el cumplimiento, aunque sólo se ha demostrado en el primer mes. Las sesiones consistirían en escuchar material de audio que incluye música de fondo que invita a la relajación, ejercicios de respiración y una guía para la colocación del dispositivo²⁵.

Visitas extraordinarias a la Unidad de Sueño: un apoyo extra a demanda del paciente aumenta el número de pacientes que acuden a las revisiones y es el primer paso para resolver problemas de forma temprana o considerar tratamientos alternativos²⁶.

Intervenciones complejas

Se trata de programas que combinan actuaciones de educación con llamadas y visitas, ya sea en el hospital o en el domicilio, realizadas por un especialista en sueño o por enfermería. Como ya se ha comentado, parece que las primeras semanas son cruciales para el cumplimiento posterior, y los resultados de estas intervenciones refuerzan la idea de que cualquier apoyo extra en esta etapa va a incidir positivamente en el cumplimiento.

- Soporte intensivo: un programa intensivo ha demostrado mejorar el cumplimiento de la PAP, ya que aumenta las horas de uso cada noche y los días de uso a la semana. Hay varias estrategias descritas. Por ejemplo, se trataría de añadir al soporte habitual hospitalario una titulación de presión domiciliaria durante tres noches, así como visitas por parte de personal de enfermería especializado a la primera, segunda, cuarta y decimosexta semana del inicio del tratamiento. Otro programa propuesto sería la realización de visitas a domicilio por parte de miembros entrenados de la Unidad de Sueño en los meses 1, 2, 4, 5 y 6 tras inicio de la terapia²⁷.
- Escuela de CPAP: se trata de añadir sesiones educativas sobre el funcionamiento y manejo de los dispositivos y sus diferentes componentes. Habitualmente impartidas en el ámbito hospitalario por enfermería especializada o médicos de la Unidad del Sueño. También se puede apoyar usando material de vídeo²⁸.

Modelos integrados

El problema de las anteriores intervenciones complejas surge cuando se intenta su aplicación en la práctica clínica habitual, por lo que es necesario buscar programas que por su sencillez y coste puedan ser llevados a la práctica en la mayoría de los centros. En este sentido, las investigaciones van encaminadas a evaluar si las estrategias ambulatorias son efectivas a la vez que eficientes, para así mantener la calidad en la atención al paciente disminuyendo los costes del proceso asistencial.

Varios son los estudios que analizan si el uso de estrategias ambulatorias para el diagnóstico y el manejo del SAHS tienen impacto en el cumplimiento de la PAP. La combinación de poligrafía respiratoria junto con titulación con APAP no atendida en domicilio ha demostrado que no es inferior al abordaje tradicional hospitalario en cuanto a cumplimiento, incluso muestra tendencia a mejores resultados²⁹.

Así pues, si aceptamos la premisa de que el lugar y el sistema diagnóstico no parecen influir en la utilización posterior de la PAP, se impone la realización de estudios con estrategias de seguimiento diferentes a las habituales para valorar su utilidad³⁰, como indicamos a continuación.

- Diagnóstico domiciliario, prescripción médica y seguimiento por Enfermería: los programas basados en el seguimiento exclusivo por enfermería han mostrado resultados comparables a los de seguimiento tradicional, siendo coste-efectivos. Se trataría de realizar un diagnóstico mediante prueba domiciliaria, prescripción del tratamiento por parte de la Unidad del Sueño (tras valoración hospitalaria del paciente) y posteriormente realizar un seguimiento a cargo de enfermería de forma exclusiva. Estas visitas de enfermería se realizarían en el ámbito hospitalario a las 2 semanas, 3 y 6 meses tras la prescripción de la PAP³¹.
- Diagnóstico domiciliario, titulación domiciliaria y seguimiento por Enfermería: utilizando este esquema, tanto la calidad de vida, las escalas específicas de síntomas del sueño así como el cumplimiento se han mostrado similares respecto a los modelos tradicionales. Tras una prueba diagnóstica domiciliaria, se llevaría a cabo una titulación domiciliaria con APAP durante 4 noches, y según resultados se palearía una CPAP. El seguimiento sería de forma exclusiva por Enfermería al mes y a los tres meses. Se podrían realizar visitas extras o bien derivar a especialista de la Unidad del Sueño según criterio de Enfermería³².
- Diagnóstico domiciliario, contacto telefónico y seguimiento por Enfermería: en esta pauta no se han encontrado diferencias respecto a las estrategias tradicionales en cuanto a cuestionarios de síntomas y de actividad, calidad de vida y cumplimiento. Además, el estudio de costes ha demostrado que es una alternativa coste-efectiva. Esta estrategia se diferencia de la anterior en que se prescribe una presión empírica y se realiza una llamada telefónica al inicio del tratamiento por parte del médico para así reforzar el cumplimiento y mantener cierto vínculo con la Unidad de Sueño. Enfermería realizaría visitas programadas domiciliarias al mes, 3 y 6 meses, y también se prevé la posibilidad de remisión a la Unidad del Sueño a criterio del personal de Enfermería³³.

