



Universitat de Lleida

Determinantes de la somnolencia diurna en el síndrome de apnea del sueño

Nuria Joana Roure Miró

Dipòsit Legal: L.924-2012
<http://hdl.handle.net/10803/83674>



Determinantes de la somnolencia diurna en el síndrome de apnea del sueño està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

Les publicacions incloses en la tesi no estan subjectes a aquesta llicència i es mantenen sota les condicions originals.

(c) 2012, Nuria Joana Roure Miró



Universitat de Lleida



TESIS DOCTORAL:

Determinantes de la somnolencia diurna en el síndrome de apnea del sueño

Nuria Roure Miró

DIRECTORES :

Dr. Ferrán Barbé Illa

Dr. Manuel Sánchez de la Torre





Universitat de Lleida

Departament de Medicina

Facultat de Medicina

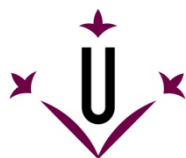
Memoria de Tesis para optar a grado de **Doctora por la Universitat de Lleida**
presentada por
Núria Roure Miró

Determinantes de la somnolencia diurna en el síndrome de apneas del sueño

Directores:

- Dr. Ferrán Barbé Illa
- Dr. Manuel Sánchez de la Torre

Lleida, febrero 2012

**UNIVERSITAT DE LLEIDA****Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques**C/Montserrat Roig, 2
Lleida-Catalonia-Spain

Telf. +34 973702403

Fax: +34 973702426

e-mail: secretariacmb.udl.es

Lleida, 31 de gener del 2012

Dr. Ferrán Barbé Illa, professor titular de la Universitat de Lleida,

Dr. Manuel Sánchez de la Torre , professor associat de la Universitat de Lleida ,

com a directors del treball de Tesi Doctoral " Determinantes de la somnolencia diurna en el síndrome de apnea del sueño", realitzat per la Sra. Núria Roure Miró,

CERTIFIQUEM

Que en el treball presentat per optar al Grau de Doctor de la Universitat de Lleida, s'han assolit els objectius fixats a l'inici de la Tesi els quals han estat realitzats en el Departament de Medicina de la Universitat de Lleida. La memòria que es presenta constitueix un treball compacte que dona resposta a tota una sèrie d'interrogants plantejats a l'entorn de la importància de l'estudi de la patologia del Síndrome d'Apnea del son i els determinants de la somnolència ja sigui per diferències de gènere o edat, variables polisomnogràfiques, antropomètriques o biològiques.

Per tant, considerem apte aquest treball per procedir a la seva lectura i defensa davant la comissió corresponent.

Per que així consti signem la present certificació a Lleida a 1 de febrer del 2012

Dr. Ferrán Barbé Illa

Dr. Manuel Sánchez de la Torre

*A la meua família,
especialment al Sergi, al Joel i la Joana*

*-Neo: ¿Qué verdad?
(ve su propio reflejo en las gafas oscuras)*

*-Morfeo: Que eres un esclavo Neo (..)
(Abre una cajita)*

*Ésta es tu última oportunidad. Después, ya no podrás echarte atrás.
Si tomas la pastilla azul; fin de la historia. Despertarás en tu cama y crearás lo que
quieras creerte.*

*Si tomas la roja, te quedas en el País de las Maravillas y yo te enseñaré hasta
dónde llega la madriguera de conejos.
(Neo coge la pastilla roja)*

*Recuerda: lo único que te ofrezco es la verdad..... Nada más.
(Neo la coge y se la toma)*

*Película **Matrix I**
Hermanos Wachowski
Estados Unidos. 1999*

Diseño original de la portada: SLEEP by oXYSTERo en <http://oxistero.deviantart.com>

AGRADECIMIENTOS

Me dijo hace poco un amigo que “es de bien nacido ser agradecido”. Eso me hizo pensar en estas líneas. Qué poca importancia damos al apoyo y estima que nos brindan nuestros seres más queridos en nuestro día a día! Todos a su manera. A su distinta manera, nos lo dan. Qué importante un “Gracias” a su debido momento. Qué fácil decirlo. Qué difícil expresarlo.

Quiero empezar agradeciendo a quien me introdujo en esto del sueño hace ya aproximadamente 10 años. Fue un paciente de SAHS a quien la terapia con CPAP le ayudó mucho. Esa persona, una de las más curiosas que conozco, me transmitió su fascinación por el tema y me empujó al hermoso mundo del sueño y de sus trastornos. Gracias “Bobó” por dejarme aprender tanto de ti y por tus sabios consejos a lo largo de estos años.

Fue él quien me aconsejó que si quería aprender debía buscar a alguien experto en el tema, un gran profesional de los trastornos del sueño. Y así fue, me trasladé hasta San Sebastián para conocer a quien ha sido mi gran maestro en lo referente al sueño y su maravilloso mundo. Dando los cursos de verano en la Universidad de Deusto (años más tarde yo sería profesora en ese mismo curso) conocí al Dr. Estivill. Él me brindó la oportunidad de aprender con él y de él. Siempre te estaré agradecida por tanto y tanto que he aprendido de las horas, días, meses a tu lado, en aquella silla junto a la tuya detrás de la mesa de tu despacho viendo pacientes y pacientes, con sus respectivas explicaciones. Si como dijo Calderón de la Barca “la vida es sueño”, yo te definiría, Eduard, como un gran profesor de la vida.

No quiero dejar de agradecer a todos mis compañeros de la Clínica Estivill: Rosa, Chelo, Javi, Mire, y especialmente a Sisco, por prestarme su tiempo y contestar mis ignorantes preguntas. Gracias a todos. Me hubiera gustado quedarme con vosotros, pero las raíces me tiraron nuevamente a mi tierra, mi Lleida natal.

Ahí está todo lo que más quiero, TODA mi familia. Como no debía estar ahí? Alguna vez lo he dudado? Cuanto me hubiera equivocado...

Con los años aprendes lo valioso que es tener cerca a la familia. Qué feliz poder estar con los tuyos!

Gracias a mis padres que creyeron en mis posibilidades y apostaron por ello. Ellos me pusieron el camino para que yo decidiera mis pasos. Qué importante es en la vida sentirte valorado, escuchado, respetado. Si eso es educar, sois los mejores profesores que he tenido. "Mare, Pare, gràcies".

Gracias también a mis hermanos, por su compañía y cariño en ese camino. Ellos también me enseñaron mucho sobre sueño.

A mi hermana, nunca olvidaré las "charlas nocturnas" durante la adolescencia a las que me sometía estando yo "muerta de sueño". Ahora puedo entender que ella tenía un retraso de fase y que yo estaba privadísima de sueño,... pero eso nos unía, al igual que todas nuestras desavenencias y discusiones, que eran a menudo. Gracias por ser mi mejor amiga.

A mi hermano, por las noches durmiéndolo en brazos para conseguir dormirlo (si hubiera conocido antes el Método Estivill...) Gracias Nen por dejarme ser tu segunda (o tercera) mamá.

Gracias a mis abuelos, especialmente a Pepita y Ramón, que complementaron la ardua tarea de educarnos a los tres.

A mis tíos, primos, cuñados, sobrinos...

Gracias a la "Nona", la "tita", la "padrina Encarna" y el tiet, por ayudarme en la difícil tarea de educar a mis hijos. Gracias "Nona" por acompañarme en los inicios del sueño y apoyarme siempre. Gracias por ser tan complaciente con tu familia, en la que me incluyo. Y gracias por tener a un hijo tan especial como Él (mi Cari).

Gracias Cari, por hacerme sentir tan querida. Eres mi mejor maestro, mi mejor amigo, mi mejor confidente. Contigo he aprendido lo que es el insomnio y el jetlag. Hemos viajado mucho y aprendido juntos. Gracias por estar siempre ahí, y por apoyarme en los momentos más difíciles. No podría entender una vida sin estar a tu lado. Este camino ha sido muy largo y duro para mí, pero tú me lo has allanado. Cuando no sabía por dónde seguir, me has enseñado el camino. Cuando he querido parar, me has empujado a seguir. Gracias por tu comprensión y tu cariño estos años. Y gracias por darme lo que más quiero, nuestros HIJOS.

Gracias a Joel y Joana por darme ilusión cada mañana. Por vuestra sonrisa, vuestros besos, abrazos... Qué bonito saber por lo que vivir, por lo que luchar cada día! Por vuestras noches sin dormir, Gracias.

A mis amigos, Bianca, Joel, Nelia, Jordi, Montse, Toni, Vero, Iván. Compañeras y amigas Eugenia, Alba, Aurora, Belén, Margarita y a Oscar por sus ánimos. Gracias.

Y finalmente, quiero agradecer a Ferrán y Manu, toda la dedicación y atención que me han prestado para que esta tesis pudiera ser una realidad.

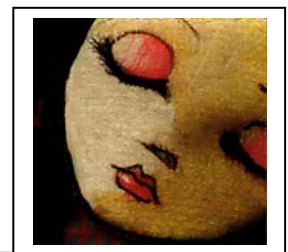
Gracias Ferrán, por darme tu sí, en aquella pequeña habitación del Arnau cuando te expuse mi idea de proyecto. Conocí al Dr. Barbé en un congreso en Vitoria hace 8 años. Aquel día me llamó la atención. Me pareció un "doctor" diferente, que hacía preguntas irrespondibles y al que todos trataban con mucho respeto. Sus preguntas al conferenciante recuerdo que son las que todavía nos hacemos hoy los dos en su despacho del Arnau, y ese respecto puedo entender hoy que era por ser una de las figuras más importantes a nivel internacional sobre las Apneas del sueño y aún así ser una persona íntegra y sencilla. Gracias por el gran empujón, por enseñarme a publicar, por enseñarme humildad. Gracias doctor.

De tu mano llegó Manu, ese biólogo jiennense que nos enseñó mucho de biología a cambio de sueño. Manu, has sido el último en llegar a este proyecto, pero quien me ha dado Más para crearlo: Tiempo, conocimientos, experiencia, disciplina, buenos momentos.... Gracias por ayudarme tanto, por darme esperanzas y por hacer que todo pareciera tan sencillo... Ahora sí lo es.

Gracias a todos, porque esta tesis está hecha con pedacitos de cada uno de vosotros.

Gracias.

PRESENTACIÓN



PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral se estructura según las directrices de la normativa para la presentación de Tesis doctorales en formato artículos, aprobada por Acuerdo num. 19/2002 de la Junta de Gobierno del 26 de febrero del 2002 de la Universidad de Lleida.

Los estudios realizados en la presente Tesis Doctoral pertenecen a una misma línea de investigación iniciada en 2004 y dirigida a profundizar en el conocimiento de los determinantes de la somnolencia diurna en el Síndrome de Apneas-Hipopneas del Sueño (SAHS) y las diferencias clínicas y polisomnográficas de la patología según el género y la edad.

Los resultados obtenidos han aportado información relevante en este campo y han sido publicados en 2 artículos internacionales;

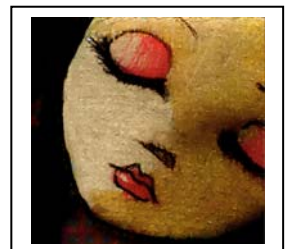
- Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, Peña Mde L, Capote F, Teran J, Masa JF, Alonso ML, Corral J, Sánchez-Armengod A, Martinez C, Barceló A, Gozal D, Marín JM, Barbé F. *Sleep Med.* 2008 Oct;9(7):727-31. Epub 2008 May 15. Publicado en la revista *Sleep Medicine*, revista oficial de la *World Association of Sleep Medicine* y de la *International Pediatric Sleep Association* con un índice de impacto de los últimos 5 años de 4,009.
- Influencia del sexo en las variables clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas del sueño. Roure N, Mediano O, Durán-Cantolla J, García Río F, de la Peña M, Capote F, Terán J, Masa JF, Gozal D, Barbé F. *Arch Bronconeumol.* 2008 Dec;44(12):685-8. publicado en la revista *Archivos de Bronconeumología*, Órgano Oficial de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) y de la

Asociación Iberoamericana de Cirugía Torácica (AIATC), con un factor de impacto de 2,166 en el año 2009

y dos artículos pendientes de publicación:

- Determinantes de la somnolencia en pacientes con síndrome de la apnea del sueño en relación al género. Roure N, Sánchez de la Torre M, Barbé F.
- Determinantes de la somnolencia en pacientes con síndrome de la apnea del sueño en relación a la edad. Roure N, Sánchez de la Torre M, Barbé F.

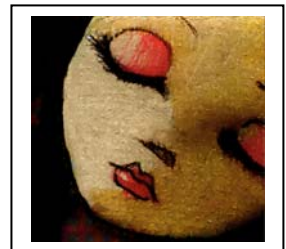
ÍNDICE



INDICE

1. RESUMEN	23
2. INTRODUCCIÓN	31
A. <i>Síndrome de apnea -hipopnea del sueño (SAHS)</i>	33
Definición.....	33
Diagnóstico	35
Epidemiología.....	36
Factores de riesgo	37
Etiología (fisiopatología)	45
Manifestaciones clínicas.....	49
Comorbilidades	51
Métodos diagnósticos	56
Tratamiento	60
B. <i>Manifestación clínica: Excesiva Somnolencia Diurna</i>	69
Definición.....	69
Prevalencia.....	69
Causas.....	70
Instrumentos de medida.....	73
Consecuencias.....	77
Marcadores biológicos.....	79
Tratamiento	81
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	83
4. ARTICULOS	95
1) <i>Estudio 1</i>	97
2) <i>Estudio 2</i>	103
3) <i>Estudio 3</i>	111
4) <i>Estudio 4</i>	131
5. DISCUSIÓN	151
6. CONCLUSIONES	161
7. BIBLIOGRAFIA	165

1. RESUMEN



El Síndrome de la Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS) es un trastorno común que afecta entre el 2 y el 4 % de la población adulta. Los pacientes con este diagnóstico tienen episodios repetidos de paradas respiratorias seguidas por despertares durante el sueño. Aunque la excesiva somnolencia diurna (ESD) es uno de los principales síntomas de la apnea, se desconocen las causas por las que no todos los pacientes con SAHS presentan ESD. De hecho, alrededor de un 15% de los pacientes con SAHS no manifiesta ESD. Los mecanismos subyacentes por lo que esto ocurre así como las variables antropométricas, polisomnográficas, clínicas y analíticas del paciente con SAHS que se asocian con ESD, son todavía desconocidos. El objetivo del presente proyecto de investigación consiste en analizar los determinantes de la ESD en los pacientes con SAHS y la influencia que tienen sobre éstos el género y la edad. Para ello se realizaron una serie de estudios para definir, en primer lugar, las características polisomnográficas del paciente SAHS en función del género y la edad. Posteriormente, se evaluaron los determinantes clínicos, polisomnográficos y analíticos de la ESD en relación al género y a la edad. En el primer estudio se llevó a cabo una comparación de variables antropométricas, polisomnográficas y clínicas en 2888 pacientes con SAHS agrupados por género y edad. Se observó que las mujeres con SAHS presentan mayor grado de obesidad y una edad media superior a los hombres. A nivel polisomnográfico sólo se observaron diferencias significativas en el grupo de sujetos mayores de 45 años, donde la latencia de sueño fue mayor y la hipoxemia más acentuada en el grupo de mujeres que en el de hombres. En el siguiente estudio, utilizando la misma cohorte de pacientes, se evaluaron posibles variables determinantes de ESD. Los pacientes se agruparon según la presencia o ausencia de ESD. Se observó que los pacientes con ESD tenían un mayor tiempo total de sueño y un incremento del sueño profundo. Asimismo se observó un mayor índice de arousals y de apnea hipopnea (IAH) que los que no presentaban ESD. Estas diferencias, aunque fueron estadísticamente significativas, no resultaron ser clínicamente relevantes. Siguiendo esta línea de investigación en los siguientes estudios se evaluaron los determinantes de la somnolencia en un grupo de pacientes con SAHS según la edad y el género, clasificando los pacientes según presencia o ausencia de ESD. De esta forma se analizó si los determinantes de la ESD son los mismos en hombres y mujeres, así como en pacientes ≤ 51 años y >51 años (mediana de la muestra). Además de las variables analizadas en estudios previos, en estos estudios se evaluaron marcadores relacionados con el control metabólico (grelina, leptina, adiponectina y PCRhs) y neuropéptidos (neuropéptido Y y hipocretina-1) que participan en la regulación del ciclo sueño-vigilia. Los resultados de la investigación muestran que el índice de arousal es un determinante común de la ESD independientemente del género y la edad. Asimismo, existen determinantes de la ESD que difieren según el género y la edad. Los niveles plasmáticos de hipocretina-1 se asocia a ESD en el grupo de hombres SAHS (independientemente de la edad) y los niveles plasmáticos de grelina se asocian a ESD en mujeres SAHS y en hombres $<$ de 51 años. Dichos resultados sugieren que los efectos del SAHS difieren según el género y la edad del paciente, manifestándose en la expresión diferencial de marcadores biológicos que pueden relacionarse con el desarrollo de excesiva somnolencia diurna.

ABSTRACT

The syndrome Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is a common disorder that affects between 2 and 4% of the adult population. Patients with this diagnosis have repeated episodes of cessation of breathing followed by arousals during sleep. Although excessive daytime sleepiness (EDS) is one of the main symptoms of sleep apnea there are unknowns the reasons why not all patients with SAHS manifest EDS. In fact, about 15% of patients with SAHS don't manifest EDS. The underlying mechanisms by which this occurs and the anthropometric, polysomnographic, clinical and analytical variables of patients with SAHS associated with EDS, are still unknown. The objective of this research project is to analyze the determinants of EDS in patients with SAHS and to know the influence they have on the age and gender. To complete this objective, a series of studies to define, first, the polysomnographic characteristics of SAHS patients by gender and age. Subsequently, we evaluated the clinical determinants, polysomnographic and analytical EDS in relation to gender and age.

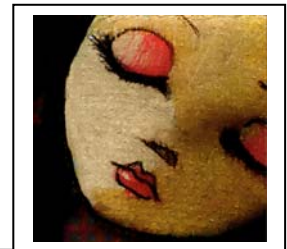
In the first study was conducted a comparison of anthropometric, polysomnographic and clinics variables in 2888 patients with SAHS grouped by gender and age. We were observed that women with SAHS have a higher degree of obesity and an average age than men. At PSG only significant differences were observed in the group of subjects over 45 years. In this group, sleep latency was longer and more pronounced hypoxemia in the group of women than men. In the following study, using the same cohort of patients, we evaluated possible variables of the EDS. For this purpose, patients were grouped according to the presence and absence of EDS. It was observed that patients with EDS had an increased total sleep time and increased slow wave sleep. Also we observed a higher arousal index and apnea hypopnea index (AHI) than patients without EDS. These differences, although statistically significant, they weren't found to be clinically relevant. Following this line of research in the following studies we evaluated the determinants of sleepiness in a group of SAHS patients by age and gender, classifying patients according to presence or absence of EDS. We analyzed whether the determinants of EDS were the same as both men and women and both patients ≤ 51 years and > 51 years (median of the sample). In addition to the variables analyzed in previous studies, these studies assessed markers related to metabolic control (ghrelin, leptin, adiponectin and PCRhs) and neuropeptides (neuropeptide Y, hypocretin-1) involved in regulating the sleep-wake cycle. It was observed that the arousal index, total sleep time (TTS) and plasma levels of hypocretin-1 are determinants of EDS in men with sleep apnea. In women with SAHS, however were determinants of EDS arousal index and plasma levels of ghrelin. In the sample of men grouped for age, we observed that the arousal index and plasma levels of hypocretin-1 are associated with EDS, regardless of age. A plasma level of ghrelin was found to be a determinant of the EDS in the group of men ≤ 51 years. The results of this report show that the arousal index is a common determinant of EDS regardless of gender and age. There are also determinants of the EDS that differ by gender and age. Plasma level of hypocretin-1 is associated with EDS in the SAHS group of men (regardless of age) and plasma level of ghrelin is associated with EDS in SAHS women and in men < 51 years. These results suggest that the effects of SAHS differ by gender and age of the patient, demonstrating the differential expression of biomarkers that can be related to the development of excessive daytime sleepiness.