Telemedicina

La aplicación de las nuevas tecnologías de la comunicación es uno de los aspectos que está suscitando más interés en el campo de la medicina del sueño, debido al gran beneficio potencial de su uso.

- Apoyo telefónico: la realización de esta intervención durante el seguimiento ha mostrado mejorar el cumplimiento respecto a las estrategias tradicionales. Se trataría de diseñar cuestionarios telefónicos preparados para guiar la conversación de forma que el paciente cuente sus experiencias con la PAP y el tiempo de uso referido, se revisen los objetivos individualizados del tratamiento y se aporten consejos. Las llamadas serían semanales durante el primer mes y mensuales a partir de entonces. En caso de que el paciente no llamara en un tiempo razonable, podrían programarse llamadas automáticas por parte del sistema. Cada dos semanas, el médico recibiría un informe sobre estos contactos y podría decidir si hay que llevar a cabo alguna actuación extra ordinaria³⁴. Un amplio estudio francés, consistente en terapia estándar y cinco llamadas telefónicas de refuerzo, comparado con terapia estándar, mostró un mayor cumplimiento en el primer grupo³⁵. Un trabajo reciente ha mostrado la utilidad de un programa de cumplimiento mediante una aplicación telefónica tipo APP, basado en unas sesiones de entrenamiento previo por parte de personal competente³⁶.
- Teleconferencia: es posible la valoración clínica del paciente a través de videoconferencias sin su presencia física cercana. Los resultados, en términos de satisfacción del paciente y cumplimiento de la PAP, han sido similares a la evaluación presencial tradicional³⁷.
- Monitorización a distancia: la vigilancia de la efectividad de la terapia con PAP muestra resultados muy prometedores. Se trataría de usar dispositivos de PAP con tecnología instalada que recogen la información del dispositivo y la envían a la Unidad de Sueño mediante un sistema inalámbrico. En función del RDI residual, las fugas y las horas de uso, se confeccionaría un calendario de uso y se decidiría la actitud a adoptar. De este modo, se elimina la posibilidad de que el paciente no envíe la información o de que esta no sea del todo veraz³⁸.

Un reciente ensayo controlado aleatorio analizó el coste-efectividad de una estrategia basada en la telemedicina frente al seguimiento estándar comparando el cumplimiento, la rentabilidad y la calidad de vida. A los 6 meses se observaron niveles similares de cumplimiento, somnolencia diurna, calidad de vida, efectos secundarios y grado de satisfacción en ambos grupos, aunque el grupo de telemedicina fue más rentable, ya que los costes totales fueron

menores debido al ahorro en desplazamiento y a la disminución de los costes indirectos derivados de la productividad³⁹.

Los programas de telemedicina, en continuo desarrollo, están transformando de manera integral el comportamiento habitual en el abordaje de los pacientes con SAHS, rediseñando el proceso, integrando la información clínica, los árboles de decisiones, los flujos de trabajo y el autocuidado^{30,40}.

Ya hemos señalado al inicio del capítulo que el cumplimiento de la CPAP es fundamental para conseguir los objetivos de salud y el máximo equilibrio entre coste y eficiencia. Aunque el tratamiento en general es de por vida, existen determinadas circunstancias que obligarán a revisar su indicación e incluso a suspender el tratamiento, fundamentalmente en pacientes con incumplimiento manifiesto, para los cuales deberá buscarse un tratamiento alternativo. La SEPAR ha elaborado recientemente un documento, fruto del consenso, que constituye una guía para personal sanitario, empresas proveedoras y Administración. En él se recogen determinados aspectos a seguir en relación con el cumplimiento, la reevaluación y la suspensión del tratamiento que extractamos a continuación⁴¹.

5. Suspensión o modificación del tratamiento

5.1. Intolerancia y rechazo

Como con cualquier tratamiento, si una vez prescrita la CPAP por haber indicación de la misma el paciente presentara franca y probada intolerancia, deberá considerarse su retirada. Siempre habrá que diferenciar entre rechazo e intolerancia. Consideramos rechazo cuando el paciente se niega a aceptar el tratamiento o cuando lo ha intentado durante un período inferior a cuatro semanas sin conseguir aplicarlo. En estos casos siempre habrá que estar seguros de que se ha insistido lo suficiente, se ha suministrado la información adecuada, se han respondido todas las preguntas del paciente y se han intentado controlar los efectos secundarios. La intolerancia se define cuando el paciente ha intentado usar la CPAP durante más de 4 semanas y no ha conseguido adaptarse a la misma. En ambos casos, y si a pesar de reconducir la situación esto no es posible, deberán considerarse otras alternativas terapéuticas (figura 1).

Es necesario establecer un compromiso formal entre el paciente y/o sus familiares por el que se exprese claramente la obligatoriedad de cuidar el equipo suministrado y de realizar correctamente la terapia prescrita y la relación de circunstancias que pueden provocar la retirada del equipo (no adherencia al tratamiento, incumplimiento de la terapia, mal uso del equipo, etc.). SEPAR propone un documento unificado para estos efectos⁴¹.

La retirada de los equipos, en caso de que el paciente no siga el tratamiento por decisión personal irrevocable, debe acompañarse de un documento de baja del servicio firmado por el paciente o su responsable legal en el que consten las causas de la retirada. SEPAR recomienda este documento de retirada del tratamiento mediante un formato normalizado⁴¹.

5.2. Criterios de retirada del tratamiento por incumplimiento terapéutico y baja administrativa

Una vez establecida la indicación del tratamiento con CPAP, es fundamental el seguimiento de su adherencia. La implicación activa de los especialistas de sueño en el cumplimiento de los tratamientos prescritos con dispositivos de PAP es inherente a la sostenibilidad del sistema público. Una parte importante, y sensible, de la gestión en las Unidades de Sueño es la cumplimentación del tratamiento. De hecho, la cualificación de las Unidades incluye disponer de un plan de actuación dirigido a garantizar una buena adherencia al tratamiento a largo plazo y recomendar un control sistemático del cumplimiento mediante medidas protocolizadas.

La decisión de retirada del tratamiento por mal cumplimiento deberá individualizarse, tras haber indagado sobre las posibles causas del mismo y evaluado la posible mejoría sintomática obtenida con las medidas generales.

En cualquier caso, podríamos considerar incumplimiento manifiesto el inferior a una media de 3 horas/noche. En estos casos debería incluirse al paciente en un programa de cumplimiento (escuela de CPAP, enfermera de enlace, refuerzo telefónico) y efectuar una nueva evaluación. Transcurridos tres meses, si persistiera el incumplimiento se procedería a la retirada de la CPAP y a valorar un tratamiento alternativo.

Aunque existe en la actualidad suficiente consenso para considerar que un paciente cumplidor de CPAP puede ser seguido en atención primaria a partir del primer año, el papel de la misma en el control del cumplimiento inicial del tratamiento no ha sido evaluado.

Recientemente, Barbé, *et al.*⁴² aleatorizaron 101 pacientes al seguimiento de un programa de cumplimiento desde primaria o especializada, y comprobaron a los 6 meses que no existían diferencias entre ambos grupos en el grado de cumplimiento, calidad de vida, somnolencia y satisfacción de los pacientes, con un 60% de ahorro en coste económico en el grupo de atención primaria. No obstante, cabe considerar que todos los pacientes tenían SAHS grave y, por tanto, tenían una mayor probabilidad inicial de ser buenos cumplidores.