RESUM

La Síndrome de l'Apnea-Hipopnea del Son (SAHS) és un trastorn comú que afecta entre el 2 i el 4 % de la població adulta. Els pacients amb aquest diagnòstic tenen episodis repetits de parades respiratòries seguides per despertar durant el son. Encara que l'excessiva somnolència diürna (ESD) és un dels principals símptomes de SAHS, es desconeixen les causes per les quals no tots els pacients amb SAHS presenten ESD. De fet, al voltant d'un 15% dels pacients amb SAHS no manifesta ESD. Els mecanismes subjacents pel que això ocorre així com les variables antropomètriques, polisomnogràfiques, clíniques i analítiques del pacient amb SAHS que s'associen amb ESD són encara desconegudes. L'objectiu del present projecte d'investigació consisteix en analitzar els determinants de la ESD en els pacients amb SAHS i la influència que tenen sobre aquests l'edat i el gènere. Per completar aquests objectius es van realitzar una sèrie d'estudis per definir, en primer lloc, les característiques polisomnogràfiques del pacient SAHS en funció del gènere i l'edat. Posteriorment, es van avaluar els determinants clínics, polisomnogràfics i analítics de la ESD en relació al gènere i a l'edat.

En el primer estudi es va dur a terme una comparació de variables antropomètriques, polisomnogràfiques i clíniques en 2888 pacients amb SAHS agrupats per gènere i edat. Es va observar que les dones amb SAHS presenten major grau d'obesitat i una edat mitjana superior als homes. A nivell polisomnogràfic només es van observar diferències significatives en el grup de subjectes majors de 45 anys. En aquest grup, la latència de son va ser major i la hipoxèmia més accentuada en el grup de dones que en el d'homes. En el següent estudi, utilitzant la mateixa cohort de pacients, es van avaluar possibles variables determinants de ESD. Per a això, els pacients es van agrupar segons la presència i absència d' ESD. Es va observar que els pacients amb ESD tenien un major temps total de son i un increment del son profund. Així mateix es va observar un major índex d'arousals i d'apnea-hipopnea (IAH) que els que no presentaven ESD. Aquestes diferències, encara que van ser estadísticament significatives, no van resultar ser clínicament rellevants. Seguint aquesta línia d'investigació en els següents estudis es van avaluar els determinants de la somnolència en un grup de pacients amb SAHS segons l'edat i el gènere, classificant els pacients segons presència o absència d' ESD. D'aquesta forma es va analitzar si els determinants de la ESD són els mateixos en homes i dones, així com en pacients ≤ 51 anys i >51 anys (mitjana de la mostra). A més de les variables analitzades en estudi previs, en aquests estudis es van avaluar marcadors relacionats amb el control metabòlic (grelina, leptina i adiponectina, PCRhs) i neuropèptids (neuropèptid Y, hipocretina-1) que participen en la regulació del cicle son-vigília. Els resultats mostren que l'índex d'arousal és un determinant comú de la ESD independentment del gènere i l'edat. Així mateix, existeixen determinants de la ESD que difereixen segons el gènere i l'edat. Els nivells plasmàtics de hipocretina-1 s'associa a ESD en el grup d'homes SAHS (independentment de l'edat) i els nivells plasmàtics de grelina s'associa a ESD en dones SAHS i en homes $<$ de 51 anys. Aquests resultats suggereixen que els efectes del SAHS difereixen segons el gènere i l'edat del pacient, manifestant-se en l'expressió diferencial de marcadors biològics que poden relacionar-se amb el desenvolupament d'excessiva somnolència diürna

2. INTRODUCCIÓN



A. SÍNDROME DE APNEA -HIPOPNEA DEL SUEÑO (SAHS)

DEFINICIÓN

Aunque en los últimos 30 años se ha avanzado mucho en el estudio de la patología, no existe unanimidad en la definición del síndrome, y ésta puede variar dependiendo del índice utilizado. A grandes rasgos una definición generalizada está aceptada aunque las sociedades difieren en las variables, y medidas y umbrales necesarios para el diagnóstico. El SAHS es un síndrome que se produce como consecuencia de episodios repetidos de ausencia de flujo de aire respiratorio, a pesar de que existan esfuerzos respiratorios por parte del paciente, de 10 segundos de duración o más, a lo largo de la noche y en un paciente dormido, debido a una obstrucción de la Vía Aérea Superior (VAS), dando lugar a caídas más o menos importantes de la saturación de oxígeno en sangre y a una fragmentación o desestructuración de la arquitectura del sueño como consecuencia de los microdespertares o reacciones de alerta no conscientes o *arousals*, que pueden tener consecuencias sociolaborales importantes y consecuencias clínicas de gravedad variable.

Guilleminault et al¹ en 1976 ya definieron el concepto de apnea como el cese total de la respiración durante como mínimo 10 segundos. Aunque este concepto presenta muchas limitaciones, se ha mantenido hasta la actualidad con la salvedad que, no es necesario observar un cese total sino que se acepta que existe apnea cuando el cese de la señal respiratoria es mayor a 90%.

Kurtz et al² sugirieron por primera vez el concepto de hipopneas, que posteriormente fue establecido por Block et al³ como una reducción parcial de la señal respiratoria que cursaba con desaturación, y comprobaron que las repercusiones clínicas eran similares a las de las apneas por lo que acuñaron el término "síndrome de hipopneas durante el sueño".

Aún así, hoy día no existe un consenso a la hora de definir las hipopneas. La AAMS las define como una reducción discernible de la señal respiratoria que cursa con una disminución de la saturación de oxígeno de un 3% y/o un *arousal* (o microdespertar) en el electroencefalograma (EEG)⁴. El consenso del SAHS realizado por el Grupo Español de Sueño recomienda como definición de las hipopneas la objetivación de una reducción de la señal respiratoria > 30% y < 90% que cursa con una disminución de la saturación > 3% y/o un microdespertar en el EEG⁵.

El mismo documento de consenso define el SAHS como un cuadro de hipersomnolencia excesiva, trastornos cognitivos-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos, o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño. Estos episodios se miden mediante el IAR (índice de alteración respiratoria). Un $IAR \geq 5$ asociado a síntomas relacionados con la enfermedad y que no pueden explicarse por otras causas confirman el diagnóstico. El IAR se define por el número de apneas, hipopneas y los RERAs (esfuerzos respiratorios asociados a los *arousals*) por las horas de sueño⁵.

TABLA 1 DEFINICIONES MÁS COMÚNMENTE ACEPTADAS DEL SAHS (DURÁN ET AL. 2005)

Origen	Definición	Limitaciones
American Sleep Disorders Association 1990	Apneas e hipopneas recurrentes que se asocian con deterioro clínico manifestado por un aumento de la somnolencia o alteración de la función respiratoria y cardíaca	No especifica cuántas apneas o hipopneas son necesarias para causar SAHS
Sociedad Española de Patología Respiratoria ^a	Cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y respiratorios y cardíacos secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior que provocan repetidas desaturaciones de la oxihemoglobina y despertares transitorios que dan lugar a un sueño no reparador	Pondera las manifestaciones clínicas y no especifica el número de eventos necesario para constituir el síndrome
Academia Americana de Sueño ^b	<ol style="list-style-type: none"> Un $IAR \geq 5$ incluida la presencia de ERAM más uno de los siguientes, los cuales no pueden ser explicados por otras causas: ESD Dos o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> Asfixias durante el sueño Despertares recurrentes Torpeza al despertar Fatiga durante el día Dificultades de concentración <p>SAHS = 1 + (2 o 3)</p>	Pondera en conjunto el IAH y las manifestaciones. Algunos consideran que el punto de corte de IAH ≥ 5 es excesivamente bajo, en especial en los ancianos, y más si se incluye a los ERAM

SAHS: síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño; IAR: índice de alteración respiratoria; ESD: excesiva somnolencia diurna; ERAM: esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares.

^aSegún Montserrat JM, et al¹.

^bSegún la American Academy of Sleep Medicine Task Force⁶.

DIAGNÓSTICO

El SAHS se diagnostica y se trata en las unidades de sueño, donde se realiza una historia clínica dirigida a los trastornos del sueño y una exploración de la vía aérea superior. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial adecuado, ya que hay más de 80 trastornos del sueño, muchos de los cuales cursan con somnolencia diurna. La prueba de referencia para establecer el diagnóstico del SAHS es la polisomnografía nocturna (PSG). Se trata del registro de una serie de variables neurofisiológicas, respiratorias y cardíacas que nos permiten conocer la cantidad y la calidad del sueño, así como la repercusión de las apneas e hipopneas en el sueño. La realización de estudios simplificados que evalúan las variables respiratorias y cardíacas se denomina poligrafía respiratoria (PR) y constituye una alternativa a la PSG en muchos pacientes. Ambas pruebas son complementarias y pueden realizarse tanto en el hospital como en el domicilio de los pacientes.

La presencia de un número anormal de apneas/hipopneas durante el sueño asociado con síntomas relacionados con la enfermedad establece el diagnóstico de SAHS y permite cuantificar su gravedad.

Los criterios diagnósticos definidos por la American Academy of Sleep Medicine⁶ son los siguientes:

A. al menos uno de los siguientes requisitos:

- I. El paciente se queja de episodios de sueño involuntarios durante la vigilia, somnolencia diurna, sueño no reparador, fatiga o insomnio
- II. El paciente se despierta con apnea, respiración jadeante o asfixia
- III. El compañero de cama informa de ronquidos, interrupciones de la respiración durante el sueño del paciente

B. El registro polisomnográfico muestra lo siguiente:

-
- I. Cinco o más eventos respiratorios (es decir, apneas, hipopneas, RERAs) por hora de sueño
 - II. Evidencia de esfuerzo respiratorio durante todos o una parte de cada evento de las vías respiratorias, (En el caso de RERAs, este se observa mejor con el uso de la manometría esofágica)
 - C. El registro polisomnográfico muestra lo siguiente:
 - I. Quince o más eventos respiratorios (es decir, apneas, hipopneas, RERAs) por hora de sueño
 - II. Evidencia de esfuerzo respiratorio durante todos o una parte de cada evento de las vías respiratorias (En el caso de RERAs, este se observa mejor con el uso de la manometría esofágica)
 - D. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno del sueño actual, por causas médicas o neurológicas, por el uso de medicamentos, o por trastorno por consumo de sustancias.

Se considera que el paciente debe cumplir los criterios A, B y D o A, C y D para ser diagnosticado de SAHS.

EPIDEMIOLOGÍA

Dado que, como hemos observado, una definición de SAHS es difícil podemos ya anticipar que estimar de manera robusta una prevalencia de la patología también llevará a dificultades. Dependerá de la población que se estudie en cada trabajo. Diferentes estudios epidemiológicos llevados a cabo en Estados Unidos y en Europa han evidenciado que el SAHS es una enfermedad muy prevalente que afecta al 4-6% de los varones y al 2-4% de las mujeres en la población general adulta de edades medias^{7, 8}. Además, la prevalencia del SAHS aumenta claramente con la edad⁷.

En la cohorte de Wisconsin, donde se utilizó un muestra de trabajadores entre 30 y 60 años, la prevalencia de SAHS, definido como un $IAH \geq 5$ eventos por hora, fue de un 9% entre las mujeres y un 24% en los hombres⁸. Cuando el Síndrome se definió por un $IAH \geq 5$ eventos por hora de sueño con sintomatología diurna (somnolencia excesiva), la prevalencia se estableció en un 4% en los hombres y un 2% en las mujeres. Muchos otros estudios de deferentes poblaciones han obtenido una prevalencia similar.⁹⁻¹⁵

TABLA 2: ESTUDIOS DE PREVALENCIA DEL SHS (KAPUR, 2010)

Country	First Author	N	Ethnicity	Diagnostic Method	Prevalence (%)	
					Men	Women
United States	Young ³²	602	White	Polysomnography	4.0	2.0
United States	Bixler ³³	1,741	White	Polysomnography	3.9	1.2
Australia	Bearpark ³⁴	485	White	MESAM IV*	3.1	ND
India	Udwadia ³⁵	250	Indian	Polysomnography	7.5	4.5
China	Ip ³⁶	258	Chinese	Polysomnography	4.1	ND
China	Ip ³⁷	ND	Chinese	Polysomnography	ND	2.1
Korea	Kim ³⁸	457	Korean	Polysomnography	4.5	2.3

* MESAM IV (Madas, Marburg, Germany) is a portable sleep monitoring system.
 ND – no data available
 (Adapted from Reference 39.)

FACTORES DE RIESGO

GÉNERO

Un aspecto desconocido del SAHS es la diferencia en la prevalencia de la enfermedad entre los géneros. Diversos estudios de investigación han confirmado que el SAHS es más común en hombres que en mujeres.^{8, 16} A pesar de que este tema aún es poco conocido, se cree que las diferencias inherentes en la distribución de la grasa corporal, longitud y colapso de las vías respiratorias superiores, mecanismos neuroquímicos de control, la respuesta al *arousal*, y las hormonas sexuales contribuyen a la disparidad en la prevalencia entre ambos sexos.¹⁷

Los trastornos respiratorios del sueño se producen en el 24% de los hombres de mediana edad y el 9% de las mujeres jóvenes¹⁸ y en el 70%

de los hombres y el 56% de las mujeres mayores.¹⁹ La relación hombre-mujer se estima entre 3: 1 a 5:1 en la población general y en 8:01-10:01 en algunas poblaciones clínicas.^{8, 16} Se ha postulado que esta mayor ratio en la población clínica se deba al hecho que las mujeres no muestran el patrón "clásico" de sintomatología y por lo tanto puede ser subdiagnosticada. Las mujeres que presentan somnolencia durante el día pueden ser mal diagnosticadas con depresión u otra enfermedad. Esto también puede ser resultado del hecho que las mujeres son más reticentes que los hombres a quejarse de los ronquidos. Una tercera hipótesis es que los hombres tienen un SAHS más grave y por lo tanto es más probable que puedan ser diagnosticados por su médico de atención primaria y lo deriven a una unidad de sueño.

En contraste con esta hipótesis, Young et al. señaló que independientemente de la gravedad, las mujeres no reportan síntomas que difieren significativamente de los de los hombres y que los ronquidos siguen siendo el indicador más sensible y fuerte del SAHS²⁰. A pesar de esto, los hombres tienden a ser derivados a centros de medicina del sueño con más frecuencia que las mujeres²¹, hecho que discrepa con la similitud de síntomas; la frecuencia de los ronquidos y la somnolencia diurna fue similar en ambos sexos, aunque las apneas fueron más frecuentes en los varones.^{16, 22}

Vagiakis et al. en un estudio con una población de origen griego de gran tamaño demostraron que los hombres tenían una duración media significativamente mayor de apneas e hipopneas que las mujeres.²³ Otros estudios informaron que los hombres tienden a tener familiares que están más preocupados por ser testigos de los episodios de apnea.²⁴ Además, las mujeres llegaron a las entrevistas clínicas solas, o acompañadas por su pareja con menos frecuencia que los hombres,¹⁶ lo que sugiere que el ronquido (quizás un síntoma embarazoso) y los episodios de apnea puede ser infra-diagnosticados o infra-observados.

Baldwin et al. observó que, aunque las mujeres manifestaban tener somnolencia en similares porcentajes a los hombres, eran menos propensas a tener somnolencia, lo que sugiere que el cuestionario puede ser más sensible para los hombres.²⁵ También es posible que el umbral en el que las mujeres empiezan a sentir sueño o se quejan de somnolencia sea diferente de la de los hombres. Varios estudios han señalado que las mujeres eran más propensas a no tener ninguna queja o síntoma relacionados con el sueño. Tal vez las mujeres sólo usan diferentes palabras para describir su sensación de privación de sueño. Young et al.

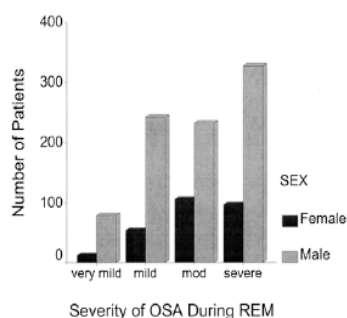
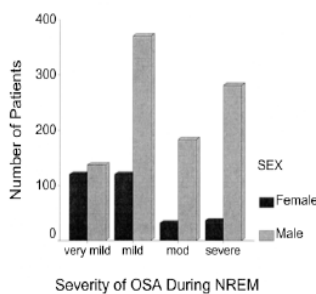
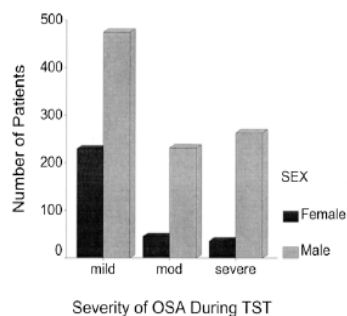


ILUSTRACIÓN 1: COMPARACIÓN EN EL NÚMERO DE HOMBRES Y MUJERES CON SAHS DE DIFERENTES GRADOS DE SEVERIDAD DURANTE EL TIEMPO TOTAL DE SUEÑO (TST), SUEÑO NREM Y SUEÑO REM.

observó que el 40% de las mujeres frente al 20% de los hombres con un índice de apnea / hipopnea (IAH) mayor de 15 no tiene alguno de los síntomas "clásicos" de SAHS.²⁰ Ambrogetti et al. señaló un "subgrupo" de las mujeres diagnosticadas con SAHS que no referenciaban la presencia de apneas, despertares, o sueño no reparador.²⁴

Un factor adicional podría ser que, aunque las mujeres puedan sentir síntomas similares a los hombres, ellas a menudo los presentan con sintomatología confusa o no específica. En general, las mujeres adultas reportan más problemas de sueño que los hombres, incluyendo un tiempo de sueño inadecuado y el insomnio²⁰. De hecho, la dificultad para conciliar el sueño, fatiga, dolores de cabeza matutinos, insomnio, depresión, y el uso de sedantes fueron más frecuentes en mujeres que en hombres^{16, 20, 24, 26}. Un estudio con población sueca encontró

que las mujeres tendían a tener síntomas durante el día más generalizados que los hombres, pero no estaba claro si esto afectó su ocupación diaria u otros hábitos sociales²¹. Dado que las mujeres tienden a presentar una gran variedad de síntomas en comparación con los hombres, se amplía el diagnóstico diferencial y puede retrasar el diagnóstico o conducir a un diagnóstico equivocado. Esto a su vez podría afectar negativamente a los datos que presentan los centros de medicina del sueño.

En una publicación reciente de Valipour et al, de Austria, los autores manifiestan que mientras que los hombres se quejan de los ronquidos y episodios de apnea, las mujeres se quejan de insomnio, piernas inquietas, depresión, pesadillas, palpitaciones y alucinaciones.²⁷ Es posible que el ronquido sea más silencioso, no observado por el marido dormido y en todo caso embarazoso para las mujeres que son reticentes a quejarse de los ronquidos. La conclusión es que las mujeres tienen SAHS, y acuden a los médicos y se quejan, pero sus médicos no sospechan SAHS y a menudo se equivocan con el diagnóstico.

Como se mencionó anteriormente, es posible que los hombres tiendan presentar casos de SAHS más graves que las mujeres, lo que contribuye a su mayor número en las clínicas del sueño. O'Connor et al. señaló que la relación hombre-mujer fue de 3,2:1 para todos los pacientes con SAHS (similar a otros estudios), pero varió de 2,2:1 para los pacientes con SAHS leve (IAH 25.5 episodios/h) a 7,9:1 para los pacientes con SAHS grave (IAH > 50 episodios/h).²⁸

Los resultados del estudio transversal del Sleep Heart Health Study indican una disminución del porcentaje de mujeres al aumentar en los cuartiles del IAH, que van desde 70% en el cuartil inferior al 35% en el cuartil más alto.^{29, 30} El estudio de Familias de Cleveland también indica que el género por sí sólo influye en la incidencia de trastornos respiratorios del

sueño (SDB) en general, con probabilidad mayor en hombres que mujeres de desarrollar la enfermedad durante los cinco años del estudio.³¹

Varios factores podrían explicar porqué la prevalencia de la SAHS en la población clínica no siempre se correlaciona con la prevalencia en la comunidad. A pesar de todo, es evidente que hay una discrepancia de género en la patología y que más hombres se ven afectados y diagnosticados con la enfermedad que las mujeres.

Hombres y mujeres con SAHS tienen diferencias notables en la arquitectura del sueño.³² Un estudio realizado por Valencia-Flores et al. señaló que en los pacientes con SAHS, las mujeres tenían latencias del sueño más largas, una mayor cantidad de sueño de ondas lentas y menos despertares durante la noche que los hombres aunque no hubo diferencias significativas en la edad, índice de alteración respiratoria o la saturación de oxígeno.³³ O'Connor et al. mostró que las mujeres tendían a tener SAHS más leves, que se producían principalmente durante la fase REM, en contraste con los hombres que tenían un SAHS más grave, que era posicional, pero no dependiente de la fase de sueño.²⁸ La razón por la que la apnea del sueño en REM es más frecuente en las mujeres es desconocida y puede ser un reflejo de las diferencias funcionales de las vías respiratorias superiores durante el sueño.