Tabla 1. Efectos secundarios del tratamiento con PAP y potenciales intervenciones

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA PAP	INTERVENCIONES
PRODUCIDOS POR LA INTERFASE	
Fugas aéreas Conjuntivitis Disconfort Ruido	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste de la máscara - Aprendizaje sobre el manejo de interfase - Cambios de modelo de interfase
Lesiones cutáneas	<ul style="list-style-type: none"> - Ajuste suave de la interfase - Evitar fugas - Alternar interfases - Uso de olivas nasales - Empleo de apósitos protectores con efecto barrera
Fugas bucales Sequedad bucal	<ul style="list-style-type: none"> - Tratar congestión nasal si existe - Barboqueo - Humidificador térmico - Interfase oronasal - Considerar BPAP, APAP o disminuir presión
Claustrofobia	<ul style="list-style-type: none"> - Olivas nasales - Desensibilización

(Continúa en la página siguiente)

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA PAP	INTERVENCIONES
Desconexión del sistema accidental	- Alarma de baja presión
SINTOMAS NASALES	
Congestión/obstrucción	- Esteroides nasales - Antihistamínicos (si componente alérgico) - Suero salino - Humidificador térmico - Interfase oronasal - Descongestionantes tópicos (uso limitado)
Epistaxis Dolor	- Suero salino - Humidificación
Rinorrea	- Bromuro de ipatropio nasal
OTROS PROBLEMAS	
Intolerancia a la presión	- Rampa - Considerar BPAP, APAP o disminuir presión - Prescripción temporal de una presión más baja (aceptando potencial RDI residual)
Aerofagia	- Considerar BPAP, APAP o disminuir presión

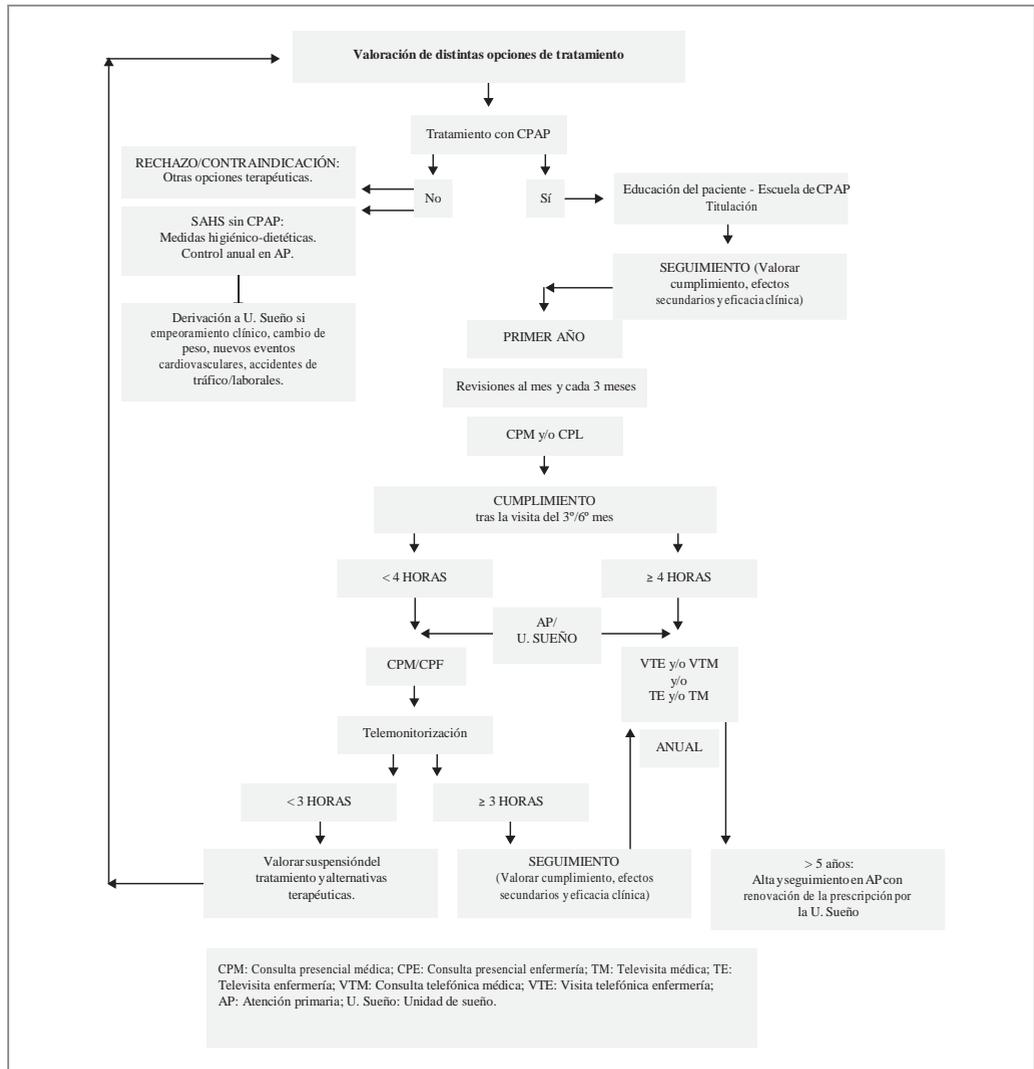
Tabla 2. Factores que influyen en el cumplimiento con PAP