OBESIDAD

La obesidad es un importante factor de riesgo para el SAHS y ambos, Obesidad y SAHS están asociados a un incremento de la resistencia a la insulina y a la diabetes.³⁴

El riesgo de desarrollar SAHS aumenta considerablemente con un mayor IMC. La obesidad multiplica por 10 el riesgo de SAHS.³⁵ Si es obesidad mórbida (IMC > 40 kg/m²), el riesgo de un individuo de desarrollar SAHS se encuentra entre 65-98%.³⁶ Otros factores que

contribuyen son una circunferencia de cuello largo (> 17 in) y una mayor puntuación Mallampati oral (que denota una vía aérea alta anatómicamente estrecha). La circunferencia del cuello es mejor predictor de SAHS que el IMC. Aún más interesante, la circunferencia abdominal ha demostrado ser un mejor predictor de la SAHS que la circunferencia del cuello y el BMI.^{37, 38}

En el SAHS, la vía aérea superior (VAS) se derrumba a una presión crítica de colapso (P_{crit}). Se cree que las alteraciones en el control neuromuscular de los músculos faríngeos dilatorios no protegen a las VAS contra el aumento de presión extra-luminal.³⁹ Las variaciones craneofaciales pueden predisponer a una vía aérea anatómica desfavorable. La obesidad parece jugar un papel importante en el aumento de la presión mecánica pasiva, que contribuyen a la obstrucción de la vía aérea mediante el aumento de los depósitos de grasa alrededor de los tejidos blandos del cuello y la lengua, lo que contribuye a un aumento en las presiones extra-luminales en la faringe que eleva el P_{crit} , con lo que aumentan las posibilidades del colapso de las vías respiratorias.⁴⁰ También se ha demostrado que los niveles elevados de obesidad empeora la hipoxemia nocturna en el SAHS, en parte debido a un aumento en la demanda de oxígeno. Durante la apnea, los pacientes obesos desaturan a un nivel más rápido que los controles.⁴¹

Se sabe que la obesidad representa aproximadamente el 30% -50% de la variabilidad en el IAH.⁴²⁻⁴⁴ Numerosos estudios longitudinales han demostrado que el aumento de peso agrava el IAH, que define la gravedad de la SAHS. Se observó que un aumento en el peso corporal tienen un mayor efecto sobre la apnea del sueño en hombres y mujeres postmenopáusicas en comparación con las mujeres pre menopáusicas, pero los datos no fueron consistentes entre los estudios.^{45, 46} También se observó que la tasa de aumento de las apneas es exponencial, con

elevaciones más pronunciada en el IAH en los niveles superiores de IMC. Por lo tanto, un consejo para evitar aumentar de peso parece ser tan importante como el de perderlo. Lamentablemente, lo opuesto no parece aplicarse. Por las mismas reducciones en el peso corporal, el IAH se reduce a una ratio mucho más baja. A menudo se desarrolla un ciclo viscoso en pacientes con SAHS, donde la falta de una buena calidad de sueño lleva a un menor nivel de energía durante el día, con lo cual disminuye la actividad física. Esta reducción de ejercicio promueve la ganancia de peso. Además, el aumento del peso corporal empeora y exagera la tendencia a la fatiga y la somnolencia en el SAHS.

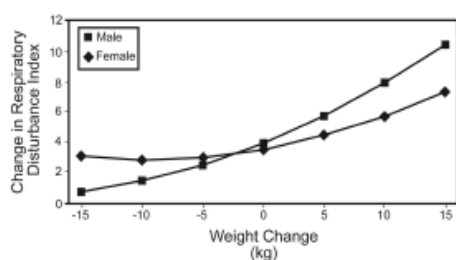


ILUSTRACIÓN 2: CAMBIOS EN EL ÍNDICE DE EVENTOS RESPIRATORIOS POR CAMBIOS EN EL PESO SEGÚN EL SLEEP HEART HEALTH STUDY

El Sleep Heart Health Study de Peppard et al.⁴⁷ encontró que el IAH iba cambiando a medida que cambiaba el peso a lo largo de 5 años. Pero la curva de cambio fue mayor en hombres que en mujeres. Además se encontró también que la curva era más fuerte con el aumento de peso que con la disminución.

Existen evidencias que sugieren que la falta de sueño agrava el aumento de peso por un efecto directo sobre la ingesta de alimentos. En un estudio en sujetos sanos que tenían su tiempo de sueño restringido a menos de 4 horas por noche durante dos noches, se informó de una mayor ingesta de carbohidratos y calorías de alimentos hipercalóricos. Además, se observó que tenían menores niveles séricos de leptina y la grelina elevada; la leptina es conocida por actuar como un supresor del apetito, mientras que la grelina parece estimular el hambre⁴².

Algunos estudios que se han centrado en introducir una dieta para perder peso, logrando resultados prometedores en pacientes sometidos a programas intensivos de control de peso con una reducción moderada

del peso total y el IAH. Muchos estudios han demostrado que la pérdida ponderal, inducida tanto por tratamiento médico como quirúrgico, produce notable mejoría de los trastornos respiratorios del sueño en pacientes obesos^{48, 49}. La pérdida de peso conseguida tras la colocación de una banda ajustable por vía laparoscópica indujo una mejoría del ronquido, somnolencia y sensación de ahogo tras obtener una reducción ponderal del 48% en 313 pacientes⁵⁰. Sin embargo, la motivación es de suma importancia para alcanzar resultados significativos, y existen pocos estudios sobre el beneficio sostenido a largo plazo de estos programas.

La pérdida de peso conseguida tras la colocación de una banda ajustable por vía laparoscópica indujo una mejoría del ronquido, somnolencia y sensación de ahogo tras obtener una reducción ponderal del 48% en 313 pacientes⁵⁰. Un estudio que realizó un seguimiento longitudinal en 57 pacientes con SAHS tratados mediante cirugía gástrica objetivó un descenso del IAH de 64 a 33 en el primer año tras la intervención quirúrgica⁵¹. En general, una reducción de 25-50% de peso comporta un descenso de 70-98% en los índices de SAHS^{52, 53}. Otras investigaciones ponen de manifiesto que una reducción del 10% de peso predice una disminución del 26% en el IAH⁴⁷, lo que confirma que al igual que otros factores de riesgo vascular, el SAHS es sensible a moderadas pérdidas de peso.

Lettieri et al.⁵⁴ estudiaron la mejora en el IAH de 24 pacientes seleccionados con SAHS y obesidad mórbida que se sometieron a cirugía bariátrica. A un año de seguimiento, observaron que a pesar de una reducción media del IMC de 18,4 kg/m² y un descenso medio en el IAH de 23,4 eventos por hora, sólo un paciente experimentó una resolución completa de la SAHS. El resto de los pacientes requirieron el uso continuo de la CPAP, aunque a menor presión. En el estudio, la gravedad de la SAHS se reducía en un 50%. Sin embargo, dos pacientes tenían un aumento en su IAH a pesar de una pérdida significativa de peso.

Un meta-análisis realizado por Greenburg et al⁵⁵, con 342 pacientes, mostró que la cirugía bariátrica reduce significativamente el IAH, sin embargo, todavía por lo general permanecía un SAHS moderado – severo en los pacientes.

EDAD

El envejecimiento en sí mismo se asocia con numerosos cambios fisiológicos. Duran, en población española refirió que la prevalencia de SAHS se incrementa con la edad, tanto en hombres como en mujeres, afirmando que el IAH se dobla cada 10 años, hasta los 60-65 años, a partir de ese momento la curva de aumento se aplanan y deja de crecer la prevalencia⁷. Se ha especulado que este hecho podría estar relacionado con la baja mortalidad de la enfermedad. Estas hipótesis no está clara todavía a fecha de hoy.

TABLA 3: RATIOS DE PREVALENCIA ESPECÍFICOS POR EDAD DE SAHS SEGÚN LA PUNTUACIÓN DEL IAH

Data	Percentage of Subjects (95% Confidence Interval)				
	≥ 5	≥ 10	≥ 15	≥ 20	≥ 30
Men					
All ages, yr	26.2 (20-32)	19.0 (14-24)	14.2 (10-18)	9.6 (7-12)	6.8 (5-9)
30-39	9.0 (2-16)	7.6 (0-15)	2.7 (1-5)	2.1 (0-4)	2.1 (0-4)
40-49	25.6 (14-37)	18.2 (9-27)	15.5 (7-24)	10.1 (5-15)	7.0 (3-11)
50-59	27.9 (17-38)	24.1 (15-34)	19.4 (11-27)	14.7 (8-21)	11.4 (6-17)
60-70	52.1 (33-71)	32.2 (17-48)	24.2 (12-37)	15.0 (8-22)	8.6 (4-14)
Women					
All ages, yr	28.0 (20-35)	14.9 (9-20)	7.0 (3-11)	6.0 (2-9)	2.9 (0-5)
30-39	3.4 (0-7)	1.7 (0-4)	0.9 (0-2)		
40-49	14.5 (3-25)	9.7 (0-19)			
50-59	35.0 (20-50)	16.2 (5-27)	8.6 (1-17)	8.3 (0-16)	4.3 (0-10)
60-70	46.9 (31-63)	25.6 (13-38)	15.9 (6-26)	13.0 (3-22)	5.9 (0-13)

Definition of abbreviation: OSAH = obstructive sleep apnea-hypopnea.

ETIOLOGÍA (FISIOPATOLOGÍA)

La fisiopatología del SAHS y sus complicaciones es compleja, multifactorial^{56, 57} y todavía no se conoce bien.

La estabilidad en el calibre de la VAS depende de la acción de los músculos dilatadores orofaríngeos y abductores, que normalmente son activados de forma rítmica durante cada inspiración. La VAS es sometida a colapso cuando la fuerza producida por estos músculos, para un área de sección determinada, es sobrepasada por la presión negativa generada por la actividad inspiratoria del diafragma y los músculos intercostales⁵⁸.

La VAS normal se caracteriza por una presión crítica negativa (Pcrit). Esta Pcrit es más baja en sujetos normales que en roncadors, y en éstos es más baja que en pacientes con SAHS. El aumento de la Pcrit puede deberse a anomalías anatómicas o a una disminución del tono de los músculos dilatadores⁵⁹.

Los factores que favorecen el colapso incluyen el estrechamiento de la vía respiratoria superior (factor anatómico), una pérdida excesiva del tono muscular (factor muscular) y el defecto en los reflejos protectores (factor neurológico)⁶⁰.

Los factores anatómicos que reducen el calibre de la VAS comportan un aumento de la resistencia, con la generación de una presión negativa faríngea durante la inspiración que predispone al colapso. Los factores anatómicos, además, tienen repercusión sobre los otros dos (muscular y neurológico). La micrognatia, por ejemplo, lleva la base de la lengua hacia atrás y ello interfiere en la eficacia muscular del geniogloso. Los individuos obesos, además, suelen tener menores volúmenes pulmonares, especialmente menor capacidad residual funcional, hecho que influye de manera negativa en el tamaño de la vía respiratoria y su estrechamiento⁵⁸. Asimismo, el depósito graso entre las fibras musculares reduce su capacidad contráctil.

Entre los factores anatómicos tenemos: estenosis ósea del canal faríngeo, cambios morfológicos del macizo craneofacial, discrepancia

anteroposterior de los maxilares, y otras alteraciones congénitas y adquiridas; la obesidad, con redundancia de las estructuras del paladar blando, cuello corto y grueso, hipertrofia amigdalar, macroglosia, y obstrucción de las fosas nasales.

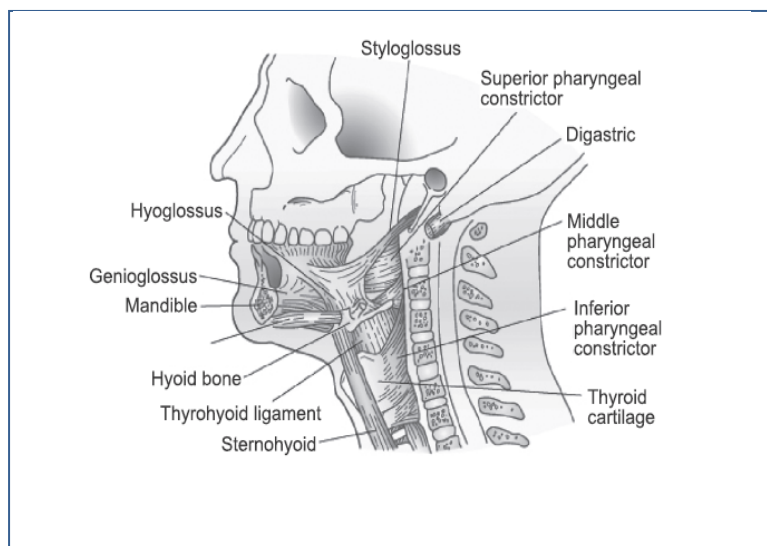


ILUSTRACIÓN 3: DIAGRAMA SISTEMÁTICO DE LOS MÚSCULOS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR.

Factores musculares. El flujo inspiratorio se produce por la contracción del diafragma que, mediante la generación de una presión negativa en las vías aéreas, "succiona" aire del exterior. La presión negativa dentro de la vía aérea tiende a atraer las paredes de la VAS hacia el centro de su luz y a colapsarla. Para evitarlo, la vía aérea de conducción tiene un esqueleto rígido (óseo en la nariz, cartilaginoso en la tráquea y en el árbol bronquial), que impide su colapso durante la inspiración. La faringe es el único segmento que carece de este soporte, por lo que son los músculos regionales los encargados de estabilizar sus paredes⁶¹. En la VAS hay un gran número de músculos, con acciones a menudo complementarias y sinérgicas, que pueden modificar el tamaño y la configuración de la faringe⁶².

Durante la vigilia, el tono muscular es suficiente para mantener la permeabilidad de la luz y el flujo aéreo. El sueño, sin embargo, modifica la actividad muscular⁶³, ya que disminuye la actividad tónica y fásica de los músculos dilatadores de la VAS^{64, 65} pero no modifica apenas la actividad diafragmática⁶⁶. Por ello, durante el sueño, el diafragma crea presiones negativas similares a las de la vigilia, a las que deben oponerse unos músculos dilatadores de la faringe hipotónicos.

Cuanto más grande es este desequilibrio de fuerzas entre el diafragma y los músculos dilatadores de la VAS, mayor es el grado de oclusión faríngea que se produce durante el sueño. En los sujetos normales, este desequilibrio produce una disminución del calibre de la VAS sin traducción clínica⁶⁷. Cuando la oclusión es mayor aparece el ronquido⁶⁸. Finalmente, si la oclusión es completa, aparece la apnea. Por tanto, los músculos regionales de la faringe pueden desempeñar un papel primordial en la etiopatogenia del SAHS.

El alcohol, los barbitúricos, las benzodiazepinas y en general las sustancias depresoras de la función cerebral deprimen los centros bulbares y carotideos, por lo que empeoran al SAHS; mientras que los compuestos tricíclicos, como la protriptilina, activan los estímulos neurógenos que mantienen dilatada la faringe durante el sueño, por lo que alivia al SAHS.

No se conocen bien todos los mecanismos que inciden en la aparición del SAHS; pero sí hay acuerdo en considerar el fallo de la dilatación tónica de los músculos faríngeos durante el sueño como vía final común y principal factor de la obstrucción faríngea; aunque factores concurrentes (anatómicos y estructurales), coadyuvantes (edad y sexo); y precipitantes (farmacológicos y ambientales), intervienen de forma importante; pero falta por determinar el peso específico de cada uno de ellos y su secuencia precisa en la producción del SAHS.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos más importantes se producen en dos ámbitos. Por un lado, las apneas y las hipopneas condicionan una hipoxia intermitente que puede ocasionar la aparición de problemas cardiovasculares, y por el otro, hay una distorsión en la arquitectura del sueño que conduce a hipersomnias diurnas, así como a alteraciones cognitivas y psiquiátricas.

Durante el sueño se repite muchas veces el mismo ciclo: sueño, apnea-hipopnea, cambios gasométricos, despertar transitorio y fin de la apnea-hipopnea. Los micro-despertares repetidos causan la fragmentación del sueño, lo que da lugar a la mayoría de las manifestaciones neuropsiquiátricas, como la ESD, los trastornos de la conducta y la personalidad.

Los síntomas más frecuentes son: ESD, ronquidos y pausas respiratorias repetidas durante el sueño, observados por el compañero de dormitorio. En los casos más severos pueden aparecer lentitud intelectual o dificultad de concentración, cansancio matutino (especialmente en mujeres), cefalea y nicturia. No es infrecuente que estos pacientes hayan tenido accidentes de tráfico o "casi accidentes" debido a la somnolencia durante la conducción de vehículos, presenten hipertensión arterial o tengan antecedentes de cardiopatía coronaria. Con frecuencia presentan una disminución de la libido o impotencia, refieren despertares con sensación asfíctica y el compañero suele relatar con preocupación y de manera detallada los episodios de apneas-hipopneas durante la noche de las que ha sido testigo⁵.

DETERIORO COGNITIVO

Una serie de estudios en poblaciones clínicas han examinado la relación entre el SAHS y funciones neurocognitivas⁶⁹⁻⁷¹. Sin embargo, los

resultados son inconsistentes. Diversos estudios han observado que el SAHS se asocia con problemas cognitivos⁷²⁻⁷⁷. Algunas refieren déficits ejecutivos y psicomotores, problemas de atención y memoria, deterioro de la vigilancia⁷⁵, y déficits en la habilidad de organización verbal y motora.⁷³ El mecanismo responsable de estos trastornos también puede variar en función del dominio neurocognitivo evaluado. En algunos estudios, los déficits de memoria se asocian con el índice de apnea hipopnea del sueño, mientras que la disfunción del lóbulo frontal relaciona mejor con la gravedad del SAHS asociada a la hipoxemia.^{76, 77} Además, las capacidades neurocognitivas en las personas con SAHS pueden ser diversamente afectadas por una variedad de razones, entre ellas la sensibilidad diferencial de los trastornos del sueño. Un meta-análisis de revisión sugiere que el SAHS severo y medio tiene cierto impacto en la vigilancia, la coordinación motora y las funciones ejecutivas, mientras que hay poco efecto sobre la inteligencia, el lenguaje, y las habilidades visuales⁷⁸. Sin embargo, el impacto del SAHS leve en la neurocognición todavía no está claro. Aunque hay referencias de deterioro en la vigilancia y la memoria de trabajo, así como en la función psicomotora⁷⁹, en las personas con SAHS leve, no todos los estudios han observado resultados similares⁸⁰.

El estudio APPLES con 1204 participantes diseñado para determinar si la CPAP mejoraba la función neurocognitiva durante 6 meses, demostró que después de ajustar por nivel de educación, origen étnico y de género, no hubo asociación entre el IAH y el rendimiento neurocognitivo. Sin embargo, la gravedad de la desaturación de oxígeno se asoció débilmente con peor rendimiento neurocognitivo en algunas medidas como la inteligencia, la atención y la velocidad del procesamiento de la información. Por lo tanto parece que el impacto del SAHS en el rendimiento neurocognitivo es débil para estos pacientes y está más relacionado con la gravedad de la hipoxemia⁸¹.

COMORBILIDADES

SÍNDROME METABÓLICO

El SAHS es un trastorno común que tiene un gran impacto en la salud pública^{29, 82-84}. Estos pacientes presentan anomalías en cada uno de los componentes del síndrome metabólico: presión arterial alta, alta glucosa en ayunas, aumento de la circunferencia de la cintura, baja lipoproteína de alta densidad (HDL), colesterol y triglicéridos altos, así como en muchas de sus otras características, incluyendo la activación simpática, disfunción endotelial, la inflamación sistémica, la hipercoagulabilidad, y la resistencia a la insulina (RI)⁸⁴. En un estudio previo, Coughlin et al.⁸⁵ concluyeron que el SAHS se asociaba independientemente con un aumento en los factores de riesgo cardiovasculares que componen el síndrome metabólico y su prevalencia en general. La fisiopatología subyacente que vincula estos trastornos al SAHS no ha sido completamente aclarada. Se han investigado varios mecanismos para explicar estos vínculos, incluyendo el trastorno metabólico y la inflamación^{58, 83, 85}. Greenberg et al.⁸⁶ reportaron que la hipoxia sostenida da lugar a una activación de la respuesta inflamatoria, con un aumento de la producción de citoquinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral y la interleucina-6. Sin embargo, los estudios que asocian RI, leptina y alta sensibilidad a la proteína C reactiva (PCR-us) con SAHS muestran resultados contradictorios. Algunos estudios han reportado una relación significativa⁸⁷⁻⁹¹ mientras que otros no⁹²⁻⁹⁴.

La relación del SAHS con RI puede ser la vía que conduce a un mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes. Los mecanismos involucrados en la asociación entre el SAHS y las enfermedades cardiovasculares son en realidad complejas y muy diversas. También se incluyen episodios de hipoxia-reoxigenación, la elevación de la actividad simpática, y la disfunción endotelial, así como la hipercoagulabilidad, el estrés oxidativo y la inflamación. Una variedad

de hallazgos apoyan la existencia de una relación entre hipercoagulabilidad, SAHS y las enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con SAHS tienen niveles elevados de fibrinógeno plasmático, la actividad plaquetaria exagerada, y la capacidad fibrinolítica reducida. Existen hallazgos que sugieren que la gravedad de la hipoxemia nocturna intermitente puede contribuir a alteraciones procoagulantes en el SAHS.

CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES- HIPERTENSIÓN

También hay otras alteraciones que sugieren la presencia de un SAHS como la Hipertensión y la enfermedad cardiovascular.

En 1997, el Sexto informe del Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) reconoció por primera vez la importancia de descartar el SAHS como un factor que contribuye a la HTA resistente⁹⁵ y, más recientemente, en su Séptimo informe de 2003, este Comité ha incluido el SAHS como la primera en la lista de causas identificables de HTA⁹⁶. Por tanto, el SAHS siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la HTA refractaria y la HTA de reciente diagnóstico, especialmente en los pacientes cuya presión arterial (PA) no se reduce en el período nocturno⁹⁷. Por otra parte, debemos recordar la relación entre la presencia de determinadas bradiarritmias nocturnas y el SAHS, especialmente de grado severo.

El SAHS se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedad arteriosclerótica coronaria. La hipoxia y su principal consecuencia vascular, la hipertensión sistémica, aumentan, a través de un incremento en la disfunción endotelial, el riesgo de enfermedad coronaria en los SAHS graves. También se ha establecido una relación entre SAHS grave y miocardiopatía dilatada idiopática. Las alteraciones de oxigenación y sus consecuencias vasculares pueden constituir un factor de riesgo definitivo en la aparición de afección miocárdica y en la

progresión de la insuficiencia cardíaca congestiva. De hecho, la alteración de la estructura del sueño es claramente más frecuente en pacientes con miocardiopatía dilatada avanzada. De forma complementaria, el SAHS se ha asociado con arritmias rápidas auriculares en relación con un incremento en la presión telediastólica ventricular.

En el SAHS podemos encontrar esta situación en pacientes con una presión auricular izquierda elevada por presentar, tanto como factor coadyuvante del SAHS o como efecto, un grado avanzado de miocardiopatía ventricular izquierda. La existencia de cor pulmonale subsiguiente a la hipertensión arterial pulmonar también se relacionará con la presencia de taquiarritmias auriculares. El tratamiento específico de esta enfermedad será fundamentalmente el control de la situación desencadenante. En cuanto a la incidencia de bradiarritmias, sobre todo nocturnas, en el SAHS es muy alta. Son en su mayoría arritmias neuromediadas a través de un intenso reflejo vagal cardioinhibidor que se han relacionado de forma directa con las desaturaciones nocturnas⁵.

En varios trabajos se ha demostrado que el incremento de marcadores inflamatorios (IL-6, PCR, TNF- α , etc.) en el SAHS se corrige tras tratamiento con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) o úvulo-palato-faringoplastia, por lo que algún factor relacionado con el SAHS se asocia a la activación de fenómenos inflamatorios.

Los estudios más recientes han centrado su atención en el papel del factor NF- κ B⁹⁸, elemento que induce la transcripción de genes implicados en la producción de citocinas e interviene en la inflamación y producción de marcadores protrombóticos relacionados con fenómenos de aterosclerosis, así como en alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina. Su activación al anularse el inhibidor por diferentes estímulos, virus, bacterias, radicales libres, citocinas, hipoxia intermitente. Una vez activado, promueve la síntesis de elementos de la cascada inflamatoria y factores de coagulación contribuyendo a la aterosclerosis. El factor NF-

kB se encuentra solamente en vasos ateroscleróticos, de modo que se ha cuestionado si estos cambios inducidos por dicho factor serían prevenibles o reversibles actuando sobre el mismo⁹⁹.

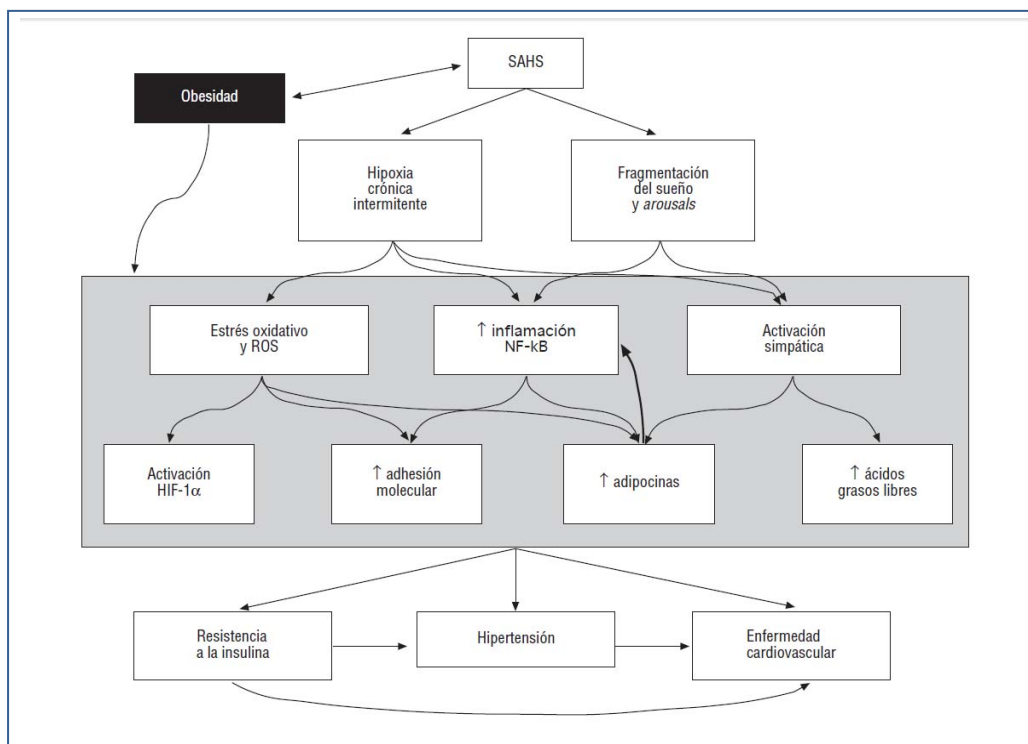


ILUSTRACIÓN 4: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA PATGENIA DEL SAHS EN LA APARICIÓN DE ACONTECIMIENTOS CARDIOVASCULARES. MODIFICADO DE PACK Y GISLASON.

La inhibición de este factor no se ha evaluado del todo en acontecimientos cardiovasculares; algún trabajo sugiere una reducción del riesgo de infarto o la magnitud del mismo. Estos hallazgos confirman el papel importante del factor NF-kB como nexo de unión entre el SAHS y los acontecimientos cardiovasculares. A pesar del progreso en el conocimiento fisiopatológico del SAHS, apenas conocemos datos sobre las bases genéticas de la enfermedad, aunque conocemos la existencia de genes implicados en el desarrollo de hipertensión, enfermedades cardiovasculares, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2, consecuencias derivadas del SAHS. Ciertos pacientes con igual gravedad de SAHS presentan un mayor riesgo de desarrollar acontecimientos

cardiovasculares, lo cual sugiere la existencia de cierta predisposición genética¹⁰⁰. Los genes candidatos para el SAHS incluyen fundamentalmente genes que participan en la distribución de la grasa corporal, en las alteraciones de la vía aérea, en el control ventilatorio y en la concentración de las citocinas plasmáticas.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

POLISOMNOGRAFIA (PSG)

La PSG convencional es la prueba más completa y de referencia para realizar el diagnóstico de los pacientes con sospecha de SAHS¹⁰¹⁻¹⁰³. Consiste en el registro simultáneo de variables neurofisiológicas y respiratorias que nos permiten evaluar la cantidad y la calidad del sueño, así como identificar los diferentes acontecimientos respiratorios y su repercusión cardiorrespiratoria y neurofisiológica, que se realiza en un laboratorio de sueño, con técnicos cualificados.

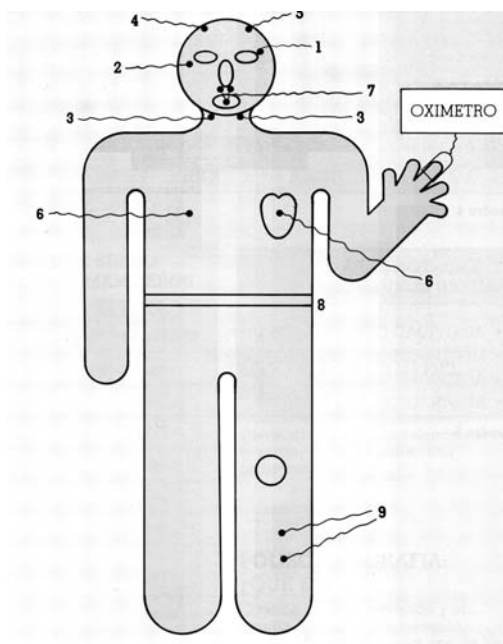


ILUSTRACIÓN 5: MONTAJE PARA REALIZAR LA POLISOMNOGRAFÍA CONVENCIONAL

El registro de la actividad electroencefalográfica debe incluir al menos dos derivaciones (habitualmente las centrales derecha e izquierda: conocidas como C3 y C4 en el sistema) y preferiblemente también de derivaciones occipitales (O1 y O2) que permiten caracterizar mejor la actividad alfa y la transición de la vigilia al sueño. Además, para reconocer las fases de sueño se necesita registrar los movimientos oculares, o electrooculograma (EOG), y el tono muscular, o electromiograma (EMG), habitualmente en el mentón.

Con estos parámetros se identifican las diferentes fases de sueño en períodos de 20 o 30 segundos (llamados “épocas”) según los criterios internacionalmente aceptados para la estadificación del sueño humano¹⁰⁴.

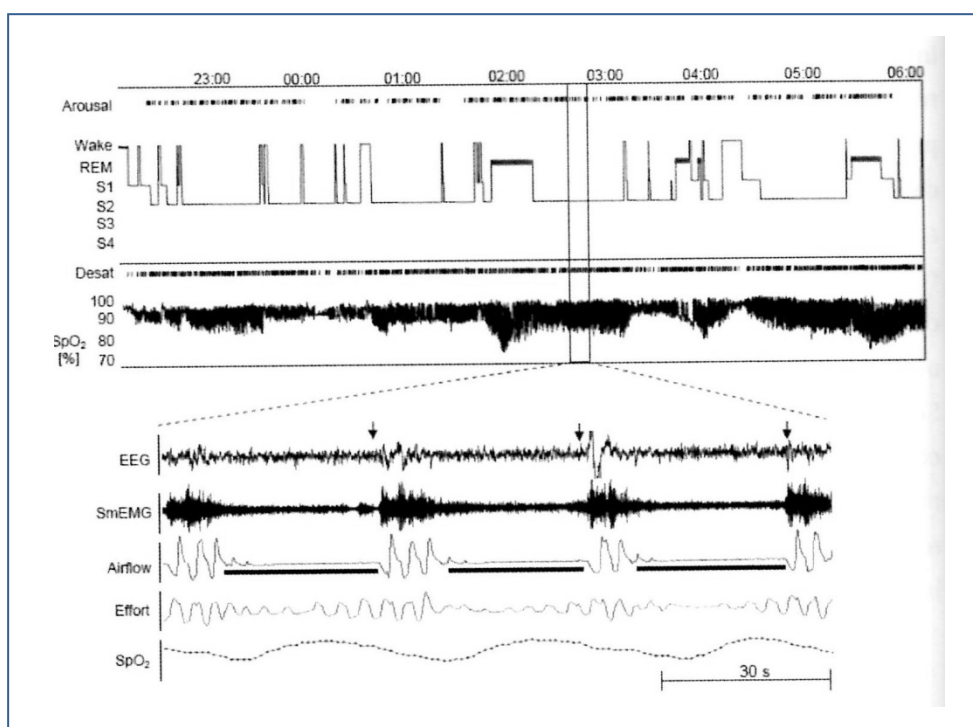


ILUSTRACIÓN 6: UN TRAZO DE HIPNOGRAMA Y OXIMETRÍA DE UN PACIENTE CON SAHS SEVERO

Para el estudio de variables respiratorias y cardíacas, se ponen bandas toracoabdominales (para detectar acontecimientos respiratorios de origen obstructivo o central) y medidores de flujo oronasal, con el objetivo de detectar apneas o hipopneas características del SAHS. La saturación de oxígeno se mide mediante oximetría percutánea, con la cual se registra también el ritmo cardíaco (registro electrocardiográfico).

En la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta algunos aspectos, como la poca fiabilidad de la señal cuando la

saturación de oxígeno es baja, la frecuencia con la que se producen artefactos, etc.

La PSG deberá realizarse en horario nocturno o en el habitual de sueño del sujeto, con un registro no inferior a 6,5 h y que incluya por lo menos 180 min de sueño^{102, 103, 105}.

POLIGRAFÍA RESPIRATORIA (PG)

La poligrafía respiratoria (PR) consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos y es un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en SAHS¹⁰⁶⁻¹¹⁰

La PR se ha posicionado como una alternativa y complemento a la PSG, avalada por distintas sociedades y normativas, incluidas SEPAR y ASDA^{5, 111, 112}, y actualmente necesaria para estratificar el diagnóstico, dada la actual disponibilidad de recursos para el diagnóstico del SAHS en España¹¹³. Tanto la que se practica en el hospital como la que se realiza en el domicilio del paciente han supuesto un abaratamiento de las pruebas, pero sobre todo ha permitido descentralizar el diagnóstico de las unidades de referencia, donde se realizan también PSG, al disminuir listas de espera y presión asistencial, además de facilitar el diagnóstico a otros centros inferiores. La PR consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar los parámetros neurofisiológicos.

El número de canales oscila entre cuatro y más de diez (ronquido, posición, bandas de esfuerzo toracoabdominales, actimetría, SatO₂ y frecuencia cardíaca), y su validez diagnóstica no es comparable en todos los equipos. Un metaanálisis¹⁰⁹ encargado por la Agencia para la Salud Pública y la Investigación de EE.UU. (AHCPR) evidenció que las sensibilidades y especificidades de los equipos analizados son tan variables que no permiten extraer conclusiones globales; estos valores fluctuaron entre el 30-35% y el 100%. Los autores concluyeron que cada

equipo debe ser validado de acuerdo con la tarea concreta en que se pretenda utilizar. Por otra parte, la mayoría de las validaciones de las PR se han realizado en unidades de sueño y podrían no ser extrapolables a la aplicación de estos sistemas en el domicilio de los pacientes.

La desventaja más importante de la PR es que no permite valorar el sueño, y por lo tanto no se conoce la calidad y la cantidad de sueño, por lo que el número de eventos no puede dividirse por el número de horas de sueño real, sino por el tiempo de registro en la cama, lo que tiende a infraestimar la gravedad del SAHS. La realización de estudios domiciliarios en modo no vigilado supone un incremento del número de pruebas perdidas por problemas técnicos u otras razones. En general, se estima que alrededor de un 11-15% de los estudios realizados en estas condiciones deben repetirse. Asimismo, el consumo de material fungible es mayor y el deterioro de los equipos empleados en el domicilio es más rápido que su utilización en el hospital. Por ello, debe evaluarse con cuidado la relación coste-beneficio en cada caso. La mayor ventaja de los estudios domiciliarios es el ahorro de la cama hospitalaria y el tiempo que el técnico dedica a supervisar el estudio¹¹⁴.

PSG vs PR

Ambas son dos ámbitos distintos y, aunque la PSG y la PR son complementarias y alternativas, más PR no debe significar menos PSG, sino más bien al contrario. Conforme se van llevando a cabo más estudios de sueño a un mayor número de población, cada vez se observan con más frecuencia la aparición de PR no concluyentes que necesitan una PSG convencional por lo que, a su vez, la propia PSG actual se ha transformado en una prueba más compleja y de más difícil interpretación que cuando ésta era la única prueba realizada. Esto es debido a que el mayor conocimiento médico y social de la enfermedad lleva a consultar a más pacientes con síntomas dudosos, que quedan sin resolver, aunque

con una PR “negativa” para las apneas. Sólo una buena historia clínica con la prueba complementaria necesaria en cada caso (PR o PSG) permitirá resolver el problema del paciente de manera concluyente⁵.

TRATAMIENTO

CPAP

El empleo de la presión positiva continua sobre la vía respiratoria, conocido como CPAP, es el tratamiento de elección en el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) y la evidencia científica es ya, hoy día, incuestionable¹¹⁵⁻¹¹⁹. Fue descrita por primera vez por Sullivan en 1981¹²⁰ y consiste en una turbina que transmite una presión predeterminada a través de una mascarilla nasal adaptada a la cara del sujeto y fijada con un arnés, con lo que se cierra el circuito. La presión puede ser entregada de forma continua (CPAP), con dos niveles (BPAP), o de manera automática (APAP). Esta “férula neumática” transmite la presión en la VAS e impide su colapso, tanto estático (apneas) como dinámico (hipopneas) durante el sueño. La CPAP está indicada para el tratamiento del SAHS de moderado a severo (estándar) y en el SAHS leve (opcional). El tratamiento con CPAP evita la desaturación de oxígeno, los despertares electroencefálicos (*arousals*) secundarios a los eventos respiratorios y normaliza la estructura de sueño. Así mismo, produce una remisión de los síntomas del SAHS, disminución y/o eliminación de la excesiva somnolencia diurna (ESD) medida con escalas clínicas^{121, 122} y con test de latencia múltiple del sueño¹¹⁸, recuperación de la capacidad de atención entre otras variables cognitivas y mejoría de la calidad de vida^{117, 122-126}. Además, el tratamiento con CPAP reduce el riesgo de accidentes de tráfico en los pacientes con SAHS^{119, 127, 128} y parece normalizar las cifras de presión arterial (PA) en un porcentaje relevante de sujetos hipertensos con SAHS¹²⁹⁻¹³⁵. Incluso se ha sugerido un papel de este tratamiento en la insuficiencia cardíaca¹³⁶.

Faccenda et al¹²⁹ realizaron un estudio en 68 pacientes normotensos con SAHS (IAH medio de 35) a los que se administró de forma aleatorizada y cruzada CPAP o un placebo oral. La CPAP redujo significativamente los valores medios de la PA diastólica (PAD) (79,2 mmHg con placebo frente a 77,8 mmHg con CPAP; $p = 0,04$) y la PA sistólica (PAS) (133,1 mmHg con placebo frente a 129,1 mmHg con CPAP; $p = 0,009$). De forma complementaria, el descenso de la PA fue mayor en los pacientes que tenían una mayor desaturación durante el sueño y en los que cumplían más de 3,5 h por noche de tratamiento con CPAP.

Pepperrel et al¹³⁴ estudiaron a 118 pacientes con sospecha de SAHS (puntuación en la escala de Epworth > 9 y con más de 10 desaturaciones por hora) tratados con CPAP en 2 grupos (presión óptima y presión subterapéutica). Los pacientes con presión óptima redujeron su PA media (PAM), medida con MAPA de 24 h, en 2,5 mmHg, mientras que el grupo con presión subterapéutica la aumentó en 0,8 mmHg ($p = 0,0013$). El beneficio se objetivó en la PAS y la PAD, y tanto de día como de noche. Las diferencias fueron mayores en los pacientes con SAHS más severos y fue particularmente alto en sujetos diagnosticados de HTA.