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	Edad
	IMC
	Tipo de personalidad
	Depresión
	Percepción de síntomas
CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	Gravedad respiratoria (RDI)
	Excesiva somnolencia diurna
ELEMENTOS TECNOLÓGICOS	Calentador
	Humidificador
	Interfase
FACTORES PSICO-SOCIALES	Estatus socio-económico
	Expectativas de resultados
	Conocimientos específicos de la enfermedad
	Percepción de riesgo
	Autoeficacia
	Mejoría en vigilancia y actividad diurna
Apoyo social	

Tabla 3. Principales tipos de intervenciones para mejorar el cumplimiento con PAP

PREVIO AL INICIO	Refuerzo educativo por parte del prescriptor
	Sesiones educativas
	Terapia cognitivo-conductual
	Entrevista motivacional
	Terapia musical
AL INICIO DEL TRATAMIENTO	Titulación de presión
	Selección de interfase
	Sesiones de adaptación
	Refuerzo educativo
DURANTE EL SEGUIMIENTO	Llamadas telefónicas
	Visitas extraordinarias a demanda a la Unidad de Sueño
	Visitas a domicilio
	Refuerzo educativo por el proveedor del servicio domiciliario
	Técnicas de relajación
	Programas de telemedicina

Figura 1. Esquema del manejo y seguimiento del paciente con SAHS



Reproducida, con permiso, de la referencia 41

Bibliografía

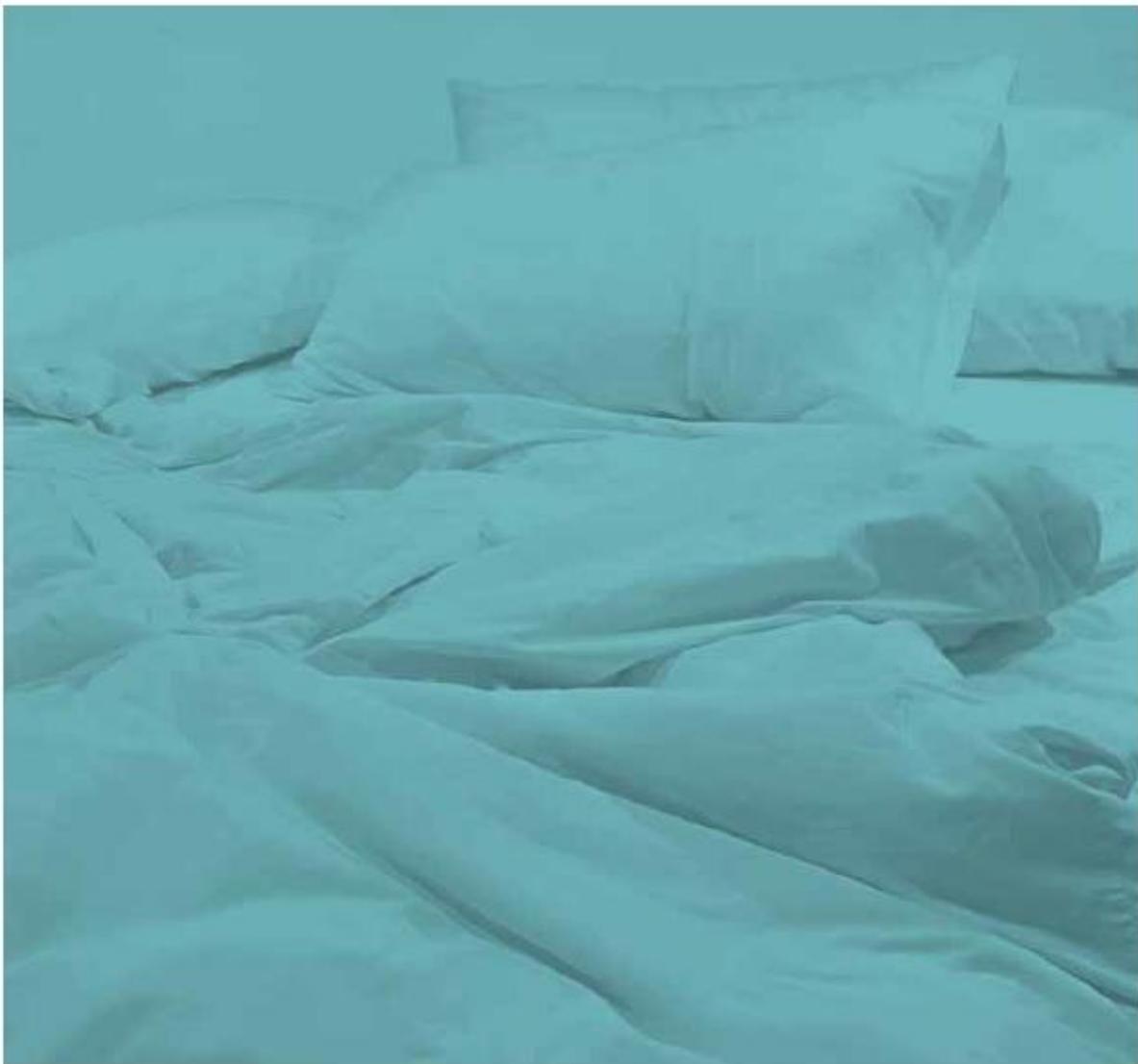
1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736-747.
2. Weaver TE. Don't start celebrating—CPAP adherence remains a problem. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 551-552.
3. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care* 2013; 187: 879-887.
4. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276.
5. Chiner Vives E, Sancho Chust JN, Senent Español C, Sergado Pons A. Efectos secundarios y cumplimiento de los equipos a presión continua. En: Montserrat JM, Leuza E. CPAP y otros sistemas de tratamiento en el SAHS. Manuales SEPAR de Procedimientos 30 vol. 2. Respira-Fundación Española del Pulmón-Separ, 2014.