Becker et al¹³⁰ estudiaron a 32 pacientes con SAHS severo (IAH medio por polisomnografía de 62,5). Se aleatorizó a los pacientes para recibir CPAP óptima terapéutica ($n = 16$) y subterapéutica ($n = 16$) durante 9 semanas. La CPAP óptima redujo el IAH en un 95% y la subterapéutica en un 50%. La PA (MAPA de 24 h) se redujo una media de $9,9 \pm 11,4$ mmHg con la CPAP óptima y no hubo cambios relevantes con la presión subterapéutica ($p = 0,01$). La PAS y la PAD se redujeron significativamente en torno a unos 10 mmHg, tanto las diurnas como las nocturnas.

Sin embargo, dichos estudios presentaban limitaciones: diseño no aleatorizado, un tamaño relativamente pequeño de la muestra, la inclusión de hipertensos (tratados y no tratados) y normotensos, falta de

información sobre el cumplimiento del tratamiento con CPAP, diferentes métodos diagnósticos del SAHS y cortos períodos de seguimiento.

Los resultados del meta-análisis de Alajmi et al.¹³⁷ mostraron que los efectos del tratamiento con CPAP sobre la presión arterial fueron discretos y no estadísticamente significativos. Sin embargo, se observó una tendencia hacia una reducción de la presión arterial sistólica relacionada con el cumplimiento de CPAP. Los autores sugieren que existe la posibilidad de que ciertos subgrupos de pacientes tengan respuestas más significativas, especialmente pacientes con SAHS severos o pacientes hipertensos de difícil control, así como pacientes que reporten un elevado cumplimiento del tratamiento con CPAP.

Los resultados mostrados en el meta-análisis de Haentjens et al.¹³⁸ mostraron que el tratamiento con CPAP reduce la presión arterial en pacientes con SAHS, con mayores reducciones en pacientes con SAHS severo y con buen cumplimiento del tratamiento con CPAP. Dicho meta-análisis concluye que estas reducciones en la presión arterial pueden contribuir a un mejor pronóstico en los eventos adversos cardiovasculares.

Del mismo modo, el meta-análisis de Bazzano et al.¹³⁹ demostró que la CPAP disminuye la presión arterial entre los pacientes con SAHS, y considera que el tratamiento con CPAP puede ayudar a prevenir la hipertensión y evitar los mecanismos fisiológicos que conllevan a una elevación de la presión arterial aguda y crónica.

La CPAP no es un tratamiento curativo, lo que implica que su aplicación debe de ser continuada; por ello, obtener un adecuado cumplimiento resulta clave. Si la indicación ha sido correcta, el beneficio sintomático del tratamiento es inmediato. La sensación subjetiva de que el tratamiento es eficaz se da en más del 80% de los sujetos. La adherencia al tratamiento tras al menos un año con CPAP nasal a

domicilio es superior al 80%. La mayoría de los pacientes requieren de 5 a 15 cm H₂O para alcanzar estos objetivos.

La CPAP no es un tratamiento cómodo y la aparición de efectos secundarios es frecuente durante las primeras semanas de uso de CPAP. En general serán leves, transitorios y con buena respuesta a medidas locales; por ello, los pacientes deberán ser seguidos estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento. Es importante señalar que una parte considerable de los efectos secundarios se debe a un uso inadecuado de la CPAP y sus complementos⁵. Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad nasal, sinusitis e infecciones del oído. La obstrucción nasal y el ruido del compresor son las quejas más frecuentes. La tolerancia global depende de factores múltiples; los pacientes con hipersomnia diurna franca son los que mejor se adaptan al sistema.

Cada paciente precisa una presión determinada de CPAP, por lo que ésta debe adecuarse de un modo individualizado. Sea cual fuere el método elegido para ajustar el nivel de presión de CPAP, en absolutamente todos los pacientes debe haber un paso previo, que consiste en la información y preparación del paciente para recibir la CPAP y su posterior ajuste. Hasta muy recientemente se recomendaba realizar el ajuste del equipo por medio de una PSG convencional^{105, 140, 141}, por lo que, en general, los pacientes con SAHS que iban a ser tratados con CPAP requerirían dos estudios: uno diagnóstico y otro para el ajuste de la CPAP. Hoy en día, los estudios de noche partida son una alternativa para evitar la duplicidad que supone hacer una PSG diagnóstica y otra de ajuste. Estos estudios consisten en establecer el diagnóstico en la primera mitad de la noche y ajustar el nivel óptimo de presión de la CPAP en la segunda mitad, con lo que se ahorra un estudio^{103, 142, 143}. Para aplicar esta técnica se requiere que el período diagnóstico tenga una duración de al menos 2 h de sueño y que el IAH sea de al menos 40, o de > 20 pero con largas apneas o importantes desaturaciones. El período

posterior de ajuste de la CPAP debe documentar una disminución importante o la desaparición de los eventos respiratorios durante el sueño no REM y REM, tanto en decúbito lateral como supino. La aplicación de esta técnica, que es especialmente útil en casos con un IAH > 20^{103, 144}, es beneficiosa porque busca que el paciente se adapte apropiadamente a la administración de CPAP y evita problemas de intolerancia que interfieren con la prueba. Diversos estudios han mostrado que tanto la adaptación al tratamiento como su posterior cumplimiento son similares en pacientes evaluados mediante este protocolo de noche partida y en los evaluados en 2 noches separadas^{145, 146}.

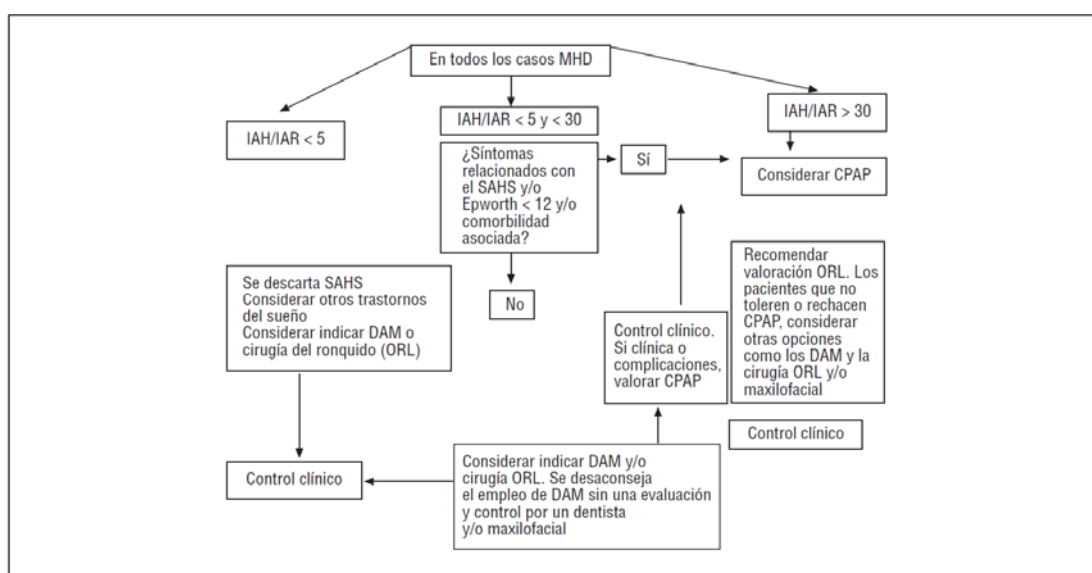


ILUSTRACIÓN 7: ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL SAHS . CONSENSO NACIONAL 2005.

MEDIDAS HIGIÉNICAS GENERALES

Las diferentes opciones de tratamiento conductual para el SAHS incluyen Higiene de Sueño, pérdida de peso (ideal un IMC de 25 kg/m² o menos), ejercicio, terapia posicional, y evitar el alcohol, tabaco y sedantes antes de acostarse.

TABLA 4: RESUMEN DEL TRATAMIENTO DEL SAHS

<i>Medidas generales</i>	<i>Dispositivos intraorales</i>
Perder peso	Retenedores de lengua
Evitar la ingesta de sustancias depresoras	Dispositivos de avance mandibular
Dormir en decúbito lateral	<i>Tratamiento quirúrgico</i>
Abandono del tabaco	<i>Aplicación de presión positiva</i>
Tratamiento médico de la obstrucción nasal	<i>en la vía aérea: CPAP/BIPAP</i>
Mantener una buena higiene del sueño	<i>Tratamiento farmacológico</i>
<i>Oxigenoterapia</i>	

Higiene de sueño. Es imprescindible conseguir una adecuada higiene de sueño. Hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de somnolencia excesiva durante el día es el mal hábito de sueño, condicionado por horarios de sueño irregulares y/o inadecuadas rutinas de sueño^{147, 148}. Además, se ha observado que la privación de sueño reduce el tono muscular e incrementa la colapsabilidad de la Vía aérea superior (VAS)^{149, 150}, por lo que puede agravar un SAHS preexistente. Por ello, la insuficiencia de sueño, definida como superar en 2 h la media de horas que se duerme en el tiempo laboral frente al tiempo de ocio¹⁴⁸, debe ser evitada. Asimismo, se debe asegurar un ambiente adecuado que favorezca y mantenga el sueño; para ello es necesario evitar una temperatura o unos colores inadecuados, disminuir los ruidos, etc.

La pérdida de peso se debe combinar con un tratamiento primario para el SAHS debido a la baja tasa de éxito de los programas de adelgazamiento y la baja tasa de curación del tratamiento dietético en solitario.²¹ Después de una pérdida de peso sustancial (es decir, el 10% o más del peso corporal) está indicada una PSG de seguimiento para determinar si la terapia con CPAP aún sigue siendo necesaria o si es necesario reajustar la presión.

La posición de sueño puede afectar al tamaño de las vías respiratorias (con una disminución en el área de la vía aérea superior) y su permeabilidad, particularmente en la posición de decúbito supino¹⁵¹. Se define un SAHS postural cuando el AIH en la posición en decúbito supino

es al menos el doble que en decúbito lateral.¹⁵² La terapia posicional consiste en un método que mantiene al paciente en una posición no supina, es una terapia eficaz en los casos más leves y a corto plazo, suele fallar a medio-largo plazo, ya porque se acostumbra o porque la abandonan. Otra alternativa es elevar la cabecera de la cama unos 30º, dado que se ha observado que reduce la resistencia de la VAS, lo que podría ser útil para reducir la severidad de un SAHS postural. Sin embargo, su efecto para reducir el IAH es escaso¹⁵³.

OTRAS

Dispositivo de Avance Mandibular (DAM)

Ya en 1902, Pierre Robin preconizaba la utilización de un aparato de estas mismas características (monobloc) con el objeto de realizar un adelantamiento funcional mandibular, llevando a esta última hasta una posición más avanzada. Con ello se conseguía un arrastre añadido de la lengua y se evitaba la caída lingual hacia atrás (glosoptosis) que aparecía durante el decúbito supino en niños con hipoplasia mandibular¹⁵⁴. Las primeras publicaciones de la aparatología intraoral en relación con el SAHS aparecen en la década de los años ochenta del pasado siglo¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, como un intento de buscar tratamientos alternativos, tanto a los procedimientos quirúrgicos como a la presión positiva continua en la vía respiratoria superior (CPAP).

La American Sleep Disorders Association (ASDA) define los DAM¹⁵⁹ como dispositivos que se introducen en la boca y modifican la posición de la mandíbula, la lengua y otras estructuras de soporte de la VAS para el tratamiento del ronquido y/o el SAHS. Los considera como una alternativa válida de primera elección para roncadors simples, pacientes SAHS leve, SAHS leve-moderado con bajo índice de masa

corporal, pacientes con síndrome de resistencia aumentada de la vía respiratoria superior (SARVRS) y como segunda elección en pacientes que no responden o rechazan los aparatos de presión positiva, pacientes con riesgo quirúrgico elevado y con deficiente respuesta al tratamiento quirúrgico.

Los DAM son muy eficaces en el tratamiento del ronquido (eliminación en el 50% de los casos)¹⁶⁰⁻¹⁶² y consiguen una reducción significativa del mismo en 90%-100% de los pacientes^{161, 163, 164} así como una mejora en la calidad del sueño^{160, 165}. El ronquido se asocia también a una entidad intermedia, como es el SARVAS, en el que aparece somnolencia junto con un aumento anormal de la presión esofágica, aunque sin apneas/hipopneas mensurables¹⁶⁶. La remisión o reducción del ronquido en estos casos sugiere que los DAM pueden ser el tratamiento de elección¹⁶⁷.

Tratamiento quirúrgico del SAHS

Las técnicas quirúrgicas que se aplican en la actualidad pueden resumirse en tres grupos: establecimiento de un cortocircuito de dicho tramo (derivativa), reducción de su contenido (reductora) o ensanchamiento del continente (dilatadora).

El primer caso sería la traqueotomía, descrita para este fin en 1969 por Kuhlo y Lugaresi en 1970, que resuelve por definición el 100% de los casos¹⁶⁸.

Con la aparición del tratamiento con CPAP (presión positiva continua en la vía respiratoria superior) sus indicaciones se restringen a casos muy excepcionales. Estas indicaciones se limitan a casos de obesidad mórbida, hipoxemia severa o importantes deformidades del esqueleto facial en los que no pueda aplicarse el tratamiento con CPAP por cualquier motivo¹⁶⁹.

La reducción del contenido incluiría la adenoamigdalectomía, la cirugía nasal (septo o pólipos nasales), la resección de base de lengua y la cirugía de paladar en todas sus versiones y métodos utilizados.

Y, finalmente, la cirugía de ensanchamiento se centraría sobre todo en la cirugía maxilomandibular, que se aplica al tratamiento del SAHS con más difusión desde los trabajos de Riley y Powell en Stanford¹⁷⁰.

Tratamiento farmacológico

Se han realizado ensayos clínicos con distintos agentes farmacológicos para tratar la apnea del sueño, sin resultados satisfactorios, de ahí que una revisión sistemática¹⁷¹ no aconseje el uso de fármacos para el tratamiento del SAHS. Mención especial requiere el tratamiento con corticoides tópicos de la obstrucción nasal, que en algunos casos reduce el IAH y sobretodo permite una mejor tolerancia al tratamiento con CPAP¹¹⁴.

B. MANIFESTACIÓN CLÍNICA: EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA

DEFINICIÓN

La excesiva somnolencia diurna (ESD) se define como la incapacidad de permanecer despierto y alerta durante el período de vigilia, con episodios no intencionados de somnolencia y/o sueño. Es, pues, una situación en la que los síntomas o signos subjetivos de somnolencia interfieren con el funcionamiento diurno normal, las tareas sociales o la calidad de vida del sujeto. Para su diagnóstico clínico esta situación debe estar ocurriendo al menos durante los tres meses previos a la valoración⁶.

Siempre se ha enfatizado la diferencia entre la somnolencia y la fatiga^{172, 173}. La fatiga es un complejo fenómeno que envuelve un número de procesos psicosociales y del comportamiento, por lo que se han propuesto varias definiciones en términos de su causa, mientras que otros prefieren hacerlo como una disminución de la capacidad de funcionamiento. En medicina del sueño, el término fatiga es usado para referirse a la sensación de agotamiento como inhabilidad de realizar una actividad física al nivel que uno esperaría¹⁷⁴. Los pacientes con fatiga generalmente no se quejan de quedarse dormidos en sitios inapropiados y sus síntomas no son usualmente causados por un trastorno primario del sueño. Por el contrario, la somnolencia no implica ningún ejercicio físico y disminuye como consecuencia del período de sueño¹⁷⁵.

PREVALENCIA

La ESD y la fatiga (cansancio, sin aumento de la propensión al sueño) son las quejas más comunes de los pacientes remitidos a una unidad de trastornos del sueño^{176, 177}. Alrededor del 70% de los evaluados en una clínica del sueño se quejan de somnolencia. Se debe tener en cuenta que la ESD es un importante problema de salud, tanto en términos de su impacto en el sufrimiento personal como por una cuestión de

seguridad para los demás. En la población general, la prevalencia de la ESD se estima en un rango de 5-20%¹⁷⁸⁻¹⁸⁶. A partir de estudios epidemiológicos publicados, está claro que ha habido un aumento significativo de la somnolencia durante las últimas dos décadas. Por ejemplo, Bixler et al.¹⁷⁸ reportaron una prevalencia del 4% de "hipersomnia" en Los Ángeles en 1979, mientras que los sujetos que referían una ESD moderada o severa está presente en aproximadamente el 10% de la población en general en el centro de Pennsylvania en 2005¹⁸⁵. Se ha sugerido que la privación o restricción del sueño puede ser un factor importante que subyace a esta "epidemia" de somnolencia y la fatiga¹⁷⁷.

La prevalencia de ESD es más alta en los adolescentes, ancianos y trabajadores a turnos¹⁸⁷, pero conocer la verdadera prevalencia es dificultoso debido a la subjetividad de la naturaleza de los síntomas y la gran cantidad de términos que usamos para definir la somnolencia y la falta de consenso en los métodos de evaluación y diagnóstico.

CAUSAS

La ESD suele ser secundaria a una privación crónica de sueño, efectos de ciertas medicaciones, consumo de sustancias tóxicas, SAHS, y otras condiciones médicas y psiquiátricas. La ESD causada por una hipersomnia primaria o de origen central (ej. Narcolepsia, Hipersomnia idiopática) es menos común.

PRIVACIÓN DE SUEÑO

La privación de sueño suele ser la causa más común de ESD. Los síntomas pueden ocurrir en personas sanas después de padecer un cierto grado de privación de sueño. Los estudios de restricción de sueño a personas sanas (6 horas de sueño durante 14 noches seguidas) muestran un significativo deterioro de las funciones neurobiológicas. Los síntomas de la privación de sueño pueden aparecer solo después de una noche

de pérdida de sueño, y las personas que padecen una privación crónica de sueño a menudo no son conscientes del aumento de los déficits

Table 1. Common Causes of Excessive Daytime Sleepiness

Cause	Comments
Primary hypersomnias of central origin	
Narcolepsy	0.02 to 0.18 percent of population
Idiopathic hypersomnia	10 percent of patients with suspected narcolepsy
Other rare primary hypersomnias	Example: Kleine-Levin syndrome
Secondary hypersomnias	
Sleep disorders	
Sleep-related breathing disorders	Excessive daytime sleepiness secondary to obstructive sleep apnea (general population prevalence is 2 percent of women and 4 percent of men)
Behavioral sleep deprivation	Especially common in adolescents and shift workers
Other sleep disorders	Includes circadian rhythm sleep disorders, sleep-related movement disorders
Medical or psychiatric conditions	
Medication effects	Includes prescription, nonprescription, and drugs of abuse
Psychiatric conditions	Especially depression
Medical conditions	Includes head trauma, stroke, cancer, inflammatory conditions, encephalitis, neurodegenerative conditions

NOTE: Hypersomnia due to secondary causes is much more common than primary hypersomnia.
Information from reference 11.

cognitivos y de rendimiento. Paradójicamente, muchos tipos de insomnias crónicas (incluido el insomnio primario, insomnio psicopatológico o insomnio psicofisiológico) están asociados más con una hiperactividad diurna que con una ESD. La presencia de ESD en pacientes con insomnio sugiere una comorbilidad con un TRS o un Trastorno del estado de ánimo. Cabe recordar que en pacientes con SAHS, aproximadamente el 23% de las mujeres y el 16% de los hombres padecen ESD.

TABLA 5: CAUSAS MÁS COMUNES DE LA ESD.

OBESIDAD

Diversos estudios asocian la obesidad con ESD. Ésta podría ser un factor importante subyacente en la actual epidemia de fatiga y somnolencia en las sociedades modernas^{176, 177}. En un estudio, en el que utilizaron medidas objetivas para evaluar la somnolencia diurna, se observó que los pacientes obesos sin apnea del sueño, en comparación con los controles, fueron más somnolientos durante el día según manifestaban las latencias del sueño más cortas, reducción del tiempo del despertar después de la aparición del sueño, y el tiempo total de vigilia durante el período de sueño, mientras que el porcentaje de tiempo de sueño fue significativamente mayor ¹⁸⁸. Otros tres estudios mostraron

resultados similares en lo que respecta a una contribución independiente de la obesidad en la somnolencia¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Estos hallazgos son consistentes con un estudio reciente aleatorizado realizado en la población general, que demostró que la obesidad era un factor de riesgo significativo para la ESD, independientemente de los trastornos respiratorios del sueño y la edad¹⁸⁵. Otros dos grandes estudios de corte transversal en la población general informó que el IMC se asociaba con la manifestación de padecer somnolencia diurna y fatiga^{183, 184}. Parece que la obesidad per se es un importante contribuidor de ESD y se debería considerar en el diagnóstico diferencial de pacientes que presentan una queja principal de la somnolencia diurna.

INSTRUMENTOS DE MEDIDA

OBJETIVAS

1. Test de latencia múltiple de sueño (TLMS). El TLMS mide el tiempo que tarda el individuo en quedarse dormido (latencia de sueño) cuando se encuentra en unas condiciones favorables y potencialmente inductoras de sueño. Se basa en la asunción de que un paciente con ESD se dormirá con mayor rapidez y que, por tanto, podemos cuantificar la ESD por la rapidez con que alguien cae dormido cuando le proporcionamos esa oportunidad. El TLMS continúa considerándose por muchos autores como el patrón de referencia de todos los métodos objetivos de medición de ESD^{103, 192-194}. La prueba tiene sus limitaciones y, más que valorar la somnolencia, evalúa la habilidad del sujeto para quedarse dormido en un entorno favorable. Esto implica que no nos informa sobre la capacidad del individuo para permanecer despierto. Para su realización ideal se debe haber realizado una polisomnografía convencional (PSG) nocturna la noche previa con objeto de asegurar un tiempo total de sueño suficiente y vigilar que el TLMS no esté artefactado por un sueño insuficiente; también nos permite aproximarnos a la posible etiología de la ESD. Por otra parte, se considera muy útil que, durante las 2 semanas previas a la realización de la prueba, los pacientes hayan rellenado un diario con sus hábitos de sueño y hayan registrado la hora a la que se acuestan y se levantan, tanto en el período nocturno como en las posibles siestas durante el día. Si se puede, es mejor retirar con antelación los fármacos que puedan variar la latencia de sueño o influir en el sueño REM. Sin embargo, no siempre es posible si el paciente los toma de forma crónica.

Tras la realización de la PSG comienza el TLMS bajo unas condiciones determinadas¹⁹⁵. Debe llevarse a cabo en una habitación tranquila y oscura. La primera siesta se realiza de 1,5 a 2 h después de que el paciente haya finalizado el período nocturno. Posteriormente se realiza

el resto, con un intervalo de 2 h entre sí. Se realizarán 4 siestas, que se completan con una quinta si el paciente hace una entrada en la fase REM en las cuatro primeras. Si, por el contrario, hace 2 o más fases REM no precisará la quinta siesta. El técnico de sueño a cargo del TLMS debe tener experiencia en la estadificación del sueño para decidir el momento de la finalización de cada prueba. Ésta debe terminar a los 20 min de registro si la persona no se ha dormido, o a los 15 min tras el inicio del sueño.

Deberá registrarse la latencia al inicio de sueño en cada una de las siestas. Definimos latencia de sueño como el tiempo transcurrido entre el momento en que se apaga la luz hasta la primera época de cualquier fase de sueño. La latencia de sueño se considerará igual a 20 min si el paciente no se duerme. La media de todas las latencias es la latencia media al inicio del sueño. Una latencia media < 5 min se considerará patológica y compatible con una ESD de grado severo. Las latencias > 10 min se pueden observar en controles sanos y se consideran normales. Los casos intermedios tienen un significado incierto. También deberá registrarse la latencia a la primera época de la fase REM, si ésta se produce. Se considera que ha habido un comienzo de REM (SOREM) cuando ésta es < 15 min. Si en las primeras 4 siestas se produce más de 1 SOREM o bien no se produce ninguno, terminaremos la prueba. Si se registra sólo 1 hay que realizar una quinta siesta para dar al sujeto la oportunidad de realizar el segundo SOREM. La presencia de 2 o más SOREM junto con una latencia media al inicio del sueño corta apoyan fuertemente la sospecha clínica de narcolepsia. Las indicaciones aceptadas para su realización son las siguientes^{103, 196}:

– Claramente indicado: a) cuando la ESD interfiere con la realización de las actividades cotidianas y la clínica no sugiere un SAHS, y b) cuando hay sospecha de narcolepsia para demostrar períodos de sueño REM precoz.

- Puede estar indicado, dependiendo de la justificación clínica: a) cuando la ESD interfiere con la realización de las actividades cotidianas y la clínica sugiere un SAHS pero se necesita una medida objetiva del grado de somnolencia, y b) en estudios de seguimiento, para evaluar la respuesta al tratamiento cuando se ha establecido previamente el diagnóstico de somnolencia moderada-severa.
- No está indicado de forma sistemática: a) cuando la ESD se debe a una restricción voluntaria de sueño, y b) cuando la ESD no llega a interferir con la realización de las actividades cotidianas.

2. Test de mantenimiento de la vigilia (TMV). Es una variante del TLMS que cuantifica la habilidad del sujeto para mantener la vigilia mediante la medición de su capacidad para mantenerse despierto en unas condiciones de baja estimulación^{197, 198}. Las variables neurofisiológicas que se registran son las mismas que en el TLMS y que en una PSG. Se realizan 4 pruebas con un intervalo de 2 h entre sí, y se instruye al sujeto para que permanezca cómodamente sentado en una cama situada en una habitación tranquila, oscura y con una temperatura agradable e intente permanecer despierto, pero sin realizar medidas extraordinarias para conseguirlo. Daremos por finalizada la prueba cuando el paciente se duerma o a los 20 (o 40) min del inicio si no se registra sueño. El TMV está menos estandarizado que el TLMS y, a pesar de que sería la prueba ideal, no ha conseguido sustituir al TLMS. En un reciente estudio multicéntrico se recomienda el uso del TMV con 4 pruebas de 20 min de duración y definiendo el inicio del sueño como la primera época de cualquier fase de sueño. Con esta metodología, se considera alterado cuando la latencia media al sueño es < 11 min.

Los estudios en los que se han comparado el TLMS y el TMV muestran que su correlación, aunque significativa, no es tan alta como

cabría esperar: se encuentran pacientes con resultado anormal en el TLMS que, sin embargo, tienen resultados normales en el TMV, y viceversa. Por ello, se ha sugerido que estas pruebas, aunque similares, miden cosas diferentes y pueden ser complementarias. Parece que el TMV es más sensible para medir los cambios en la somnolencia tras la instauración de un tratamiento y puede ajustarse más a la realidad, al valorar el impacto de la ESD en situaciones en las que es fundamental mantenerse despierto, como conducir o trabajar.

SUBJETIVAS

Una forma sencilla como primera aproximación sería utilizar la escala de Epworth. Se trata de una escala diseñada para ser realizada por el paciente¹⁹⁹. Consta de 8 preguntas en las que se le exponen diferentes situaciones y el sujeto debe establecer qué posibilidades tendría de adormilarse. Se puntúa de 0 a 24 y, aunque en la bibliografía anglosajona se considera anormal cuando es más de 10 puntos, los 2 estudios realizados en la población española²⁰⁰ sugieren que el límite superior de la normalidad podría estar alrededor de 12. Es una escala universalmente aceptada, traducida al castellano y validada en población española^{200, 201}. Su reproducibilidad es variable y algunas de sus preguntas pueden presentar variaciones socioculturales. Sin embargo, sirve de ayuda para la aproximación inicial al paciente y su seguimiento²⁰². Dado que es el propio paciente quien la rellena mientras espera la consulta (aunque algunos pacientes pueden necesitar asistencia) y se hace en menos de 5 min, es muy útil disponer de ella cada vez que el paciente acude a consulta. Por otra parte, puede ser completada con una escala de gravedad de la ESD²⁰³.

TABLA 6: ESCALA DE SOMNOLENCIA DE EPWORTH

Señale la respuesta que se asemeja más a su situación actual				
	Nunca se adormilaría	Pocas posibilidades de que se adormilase	Es posible que se adormilase	Grandes posibilidades de que se adormilase
Sentado leyendo	0	1	2	3
Viendo la televisión	0	1	2	3
Sentado, inactivo, en un lugar público (p. ej., en un teatro o un acto público o una reunión)	0	1	2	3
Como pasajero en un coche durante 1 h seguida	0	1	2	3
Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten	0	1	2	3
Sentado charlando con alguien	0	1	2	3
Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol	0	1	2	3
En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico	0	1	2	3
Suma total de puntos:				

*Se trata de una autoescala que el paciente debe rellenar. Se considera cuando la puntuación final es ≥ 12 . Tomada de Johns et al¹⁷, Izquierdo Vicario et al¹⁹, Chiner et al²⁰ y Abad et al²⁰.

Otra escala usada desde 1972 es la Escala de Somnolencia de Stanford²⁰⁴ que mide la somnolencia en un tiempo específico y es a menudo administrada varias veces en un solo día. Consiste en ocho alternativas, cada una comprende una serie de descripciones en incremento de la somnolencia, desde sentirse alerta y activo hasta el casi no poder permanecer despierto. El encuestado debe seleccionar una de las alternativas dependiendo de cómo se siente en ese momento.

Algunos estudios clínicos han demostrado una correlación entre el valor de ESS y el IAH^{71, 205-210}. Sin embargo, otros estudios no han encontrado esta correlación^{7, 211-213}. Algunos autores han postulado una correlación entre la ESD y otros parámetros del SAHS, como factores metabólicos y trastornos del estado de ánimo¹⁸⁵ o la hipoxia intermitente nocturna (Mediano). En la práctica clínica resulta frecuente detectar pacientes con un IAH elevado pero que no refiere ESD²¹⁴.

CONSECUENCIAS

La trascendencia del SAHS como factor de riesgo de accidente ha sido estudiada en numerosos trabajos. La prevalencia de este trastorno, su

asociación con los accidentes de tráfico, especialmente con los de alta lesividad, y el hecho de que sea posible prevenirlos, hace que las intervenciones en este campo sean cruciales. Desde que, en la década de los ochenta, Findley et al²¹⁵ demostraron una elevada tasa de accidentes en un grupo de pacientes con SAHS, múltiples estudios han confirmado estos resultados en los siguientes años, entre otros, los realizados en diferentes unidades de sueño de nuestro país. El riesgo relativo de los pacientes con SAHS con respecto a la población general varía, en función de los trabajos consultados, entre 2:1 y 7:1, y llega a un riesgo relativo de 11:1 si al SAHS y la conducción se le suma la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol²¹⁶⁻²¹⁸. En un estudio en el que se compara a un grupo de conductores habitualmente somnolientos con otro de conductores sin somnolencia se ha analizado el riesgo de accidentes y la presencia de alteraciones respiratorias durante el sueño, y se ha encontrado un riesgo relativo de accidentes de 13:1 y una presencia de alteraciones respiratorias 6:1 para el primer grupo²¹⁹. Hasta el momento, los estudios realizados no han podido determinar en los pacientes con SAHS como factores predictivos de accidente; ni la intensidad del síndrome, ni la somnolencia medida por la escala de Epworth o por el test de latencia múltiple del sueño. En un estudio realizado por Masa Jiménez et al²²⁰, los autores concluyen que el alto riesgo de accidente lo determina más la presencia de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares (ERAM) que el índice de apneas-hipopneas²²⁰. La asociación entre la enfermedad y el accidente es independiente de la intensidad del SAHS, aun cuando la bibliografía presenta contradicciones al respecto. Otro trabajo en este sentido muestra que los roncadores habituales con índices de apnea normales tienen un riesgo relativo mayor que los no roncadores²²¹. En los estudios realizados en simuladores de conducción se ha podido observar que los pacientes con SAHS cometen más errores en el seguimiento de trayectorias y en el control de velocidad, tienen tiempos de reacción retardados y dificultad para

mantener la capacidad de concentración. En definitiva, se ha podido observar un menor rendimiento que en la población control sana^{222, 223}. Este deterioro no lo explica sólo la somnolencia, sino que también puede ser originado por el trastorno hipoxémico nocturno, las alteraciones cognitivas originadas por la privación de sueño, etc.

Los accidentes asociados a la somnolencia con frecuencia son más graves, ya que suelen suceder a más velocidad y hay una mayor proporción de choques frontales; se producen en mayor medida en la madrugada y en las primeras horas de la tarde, lo que se explica por el ritmo circadiano del sueño. Los conductores con SAHS tienen con frecuencia episodios de sueño al volante y más de un 30% reconoce haberse quedado dormido en alguna ocasión; sin embargo, muchos de estos pacientes son incapaces de reconocer los síntomas precoces del sueño⁵.

En EEUU los problemas de somnolencia contribuyen a más de 100.000 accidentes de vehículos con 71.000 heridos y 1.500 muertes anuales²²⁴. De acuerdo con la "National Transportation Safety Board", más del 52% de los accidentes en que se involucran únicamente camiones pesados son causados por la fatiga, de los cuales en un 17,6% el conductor se queda dormido²²⁵.

MARCADORES BIOLÓGICOS

Existen muchas variables biológicas que están relacionadas con el ciclo vigilia-sueño. Actualmente, no existe un biomarcador simple que permita detectar un individuo que presente somnolencia diurna excesiva antes de que se manifiesten efectos adversos evidentes.

TABLA 7: VARIABLES BIOLÓGICAS RELACIONADAS CON EL SUEÑO

Time Line of Regulation	Variable Affecting Sleep	Hormonal and Humoral Substances Involved
Years-Days	Species	
	Gender	Reproduction Hormones
	Age	Somatotropic Axis
	Circannual Rhythms	Melatonin
	Pathology	Cytokines/Hormones
	Socio-Economic Status	Stress Hormones
	Reproductive Status	Reproductive Hormones, Prolactin
Days-Hours	Circadian Rhythm	Clock Genes
	Body Temperature	Prostaglandins, Cytokines
	Stress	Glucocorticoids, CRH, Prolactin
	Diet	Insulin, Mineralocorticoids
	Sleep Loss	Cytokines, Adenosine, GHRH, PGD ₂ , Oleamide, VIP
Hours-Minutes	Hunger	Ghrelin, CCK, NPY, Leptin, Orexin
	Cognitive/Motor Activity	Neurotrophins/Cytokines
	Ambient Temperature	TNF
	Thirst	Angiotensin, renin, aldosterone
Minutes-Seconds	Sensory Withdrawal	
Seconds-mseconds	Afferent input	GABA, NO, Adenosine, ATP
	Excitatory stimuli	Noradrenalin, acetylcholine histamine, Serotonin, glutamate

Aún así, diferentes estudios²²⁶ han demostrado que existe una serie de marcadores biológicos que podrían estar relacionados con la manifestación de la somnolencia diurna.

- Marcadores metabólicos: Glucosa, Insulina, HDLc, HOMA index. Como ya se ha comentado, existen datos que relacionan los factores metabólicos²²⁷ con la somnolencia independientemente de la gravedad del SAHS¹⁸⁵, o incluso en pacientes sanos²²⁸. La somnolencia en pacientes SAHS se asocia con hiperglicemia y hiperinsulinemia²²⁹.
- Marcadores inflamatorios y genéticos: IL-6, TNF- α , ICAM-1. Estudios de privación de sueño han observado una alteración funcional de la respuesta inflamatoria²³⁰ y de los marcadores genéticos²³¹.
- Hormonas de control metabólico: Grelina,²²⁶.

- Neuropéptidos: Hipocretina-1^{232, 233}, Neuropéptido Y, Leptina.
- Marcadores genéticos: En diferentes estudios se ha observado una heredabilidad de la somnolencia, y las horas de sueño²³⁴. En ese mismo estudio se encontró una asociación de variantes SNP localizadas en genes candidatos relacionados con el sueño: CSNK₂A₂, PROK₂, NPSR₁.

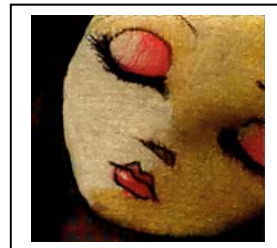
Es necesario determinar nuevos biomarcadores que estén relacionados con las rutas alteradas en las patologías que cursan con ESD.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ESD en pacientes con SAHS recomendado es el tratamiento con CPAP. Este tratamiento como demuestran diversos estudios reduce las manifestaciones secundarias de la patología, entre ellas la somnolencia diurna. Así, en la última actualización de la Cochrane Library de 2002 se establece en sus conclusiones lo siguiente: “La CPAP es más efectiva que el placebo para mejorar la somnolencia y la calidad de vida medidas en pacientes con SAHS²³⁵”.

Como ya comentamos, el tratamiento con CPAP produce una disminución y/o eliminación de la excesiva somnolencia diurna (ESD) medida con escalas clínicas^{121, 122} y con test de latencia múltiple del sueño¹¹⁸.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



OBJETIVO GENERAL DE LA TESIS:

El objetivo del presente proyecto de investigación consiste en analizar los determinantes de la ESD en los pacientes con SAHS y la influencia que tienen sobre éstos la edad y el género. Para completar dicho objetivo se realizaron una serie de estudios para definir, en primer lugar, las características polisomnográficas del paciente SAHS en función del género y la edad. Posteriormente, se evaluaron los determinantes clínicos, polisomnográficos y analíticos de la ESD en relación al género y a la

ESTUDIO 1**HIPÓTESIS**

Las características clínicas, antropométricas y polisomnográficas, de los pacientes con SAHS difieren según el género y la edad de los pacientes.

OBJETIVO

Evaluar las características clínicas, antropométricas y polisomnográficas, de una población de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), clasificados en función del género y edad.

ESTUDIO 2

HIPÓTESIS

Existen variables polisomnográficas y clínicas en los pacientes con SAHS que determinan la presencia de excesiva somnolencia diurna en dichos pacientes.

OBJETIVO

Analizar los determinantes polisomnográficos y clínicos de la ESD en una cohorte multicéntrica de pacientes con SAHS.

ESTUDIO 3**HIPÓTESIS**

Existe una influencia del género en los determinantes polisomnográficos, clínicos y analíticos de la ESD en los pacientes con SAHS.

OBJETIVO

Analizar los determinantes polisomnográficos, clínicos y analíticos de la ESD en pacientes con SAHS según el género.

ESTUDIO 4

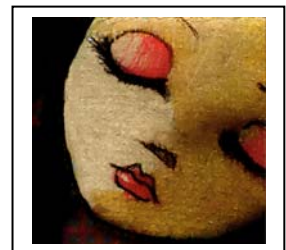
HIPÓTESIS

Existe una influencia de la edad en los determinantes polisomnográficos, clínicos y analíticos de la ESD en los pacientes con SAHS.

OBJETIVO

Analizar los determinantes polisomnográficos, clínicos y analíticos de la ESD en pacientes con SAHS según la edad.

4. ARTICULOS



1) ESTUDIO 1

ORIGINALES



Influencia del sexo en las variables clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas del sueño

Núria Roure^a, Olga Mediano^a, Joaquín Durán-Cantolla^b, Francisco García Río^c, Mónica de la Peña^d, Francisco Capote^e, Joaquín Terán^f, Juan Fernando Masa^g, David Gozal^h y Ferran Barbé^a

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. IRBLLEIDA. Lleida. España.

^bServicio de Neumología. Hospital de Txagorritxu. Vitoria. Álava. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^dServicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Illes Balears. España.

^eServicio de Neumología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^fServicio de Neumología. Hospital General Yagüe. Burgos. España.

^gServicio de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. España.

^hDivision of Pediatric Sleep Medicine. Department of Pediatrics. University of Louisville. Kentucky. EE.UU.

OBJETIVO: Comparar, en una cohorte amplia de pacientes con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño, las características clínicas, antropométricas y polisomnográficas en función del sexo.

PACIENTES Y MÉTODOS: En el estudio, realizado en 6 hospitales universitarios españoles, se incluyó a pacientes consecutivos con un índice de apneas-hipopneas del sueño mayor de 5 h⁻¹, que fueron evaluados entre 2003 y 2005. Se dividieron en función del sexo y, posteriormente, en función de la edad: pacientes jóvenes (≤ 45 años) y adultos (> 45 años).

RESULTADOS: Se ha estudiado a 2.464 varones y 424 mujeres. Las mujeres eran mayores (edad media \pm desviación estándar: 56 ± 12 frente a 51 ± 12 años; $p < 0,0001$), pesaban más (índice de masa corporal: 31 ± 6 frente a 30 ± 5 kg/m²; $p < 0,0001$) y presentaban una mayor circunferencia de cadera (119 ± 15 frente a 111 ± 12 cm; $p < 0,0001$) y una menor circunferencia de cuello (38 ± 3 frente a 42 ± 9 cm; $p < 0,0001$) que los varones. El grado de somnolencia diurna (escala de Epworth) y el índice de apneas-hipopneas eran similares en ambos grupos, aunque el de mujeres presentaba una latencia de sueño más larga (23 ± 28 frente a 27 ± 32 min; $p < 0,004$) y una saturación de oxígeno media (un 92 ± 4 frente a un 91 ± 5 %) y mínima menor (un 78 ± 11 frente a un 75 ± 12 %; $p < 0,0001$) que los varones. Al diferenciar los grupos por edad, en el grupo de jóvenes sólo se mantenían las diferencias ponderales, mientras que entre los adultos reaparecían las diferencias en los valores de saturación nocturna.