6. Kalan A, Kenyon GS, Seemungal TA, Wedzicha JA. Adverse effects of nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea syndrome. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 888-892.
7. Alahmari MD, Sapsford RJ, Wedzicha JA, Hurst JR. Dose response of continuous positive airway pressure on nasal symptoms, obstruction and inflammation in vivo and in vitro. *Eur Respir J* 2012; 40: 1180-1190.
8. Broström A, Strömberg A, Mårtensson J, Ulander M, Harder L, Svanborg E. Association of Type D personality to perceived side effects and adherence in CPAP-treated patients with OSAS. *J Sleep Res* 2007; 16: 439-447.
9. Broström A, Arestedt KF, Nilsen P, Strömberg A, Ulander M, Svanborg E. The side-effects to CPAP treatment inventory: the development and initial validation of a new

- tool for the measurement of side-effects to CPAP treatment *J Sleep Res.* 2010; 19: 603-611.
10. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J. Acute psychosis after CPAP treatment in a schizophrenic patient with sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2001; 17: 313-315.
 11. Grunstein RR. Nasal continuous positive airway pressure treatment for the obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 1106-1113.
 12. Aloia MS. Understanding the problem of poor CPAP adherence. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 341-342.
 13. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1108-1114.
 14. Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 2011; 19 (S9): 136-143.
 15. Sucena M, Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO, Pieters T. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnoea: compliance increase with time in continuing users. *Eur Respir J* 2006; 27: 761-766.
 16. Hers V, Liistro G, Dury M, Collard P, Aubert G, Rodenstein DO. Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1997; 10: 973-976.
 17. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1124-1129.
 18. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726.

19. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007 Jun; 30: 711-719.
20. Sawyer AM, Gooneratne N, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review on CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 343-356.
21. Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 1997; 20: 284-289.
22. Aloia MS, Di Dio L, Ilniczky N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OSAHS. *Sleep Breath* 2001; 5: 13-21.
23. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: A randomized trial. *Sleep* 2007; 30: 635-640.
24. Olsen S, Smith SS, Oei TP, Douglas J. Motivational interviewing (MINT) improves continuous positive airway pressure (CPAP) acceptance and adherence: a randomized controlled trial. *J Consul Clin Psychol* 2012; 80: 151-163.
25. Smith CE, Dautz ER, Clements F, Werkowitch M, Whitman R. Patient education combined in a music and habit-forming intervention for adherence to continuous positive airway (CPAP) prescribed for sleep apnea. *Patient Educ Couns* 2009; 74: 184-199.
26. Lewis KE, Bartle IE, Watkins AJ, Seale L, Ebden P. Simple Interventions improve re-attendance when treating the sleep apnoea syndrome. *Sleep Med* 2006; 7: 241-247.
27. Damjanovic D, Fluck A, Bremer H, Müller-Quernheim J, Idzko M, Sorichter S. Compliance in sleep apnoea therapy: influence of home care support and pressure mode. *Eur Respir J* 2009; 33: 804-811.
28. Hui DS, Chan JK, Choy DK, Ko FW, Li TS, Leung RC, et al. Effects of Augmented Continuous Positive Airway Pressure Education and Support on Compliance and Outcome in a Chinese Population. *Chest* 2000; 117: 1410-1415.

29. Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: The Home PAP Study. *Sleep* 2012; 35: 757-767.
30. Chiner E, Andreu AL, Sancho-Chust JN, Sánchez-de-la-Torre A, Barbé F. The use of ambulatory strategies for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *Expert Rev Respir Med* 2013; 7: 259-273.
31. Tomlinson M, Gibson M. Obstructive sleep apnoea syndrome: a nurse-led domiciliary service. *J Adv Nursing* 2006; 55: 391-397.
32. Antic NA, Buchan C, Esterman A, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 501-508.
33. Andreu AL, Chiner E, Sancho-Chust JN, Pastor E, Llombart M, Gómez-Merino E, et al. Effect of an ambulatory diagnostic and treatment program in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012; 39: 305-312.
34. Sparrow D, Aloia M, DeMolles DA, Gottlieb D. A telemedicine intervention to improve adherence to continuous positive airway pressure: a randomized controlled trial. *Thorax* 2010; 65: 1061-1066.
35. Sedkaoui K, Leseux L, Pontier S, Rossin N, Leophonte P, Fraysse JL, et al. Efficiency of a phone coaching program on adherence to continuous positive airway pressure in sleep apnea hypopnea syndrome: a randomized trial. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 102.
36. Isetta V, Torres M, González K, Ruiz C, Dalmases M, Embid C, et al. A New Health application to support treatment of sleep apnoea patients. *J Telemed Telecare* 2015 Dic 15.
37. Parikh R, Touvelle MN, Wang H, Zallek SN. Sleep telemedicine: patient satisfaction and treatment adherence. *Telemed J E Health*. 2011; 17: 609-614.
38. Stepnowsky CJ, Palau JJ, Marler MR, Gifford AL. Pilot randomized trial of the effect of wireless telemonitoring on compliance and treatment efficacy in obstructive sleep apnea. *J Med Internet Res* 2007; 9: e14.

39. Isetta V, Negrín MA, Monasterio C, Masa JF, Feu N, Álvarez A, et al; SPANISH SLEEP NETWORK. A Bayesian cost-effectiveness analysis of a telemedicine-based strategy for the management of sleep apnoea: a multicentre randomized controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 1054-1061.
40. Kanter MH, Lindsay G, Bellows J, Chase A. Complete care at Kaiser Permanente: transforming chronic and preventive care. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2013; 39: 484-494.
41. González-Mangado N, Egea C, Chiner E, Capelastegui A, De Lucas P. Síndrome de apnea del sueño. En: Chiner E. Protocolo SEPAR de control y seguimiento de las terapias respiratorias domiciliarias. *Monogr Arch Bronconeumol* 2015; 2: 156-177.
42. Sánchez-de-la-Torre M, Nadal N, Cortijo A, Masa JF, Durán-Cantolla J, Valls J, et al. Respiratory Medicine Research Group. Role of primary care in the follow-up of patients with obstructive sleep apnoea undergoing CPAP treatment: a randomized controlled trial. *Thorax* 2015; 70: 346-352.



Editado por Editorial Respira - SEPAR
para la Sociedad Valenciana de Neumología



Editorial **Respira**

Con la colaboración de