CONCLUSIONES: Las mujeres con síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño son más obesas que los varones y consultan a una edad más avanzada. Desde el punto de vista clínico y polisomnográfico, no hay grandes diferencias en

función del sexo. Únicamente la latencia de sueño es superior y la hipoxemia nocturna más acentuada. *en mujeres*

Palabras clave: Sexo. Polisomnografía. Síndrome de apneas del sueño.

Differences in Clinical and Polysomnographic Variables Between Male and Female Patients With Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

OBJECTIVE: The aim of this study was to compare the clinical, anthropometric, and polysomnographic characteristics of a broad group of patients with sleep apnea-hypopnea syndrome according to sex.

PATIENTS AND METHODS: The study, conducted in 6 Spanish university hospitals, included consecutive patients attended from 2003 through 2005 with an apnea-hypopnea index greater than 5. Groups were formed according to sex and then stratified into age subgroups of younger (≤ 45 years) and older patients (> 45 years) for further comparison.

RESULTS: The study included 2464 men and 424 women. Women were older (mean [SD] age, 56 [12] years vs 51 [12] years), weighed more (body mass index, 31 [6] kg/m² vs 30 [5] kg/m²), and had a larger hip circumference (119 [15] cm vs 111 [12] cm) and smaller neck circumference (38 [3] cm vs 42 [9] cm) than men ($P < .001$ in all cases). The degree of daytime sleepiness (Epworth scale) and the apnea-hypopnea index were similar in both groups, although women had a longer sleep latency (23 [28] minutes vs 27 [32] minutes; $P < .004$) and a higher mean oxygen saturation (92% [4%] vs 91% [5%]) and minimum oxygen saturation (78% [11%] vs 75% [12%]; $P < .0001$) than men. On stratification by age, only weight differences between men and women were observed in the younger group whereas the older group also showed differences in oxygen saturation during sleep.

CONCLUSIONS: Women with sleep apnea-hypopnea are more overweight than men and tend to seek medical attention at an older age. The clinical and polysomnographic variables were generally similar for men and women—the only differences were that sleep latency was longer and hypoxemia during sleep was more accentuated in women.

Key words: Sex. Polysomnography. Sleep apnea syndrome.

Estudio financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de España (0300022*), el Instituto Nacional de la Salud HL65270, la Children's Foundation Endowment for Sleep Research, la Commonwealth of Kentucky Challenge for Excellence Trust Fund a DG y CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes).

Correspondencia: Dr. F. Barbé.
Servei de Pneumologia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80. 25198 Lleida. España.
Correo electrónico: fbarbe@arnau.scs.es

Recibido: 17-4-2007; aceptado para su publicación: 20-5-2008.

ROURE N ET AL. INFLUENCIA DEL SEXO EN LAS VARIABLES CLÍNICAS Y POLISOMNOGRÁFICAS DEL SÍNDROME DE APNEAS DEL SUEÑO

Introducción

El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) se caracteriza por somnolencia excesiva y trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos, metabólicos o inflamatorios que son secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño¹. Estos episodios se miden por medio de estudios polisomnográficos, que permiten relacionar los eventos nocturnos con las manifestaciones clínicas durante el día.

El SAHS afecta entre el 2 y el 4% de la población adulta. Estudios epidemiológicos realizados en población general de EE.UU. han demostrado una razón de prevalencia varón:mujer entre 2:1 y 4:1^{2,3}. En nuestro medio la prevalencia del SAHS, definido como un índice de apneas-hipopneas (IAH) superior a 10 h⁻¹, asociado a excesiva somnolencia diurna⁴, es del 3,4% en varones y del 3% en mujeres. Sin embargo, en la práctica clínica la relación varón:mujer puede oscilar entre 6:1 y 10:1^{5,6}. Las causas de esta diferencia tan importante entre la prevalencia poblacional y la demanda asistencial en las unidades de sueño no están claras. Algunos estudios apuntan que podría relacionarse con la percepción de los síntomas, el acceso al sistema sanitario o bien a factores sociales. Shepertycky et al⁷ señalan que las mujeres con SAHS presentan en el momento del diagnóstico un cuadro clínico más abigarrado, asociado a depresión, insomnio y desarreglos hormonales. Este cuadro podría enmascarar los síntomas del SAHS y, en consecuencia, se derivaría a la mujer a otros servicios sanitarios. Quintana-Gallego et al⁸, en un estudio realizado en un único centro de nuestro medio, apuntan que ciertos factores socioculturales pueden condicionar una menor demanda asistencial por parte de la mujer.

El objetivo de nuestro estudio ha sido comparar las características clínicas, antropométricas y polisomnográficas de una población amplia de pacientes con SAHS que engloba todo el territorio nacional. Demostrar que hay diferencias en alguna de estas características en función del sexo puede ayudar a comprender la diferencia en la prevalencia de pacientes atendidos en las unidades de sueño en función del sexo.

Pacientes y métodos*Pacientes*

Se ha incluido en el estudio a 2.888 pacientes atendidos en los hospitales Arnau de Vilanova de Lleida, Txagorritxu de Vitoria, Son Dureta de Palma de Mallorca, Virgen del Rocío de Sevilla, General Yagüe de Burgos y San Pedro de Alcántara de Cáceres durante los años 2003 a 2005. En el estudio polisomnográfico todos ellos presentaban un IAH superior a 5 h⁻¹. Se definió como jóvenes a los pacientes de 45 años o menores, y como adultos los que tenían más de 45. Se excluyó a los que presentaban algún trastorno crónico (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, disfunción tiroidea, artritis reumatoide, insuficiencia renal crónica, trastorno psiquiátrico mayor) o narcolepsia y a los que tenían prescripción médica de hipnóticos o antidepresivos. El estudio fue aprobado por el comité ético de los centros participantes y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado una vez que se les hubo explicado el objetivo del estudio.

Evaluación polisomnográfica

El diagnóstico de SAHS se estableció según el registro polisomnográfico nocturno. En todos los centros los estudios de sueño incluyeron las siguientes variables: flujo aéreo oronasal (cánula de presión y termistor), movimientos torácicos y abdominales, pulsioximetría, electrocardiograma, electromiograma submentoniano y pretibial, electrooculograma, electroencefalograma (C3-A2, C4-A1) y posición corporal. Se definió la apnea como la ausencia de flujo durante más de 10 s; las hipopneas como una disminución significativa del flujo durante un mínimo de 10 s, acompañada de un microdespertar o desaturación de oxígeno superior al 4%, y el IAH como el número de apneas e hipopneas por hora de sueño. Los estadios del sueño se evaluaron según los criterios de Rechtschaffen y Kales⁹. Se definió la latencia de sueño como el período comprendido entre el momento en que se apaga la luz y los primeros 30 s de fase 1 (inicio del sueño), y la eficiencia del sueño como la duración del sueño nocturno, expresado en porcentaje del tiempo total pasado en cama. Los microdespertares se definieron siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo de la American Sleep Disorders Association¹⁰.

Evaluación de la somnolencia diurna excesiva

Para la evaluación de la somnolencia diurna excesiva se utilizó la versión española validada¹¹ de la escala de Epworth¹², que es un cuestionario autoadministrado de 8 ítems, valorados según una escala de 4 puntos, que evalúan la somnolencia diurna entre los pacientes que presentan trastornos de vigilia-sueño.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows (versión 10.1). Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar o números y porcentajes. La comparación de variables cuantitativas se efectuó con la prueba de la t de Student para muestras independientes, y se aplicó el test de la χ^2 para la comparación de las variables cualitativas. La significación estadística se definió como $p < 0,05$.

Resultados*Características clínicas y antropométricas*

De los 2.888 pacientes incluidos, 2.464 eran varones y 424 mujeres, con una relación de varón:mujer de 6:1. En los pacientes menores de 45 años la relación va-

TABLA I
Características demográficas y antropométricas

	Varones (n = 2.464)	Mujeres (n = 424)	p
Edad (años)	51 \pm 12	56 \pm 13	< 0,0001
IMC	30 \pm 5	31 \pm 6	< 0,0001
Circunferencia del cuello (cm)	42 \pm 9	38 \pm 3	< 0,0001
Circunferencia de la cadera (cm)	111 \pm 12	119 \pm 15	< 0,0001
PA sistólica (mmHg)	132 \pm 33	133 \pm 20	NS
PA diastólica (mmHg)	80 \pm 11	79 \pm 12	NS
Escala de Epworth	11 \pm 4	11 \pm 5	NS

Valores expresados como media \pm desviación estándar.
IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; PA: presión arterial.

ROURE N ET AL. INFLUENCIA DEL SEXO EN LAS VARIABLES CLÍNICAS Y POLISOMNOGRÁFICAS DEL SÍNDROME DE APNEAS DEL SUEÑO

rón:mujer era de 10:1, y en el grupo de mayor edad, de 5:1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia del cuello y la de cadera. La somnolencia diurna y los valores de presión sanguínea fueron similares en varones y mujeres (tabla I).

Variables polisomnográficas

No se encontraron diferencias significativas entre varones y mujeres en la mayoría de las variables polisomnográficas. El número de episodios respiratorios (IAH), el tiempo total de sueño y la eficiencia de éste, el porcentaje de tiempo en las fases de sueño REM y no REM fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, en las mujeres la latencia de sueño era más larga y el índice de saturación de oxígeno menor que en los varones, diferencias que fueron estadísticamente significativas (tabla II).

Al dividir ambas poblaciones (varones y mujeres) en función de la edad (jóvenes y adultos), se mantenían las diferencias en el IMC (tablas III y IV), pero es de destacar que en el grupo de jóvenes no hubo diferencias entre varones y mujeres en ninguna variable polisomnográfica. Sin embargo, en el grupo de adultos reaparecieron las diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres en la latencia de sueño y en los valores de saturación (tablas III y IV).

Discusión

Los resultados del estudio ponen de manifiesto que las mujeres con SAHS son mayores y más obesas que los varones, aunque éstos tienen aumentados algunos de los índices de obesidad central que intervienen en el SAHS (circunferencia del cuello). El diagnóstico de SAHS es mucho más frecuente en los varones, con una relación varón:mujer de 6:1. La gravedad del SAHS, evaluada mediante el IAH, y el porcentaje de las diferentes fases de sueño son iguales en ambos sexos. Tan sólo la latencia de sueño es ligeramente superior y la desaturación de oxígeno más intensa en la mujer.

En nuestra serie se confirman los resultados de otros estudios⁵⁻⁷, en el sentido de que la relación varón:mujer en las series clínicas es muy superior a la que podría esperarse por los datos de los estudios poblacionales. Esta discrepancia se ha explicado por diferencias relacionadas con el sexo en la percepción de los síntomas, así como por factores socioculturales⁷.

Otros autores también han observado que las mujeres son mayores que los varones cuando acuden a consulta^{8,13}. Quintana-Gallego et al⁸ señalan que el hecho de que las mujeres de su estudio fueran mayores en el momento del diagnóstico está asociado a una mayor prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño después de la menopausia. En esta misma línea, Vagiakis et al¹³ concluyen en su estudio que la edad avanzada y los cambios hormonales asociados son factores que predisponen a la aparición de la enfermedad en las mujeres. Estas afirmaciones concuerdan con los resultados de nuestro estudio, donde las mujeres con SAHS son mayores que los varones y la mayoría de ellas están en

TABLA II
Variables polisomnográficas

	Varones (n = 2.464)	Mujeres (n = 424)	p
TTS (min)	332 ± 66	324 ± 68	NS
Latencia de sueño (min)	23 ± 28	27 ± 32	0,004
Eficiencia del sueño (%)	76 ± 27	75 ± 16	NS
Índice de microdespertares (h ⁻¹)	35 ± 28	34 ± 25	NS
Fases 1 + 2 (%)	84 ± 12	85 ± 12	NS
Fases 3 + 4 (%)	9 ± 11	9 ± 11	NS
REM (%)	5 ± 3	4 ± 3	NS
IAH (h ⁻¹)	35 ± 25	32 ± 26	NS
SaO ₂ mínima (%)	78 ± 11	75 ± 12	< 0,0001
SaO ₂ media (%)	92 ± 4	91 ± 5	< 0,05

Valores medios ± desviación estándar.

IAH: índice de apneas-hipopneas por hora de sueño; NS: no significativo; REM: movimientos oculares rápidos; SaO₂: saturación de oxígeno; TTS: tiempo total de sueño.

TABLA III
Variables polisomnográficas en pacientes jóvenes
(≤ 45 años)

	Varones (n = 658)	Mujeres (n = 65)	p
Edad (años)	36 ± 5	36 ± 6	NS
IMC	30 ± 6	34 ± 10	0,007
Escala de Epworth	12 ± 4	12 ± 5	NS
TTS (min)	343 ± 63	341 ± 55	NS
Latencia de sueño (min)	20 ± 24	22 ± 23	NS
Eficiencia del sueño (%)	81 ± 34	80 ± 13	NS
Índice de microdespertares	33 ± 30	30 ± 27	NS
IAH (h ⁻¹)	32 ± 26	28 ± 30	NS
Fases 1 + 2 (%)	80 ± 14	86 ± 13	NS
Fases 3 + 4 (%)	13 ± 13	10 ± 12	NS
REM (%)	5 ± 3	3 ± 3	NS
SaO ₂ mínima (%)	80 ± 11	81 ± 11	NS
SaO ₂ media (%)	93 ± 4	93 ± 6	NS

Valores expresados como media ± desviación estándar.

IAH: índice de apneas-hipopneas por hora de sueño; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; REM: movimientos oculares rápidos; SaO₂: saturación de oxígeno; TTS: tiempo total de sueño.

TABLA IV
Variables polisomnográficas en adultos (> 45 años)

	Varones (n = 1.806)	Mujeres (n = 359)	p
Edad (años)	57 ± 8	60 ± 9	< 0,0001
IMC	31 ± 5	33 ± 7	< 0,0001
Escala de Epworth	11 ± 5	11 ± 5	NS
TTS (min)	327 ± 67	321 ± 70	NS
Latencia de sueño (min)	24 ± 29	29 ± 34	0,009
Eficiencia del sueño (%)	74 ± 23	74 ± 16	NS
Índice de microdespertares	35 ± 27	34 ± 24	NS
IAH (h ⁻¹)	35 ± 25	33 ± 25	NS
Fases 1 + 2 (%)	85 ± 12	85 ± 12	NS
Fases 3 + 4 (%)	8 ± 11	9 ± 11	NS
REM (%)	5 ± 3	5 ± 3	NS
SaO ₂ mínima (%)	78 ± 11	74 ± 12	< 0,0001
SaO ₂ media (%)	92 ± 4	91 ± 5	0,033

Valores expresados como media ± desviación estándar.

IAH: índice de apneas-hipopneas por hora de sueño; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; REM: movimientos oculares rápidos; SaO₂: saturación de oxígeno; TTS: tiempo total de sueño.

ROURE N ET AL. INFLUENCIA DEL SEXO EN LAS VARIABLES CLÍNICAS Y POLISOMNOGRÁFICAS DEL SÍNDROME DE APNEAS DEL SUEÑO

edad posmenopáusicas. A favor de esta hipótesis está también el hecho de que en el grupo de pacientes más jóvenes la relación varón:mujer es de 10:1, mientras que en los mayores de 45 años (entre los que se agrupan las mujeres posmenopáusicas) es de 5:1.

En lo que respecta a los síntomas, la única variable analizada en nuestro estudio es la somnolencia diurna. En ambos sexos el grado de somnolencia es leve. La ausencia de diferencias significativas en la escala de Epworth puede explicarse por el hecho de que tanto la gravedad de la enfermedad como la estructura del sueño y el tiempo total de sueño son similares en los 2 grupos de pacientes.

La obesidad es un factor que predispone a la aparición del SAHS. Aun así, algunos autores como Quintana-Gallego et al⁸ afirman que, más que el IMC, es la distribución de la grasa corporal lo que hace que aumente el riesgo de presentar SAHS. Por ello, a pesar de tener la mujer un IMC mayor, la gravedad del SAHS (evaluado mediante el IAH) no es diferente entre los grupos. En el estudio de cohorte de Wisconsin ya se observaba un mayor IMC en la mujer en cada valor del índice de alteración respiratoria². La cohorte aquí estudiada presenta un IMC elevado, y éste es superior en la mujer. Nuestros datos coinciden con los de otros estudios en los que la mujer es más obesa que el varón^{8,14,15}.

Aunque en la gran mayoría de estudios se observan diferencias significativas entre ambos sexos en el IAH, con una mayor gravedad del SAHS en los varones, en el nuestro no se han encontrado diferencias significativas en este índice. Esta discrepancia puede deberse a que en nuestro estudio la población observada tiene mayor edad que algunas de las referenciadas^{7,14,16} y a que los criterios de definición del SAHS también son diferentes¹⁶. Es importante remarcar que las mujeres muestran mayor desaturación que los varones. Aunque esta observación podría estar relacionada con una diferencia en las características de los eventos respiratorios (mayor porcentaje de apneas o duración más larga), es probable que la desaturación esté relacionada con el mayor grado de obesidad y el efecto protector de las hormonas en la mujer. Entre la población joven no hay diferencias en cuanto a la desaturación, probablemente porque el efecto estimulante de la ventilación que ejercen las hormonas puede tener un papel protector en estas edades.

Se observa, por lo tanto, que varón y mujer presentan un cuadro clínico y un estudio polisomnográfico similares. Sin embargo, la relación varón:mujer en nuestra serie clínica es de 6:1, cuando en la población general la prevalencia del SAHS es prácticamente igual. La diferencia entre varones y mujeres en cuanto a la solicitud de asistencia médica, en un sistema sanitario público y gratuito como el español, probablemente guarde relación con factores sociales o culturales. Es posible que el papel social de la mujer y su concienciación respecto a

la necesidad de autocuidado sean menores, y por ello también sea inferior la demanda asistencial por su parte. En cierta forma, sería una muestra más de la discriminación social que padece la mujer.

En conclusión, las mujeres con SAHS consultan por éste a una edad más avanzada que los varones. Sólo el IMC es mayor en la mujer que en el varón, sin que se hayan observado otras diferencias clínicas relevantes. No hay diferencias entre sexos en las variables polisomnográficas, excepto una mayor latencia de sueño y una menor saturación mínima y media en las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Español de Sueño (GES). Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). Arch Bronconeumol. 2005;41 Supl 4:12-29.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993;328:1230-5.
3. 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;163:608-13.
4. 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;163:685-9.
5. 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;149:722-6.
6. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. N Engl J Med. 1979;300:513-7.
7. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2005;28:309-14.
8. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botbol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. Respir Med. 2004;98:984-9.
9. Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for the sleep stages of human subjects. Washington, DC: US Government Printing Office; 1968.
10. ASDA Standards of Practice. EEG arousals: scoring rules and examples. Sleep. 1992;15:173-84.
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 apneas del sueño. Arch Bronconeumol. 1999;35:422-7.
12. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. Chest. 1993;103:30-6.
13. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, Perraki H, Minarizoglou A, Alexandropoulou K, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2006;7:424-30.
14. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing - role of upper airway dimensions. Chest. 2001;120:1442-7.
15. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1465-72.
16. Resta O, Carpanano GE, Lacedonia D, DiGioia G, Gilberti T, Stefano A, et al. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). Respir Med. 2005;99:91-6.

2) ESTUDIO 2



Original Article

Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients ^{☆,☆☆}

Nuria Roure ^a, Silvia Gomez ^a, Olga Mediano ^a, Joaquin Duran ^b, Monica de la Peña ^c, Francisco Capote ^d, Joaquin Teran ^e, Juan Fernando Masa ^f, Maria Luz Alonso ^e, Jaime Corral ^f, Angeles Sánchez-Armengod ^d, Cristina Martinez ^b, Antonia Barceló ^c, David Gozal ^g, Jose Maria Marín ^h, Ferran Barbé ^{a,*}

^a Servei de Pneumologia, Hospital Univ Arnau de Vilanova, IRBLLEIDA, Lleida, Catalunya, Spain

^b Hospital de Txagorritxu, Vitoria, Spain

^c Hospital Univ. Son Dureta, Palma de Mallorca, Spain

^d Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

^e Hospital General Yague, Burgos, Spain

^f Hospital San Pedro de Alcantara, Caceres, Spain

^g Division of Pediatric Sleep Medicine, Department of Pediatrics, University of Louisville, KY, USA

^h Hospital Mignel Servet, Zaragoza, Spain

Received 6 August 2007; received in revised form 31 January 2008; accepted 19 February 2008

Available online 15 May 2008

Abstract

Background: Excessive daytime sleepiness (EDS) is the major complaint in subjects with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). However, EDS is not universally present in all patients with OSAS. The mechanisms explaining why some patients with OSAS complain of EDS whereas others do not are unknown.

Objective: To investigate polysomnographic determinants of excessive daytime sleepiness (EDS) in a large multicenter cohort of patients with obstructive sleep apnea (OSAS).

Methods: All consecutive patients with an apnea–hypopnea index greater than 5 h⁻¹ who were evaluated between 2003 and 2005. EDS was assessed using the Epworth Sleepiness Scale (ESS), and patients were considered to have EDS if the ESS was >10.

Results: A total of 1649 patients with EDS ((mean [±SD] Epworth 15 ± 3) and 1233 without EDS (Epworth 7 ± 3) were studied. Patients with EDS were slightly younger than patients without EDS (51 ± 12 vs 54 ± 13 years, *p* < 0.0001), had longer total sleep time (*p* < 0.007), shorter sleep latency (*p* < 0.001), greater sleep efficiency (*p* < 0.0001) and less NREM sleep in stages 1 and 2 (*p* < 0.007) than those without EDS. Furthermore, patients with EDS had slightly higher AHI (*p* < 0.005) and arousal index (*p* < 0.001) and lower nadir oxygen saturation (*p* < 0.01).

Conclusions: Patients with OSAS and EDS are characterized by longer sleep duration and increased slow wave sleep compared to those without EDS. Although patients with EDS showed a mild worsening of respiratory disturbance and sleep fragmentation, these results suggest that sleep apnea and sleep disruption are not the primary determinants of EDS in all of these patients.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

[☆] From the Pneumology Departments of Hospital Univ. Arnau de Vilanova, IRBLleida, Rovira Roure, 80, 25198, Lleida, Catalunya, Spain.

^{☆☆} This study was supported by grants from the Fondo de Investigaciones Sanitarias from Spain (04/1593, 07/0598 and the National Institutes of Health HL65270, The Children's Foundation Endowment for Sleep Research, the Commonwealth of Kentucky Challenge for Excellence Trust Fund to D.G.

* Corresponding author. Tel.: +34 973 248100; fax: +34 973 705273.

E-mail address: fbarbe@arnau.scs.es (F. Barbé).

Keywords: Clinical presentation; Pathogenesis; Somnolence; Sleep fragmentation; Epworth sleepiness scale; Oxygen saturation

1. Introduction

Excessive daytime sleepiness (EDS) is the major and most frequent presenting complaint in subjects with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). However, EDS is not universally present in all patients with OSAS and some patients complain of lack of energy, tiredness or fatigue. The mechanisms explaining why some patients with OSAS complain of EDS whereas others do not are unclear. Some investigators have ascribed the presence of EDS to underlying abnormalities in sleep structure [1,2]; however, such findings have not been confirmed by others [3]. Similarly, the occurrence of a potential association between EDS and nocturnal oxygenation has also yielded controversial findings [4,5]. In a previous pilot study on the relationship between polysomnographic measures and daytime sleepiness in a well characterized group of patients [6], in whom EDS was defined according to both the Epworth Sleep Scale and the Multiple Sleep Latency Test, we found that patients with OSAS and EDS were characterized by shorter sleep latency, increased sleep efficiency and worse nocturnal oxygenation than those without EDS. Thus, the severity of nocturnal hypoxemia could be the major determinant of EDS in patients with OSAS. However, this study included only a small number of patients ($n = 40$) from the same centre. To further confirm such preliminary findings, we have expanded the study to a large cohort of patients ($n = 2882$) recruited from five major teaching hospitals in Spain.

2. Methods

2.1. Subjects

Two thousand eight hundred eighty-two consecutive patients who attended the Sleep Units of the participating hospitals during 2003–2005 due to the clinical suspicion of obstructive sleep apnea were included. All of these patients had an apnea–hypopnea index (AHI) $> 5 \text{ h}^{-1}$ during an overnight polysomnography. EDS was considered present whenever the Epworth Sleepiness Scale (EES) was > 10 . Conversely, absence of EDS was established if the EES was ≤ 10 . Excluded from the study were patients who suffered from any chronic disease, chronic obstructive pulmonary disease, liver cirrhosis, thyroid dysfunction, rheumatoid arthritis, chronic renal failure, major psychiatric disorder, narcolepsy or were taking hypnotics or antidepressant medications.

The study was approved by the Institutional Ethics Committees of the participating centres, and all participants signed an informed consent after being fully informed of the study goals and procedures.

2.2. Polysomnographic evaluation

The diagnosis of OSAS was established by a standard overnight polysomnography. In all centres the sleep studies included the following: oronasal flow by nasal cannula, thoracoabdominal movements, electrocardiography, submental and pretibial electromyography, electrooculography, electroencephalography (C3–A2, C4–A1) and pulse oximetry. Apnea was defined by the absence of airflow for $> 10 \text{ s}$. Hypopneas were defined as any airflow reduction greater than 50% that lasted longer than 10 s and resulted in either arousal or oxyhemoglobin desaturation. We defined a oxyhemoglobin desaturation event as a decrease in $\text{SaO}_2 > 4\%$. The apnea–hypopnea index (AHI) was defined as the sum of the number of apnea and hypopnea per hour of sleep. Sleep stages were scored according to the Rechtschaffen and Kales's criteria [7]. Sleep latency was defined as the period of time between lights off and the first 30 s of stage 1 (sleep onset). Sleep efficiency was defined as the night sleep duration expressed as percentage of total sleep time in bed. Arousals were defined as recommended by the American Sleep Disorders Association Task Force criteria [8].

2.3. Assessment of excessive daytime sleepiness (EDS)

Subjective sleepiness was assessed using the validated Spanish version [9] of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [10], a simple self-administered questionnaire, with eight-item and four point scales that evaluate daytime somnolence among patients suffering from sleep-awake disorders.

2.4. Statistical analysis

Results are shown as means \pm SD. Comparisons between both groups of patients were performed with independent *t*-tests and Chi-squared tests for proportions. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. Results

Table 1 shows the main demographic characteristics of the subjects according to the presence or absence of EDS. Gender distribution, body mass index (BMI), neck

Table 1
Demographic characteristics of OSAS patients with and without excessive daytime sleepiness (EDS)

	EDS	No EDS	<i>p</i> Value
	<i>n</i> = 1649	<i>n</i> = 1233	
Age (years)	51 ± 12	54 ± 13	<0.0001
Gender (male %)	85%	85%	ns
Current smokers (%)	28%	24%	0.03
Alcohol (g/day)	18 ± 25	15 ± 26	ns
BMI (kg.m ⁻²)	31 ± 6	31 ± 6	ns
Neck circum. (cm)	42 ± 3	41 ± 3	ns
SBP (mm Hg)	132 ± 18	133 ± 17	ns
DBP (mm Hg)	80 ± 11	80 ± 12	ns
Awake SaO ₂	96 ± 1	96 ± 1	ns
Epworth Scale	15 ± 3	7 ± 3	<0.0001

BMI: body mass index.

SBP: systolic blood pressure.

DBP: diastolic blood pressure.

Table 2
Polysomnographic findings in OSAS patients with and without excessive daytime sleepiness (EDS)

	EDS	No EDS	<i>p</i> Value
	<i>n</i> = 1649	<i>n</i> = 1233	
TST (min)	338 ± 67	325 ± 65	0.007
Sleep latency (min)	21 ± 27	28 ± 31	<0.0001
Sleep efficiency (%)	79 ± 22	72 ± 31	<0.0001
Arousal index	37 ± 31	33 ± 23	<0.0001
AHI (h ⁻¹)	36 ± 27	33 ± 25	0.005
Phase 1 + 2 (%)	83 ± 14	86 ± 11	0.007
Phase 3 + 4 (%)	11 ± 13	8 ± 10	0.018
REM (%)	5 ± 4	5 ± 4	0.9
Min Sat (%)	78 ± 12	79 ± 11	0.013
Mean Sat (%)	92 ± 5	92 ± 4	0.1

TST: total sleep time; REM: rapid eye movement sleep; Min Sat: minimal nocturnal arterial oxygen saturation; Mean Sat: mean nocturnal arterial oxygen saturation; AHI: Apnea–hypopnea index.

circumference, awake SaO₂ and blood pressure were similar in both groups. In contrast, patients with EDS were slightly younger and the proportion of smokers was also higher in this group.

Table 2 presents the polysomnographic findings. Patients with EDS exhibited overall longer total sleep time and shorter sleep latency. In addition, greater sleep efficiency, along with reductions in NREM sleep stages 1 and 2 and longer slow wave sleep were also found. So far as respiratory disturbances, patients with EDS had a statistically significantly lower nadir of oxyhemoglobin saturations, and greater apnea–hypopnea and arousal indices; although the clinical relevance of these differences is marginal.

4. Discussion

This study confirms that OSAS patients with EDS sleep longer and more efficiently than patients without EDS. Furthermore, the presence of EDS in the context

of OSAS reveals only a mild concurrent increase in respiratory disturbance as evidenced by higher AHI and a lower nocturnal oxyhemoglobin desaturation nadir.

Notwithstanding such considerations, our data clearly demonstrate that patients with OSAS and EDS sleep longer and more efficiently than patients without EDS. These observations do not support the theory that daytime sleepiness is due to a worse quality of nocturnal sleep. Further, these observations suggest that patients with EDS are sleepy throughout the circadian cycle. However, we should point out that our conclusions are cautiously drawn, considering that we cannot exclude that other approaches to the analysis of sleep structure may identify sleep-related correlates of EDS. For example, tools used to evaluate sleep microstructure (microarousal index or the cyclic alternating pattern) [11,12], the sleep pressure score, a new index of sleep disruption based on the dynamic changes in spontaneous and respiratory-related arousals [13], or the analysis of the respiratory cycle-related EEG changes [14] could potentially add useful and important information to the prediction of EDS among patients with OSAS.

While the exact mechanisms underlying sleepiness remain to be delineated, the presence of EDS in patients with OSAS has been ascribed to nocturnal hypoxemia [5], sleep fragmentation [4,15] or both [3,16,17]. The molecular mechanisms linking nocturnal oxygen desaturation and EDS are unknown. One of the current leading hypotheses suggests that intermittent hypoxemia during sleep leads to neural cell injury and apoptosis through the convergence of inflammatory and oxidative stress pathways, and that such deleterious events specifically target wake-promoting regions within the central nervous system, thereby leading to the emergence of sleepiness [18–20]. While the linkage between such mechanisms and human disease remains to be firmly established, evidence for increased circulating levels of tumor necrosis factor α in OSAS patients with EDS has been reported recently [21].

Given that patients with EDS sleep longer and more efficiently than patients without EDS, these findings suggest that sleep components do not predominantly account for the presence of EDS. Thus, our findings, like others [22], suggest that nocturnal hypoxemia may constitute a contributing factor in the pathogenesis of daytime sleepiness in patients with sleep apnea syndrome. Nevertheless, patients with EDS exhibited a small, albeit significantly higher, arousal index, thereby retaining the possibility that some degree of increased sleep fragmentation may also play a role in the occurrence of EDS.

Moreover, Vgontzas and Basta [23,24] suggest that obesity-related objective daytime sleepiness and fatigue are associated primarily with metabolic and psychological factors and less with sleep apnea and sleep disruption

per se. They suggest that inflammatory cytokines are the mediators of EDS [25–30] and sleep apnea, and sleepiness may be primarily a manifestation of the metabolic syndrome [31–33]. Also type 2 diabetes is independently associated with EDS after controlling for sleep breathing disorders and obesity [25]. Our data partially support the hypothesis of Vgontzas et al. The difference in the AHI, sleep disruption and levels of oxygen saturation between groups, although statistically significant, are not clinically relevant, suggesting that sleep apnea and their biological consequences are not major determinants of EDS. In fact, many patients with OSA do not report consistent EDS [34] and do report tiredness, lack of energy, or fatigue [35]. In contrast with the hypothesis of Vgontzas et al., the BMI was the same in both groups, suggesting that metabolic aspects could not play a determinant role in the pathogenesis of EDS in our population.

Of interest, the percentage of active smokers was higher in the group of patients with EDS. Other studies have also suggested this relationship [22,36]. The higher proportion of smokers among EDS patients may represent an attempt to counterbalance daytime sleepiness. Our demographic data also suggest that patients with EDS will seek medical assistance earlier than subjects without EDS, since those patients with EDS were younger. As seen in other studies [22], EDS is present in younger individuals – there is an inverse relationship between EDS and age. However, we can not exclude that the age disparities between groups may impose a confounding element as far as its potential effects on sleep architecture. Nevertheless, we believe that such a possibility is highly unlikely since age differences among the two study groups were minor (three years), and also because of the magnitude of the changes in overall sleep architectures after adolescence [37].

In conclusion, patients with OSAS and EDS are characterized by longer sleep duration and increased slow wave sleep compared to those without EDS. Although patients with EDS showed slightly worse respiratory disturbances, sleep fragmentation, and nocturnal oxygenation, these results suggest that sleep apnea and sleep disruption are not the primary determinants of EDS in all of these patients.

References

- [1] Gonçalves MA, Paiva T, Ramos E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125(6):2091–6.
- [2] Ciftci TU, Kokturk O, Ozkan S. Apnea–hypopnea indexes calculated using different hypopnea definitions and their relation to major symptoms. *Sleep Breath* 2004;8(3):141–6.
- [3] Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, et al. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94:32–7.
- [4] Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991;100:1542–8.
- [5] Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, et al. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100(2):367–70.
- [6] Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, et al. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2007;1:110–3.
- [7] Rechtschaffen A, Kales A. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for the sleep stages of human subjects, vol. 204. Washington (DC): U.S. Government Printing Office; 1968.
- [8] ASDA Standards of Practice. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992;15(2):173–84.
- [9] Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, et al. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol* 1999;35(9):422–7.
- [10] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- [11] Miliuskas S, Sakalauskas R. Peculiarities of nocturnal oxygen saturation in obstructive sleep apnea. *Medicina (Kaunas)* 2005;41(3):217–20.
- [12] Terzano MG, Parrino L, Boselli M, et al. Polysomnographic analysis of arousal responses in obstructive sleep apnea syndrome by means of the cyclic alternating pattern. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(2):145–55.
- [13] O'Brien LM, Tauman R, Gozal D. Sleep pressure correlates of cognitive and behavioral morbidity in snoring children. *Sleep* 2004;27(2):279–82.
- [14] Chervin RD, Burns JW, Ruzicka DL. Electroencephalographic changes during respiratory cycles predict sleepiness in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):652–8.
- [15] Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index – The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):502–7.
- [16] Punjabi NM, O'Hearn DJ, Neubauer DN, et al. Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing – A novel approach using survival analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1703–9.
- [17] Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103:30–6.
- [18] Zhan G, Fenik P, Pratico D, et al. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1414–20.
- [19] Zhan G, Serrano F, Fenik P, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:921–9.
- [20] Gozal D, Kheirandish L. Sleepiness and neurodegeneration in sleep-disordered breathing: convergence of signaling cascades. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(12):1325–7.
- [21] 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(7):824–30.
- [22] 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(8):4510–5. Epub 2005 June 7.
- [23] Basta M, Vgontzas AN. Metabolic abnormalities in obesity and sleep apnea are in a continuum. *Sleep Med* 2007;8(1):5–7. Epub 2006 December 6.
- [24] Vgontzas AN, Basta M. Board Review Corner: the case of the sleepy middle-aged woman. *J Clin Sleep Med* 2007;3(1):85. author reply 86.

- [25] Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003;254(1):32–44.
- [26] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1151–8.
- [27] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(8):2603–7.
- [28] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313–6.
- [29] Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2119–26.
- [30] Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292(1):E253–61. Epub 2006 August 29.
- [31] Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 2003;253(5):536–43.
- [32] Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158(12):1333–7.
- [33] 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(5):669–75.
- [34] 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(17):1230–5.
- [35] Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(2):372–9.
- [36] Phillips BA, Danner FJ. Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arch Intern Med* 1995;155(7):734–7.
- [37] Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004;27(7):1255–73.

3) ESTUDIO 3

**DETERMINANTES DE LA SOMNOLENCIA
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LA APNEA DEL SUEÑO
EN RELACIÓN AL GÉNERO**

Nuria Roure BsC, Manuel Sánchez de la Torre PhD, Ferran Barbé MD. ^{1, 2, 3}

¹ Departamento de Neumología del Hospital Univ. Arnau de Vilanova, IRBLleida, Lleida, Catalunya.

² Autor de correspondencia: Dr Ferran Barbé. Servei de Pneumologia. Hospital Univ Arnau de Vilanova. C/ Rovira Roure 80, 25198 Lleida. Catalunya. Spain. Tel.: 34-973-248100; Fax: 34-973-705273; e-mail: fbarbe@arnau.scs.es

³Título Abreviado: determinantes de la ESD en SAHS según el género

Palabras clave: SAHS, ESD, género.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de la Apnea del Sueño (SAHS) es un trastorno que se caracteriza por excesiva somnolencia diurna (ESD) y episodios repetidos de paradas respiratorias seguidas por despertares durante el sueño. Sin embargo, la ESD no aparece en todos los pacientes con SAHS. Las causas son aún desconocidas. Los determinantes de la ESD se desconocen y pueden ser diferentes según el género de los pacientes con SAHS. **Objetivo:** Analizar los determinantes de la ESD en pacientes con SAHS en relación al género. **Metodología:** Se incluyeron 132 pacientes con SAHS (IAH \geq 15), evaluados mediante polisomnografía (PSG). Los pacientes SAHS fueron agrupados según su género y fueron aparejados por edad y por índice de masa corporal (IMC). Ambos grupos se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de ESD. La somnolencia fue evaluada mediante la escala de somnolencia de Epworth. Se evaluaron variables polisomnográficas, clínicas, antropométricas, analíticas, hormonas metabólicas y neuropéptidos. **Resultados:** Se han incluido en el estudio un total 132 sujetos con SAHS severo, 88 hombres y 44 mujeres. De estos, padecían ESD 34 hombres y 22 mujeres. Los resultados muestran que en el grupo de hombres, el tiempo total de sueño (TTS), el índice de *arousal* y los niveles plasmáticos de hipocretina-1 se asociaron con ESD (R^2 de Nagelkerke= 0.671). Esta asociación fue independientemente de la dosis de alcohol. En el grupo de mujeres los niveles plasmáticos de grelina y e índice de *arousal* se asociaron con ESD (R^2 de Nagelkerke =0.657). **Conclusión:** Los determinantes de la ESD difieren entre el grupo de hombres y mujeres con SAHS. En hombres, la ESD se asocia a TTS, índice de *arousal* y niveles plasmáticos de hipocretina-1. En mujeres la ESD se asocia a índice de *arousal* y niveles plasmáticos de grelina. Dichos resultados sugieren que los efectos del SAHS difieren según el género del paciente, manifestándose en la expresión diferencial de marcadores biológicos que pueden relacionarse con el desarrollo de excesiva somnolencia diurna.

Roure N, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé, F. Determinantes de la somnolencia en pacientes con síndrome de la apnea del sueño en relación al género. 2012.

4) ESTUDIO 4

DETERMINANTES DE LA SOMNOLENCIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO EN RELACIÓN A LA EDAD

Nuria Roure BsC, Manuel Sánchez de la Torre PhD, Ferran Barbé MD. ^{1,2,3}

¹ Departamento de Neumología del Hospital Univ. Arnau de Vilanova, IRBLleida, Lleida, Catalunya.

² Autor de correspondencia: Dr Ferran Barbé. Servei de Pneumología. Hospital Univ Arnau de Vilanova. C/ Rovira Roure 80, 25198 Lleida. Catalunya. Spain. Tel.: 34-973-248100; Fax: 34-973-705273; e-mail: fbarbe@arnau.scs.es

³ Título abreviado: determinantes de la ESD en SAHS según la edad

Palabras clave: SAHS, ESD, edad.

RESUMEN

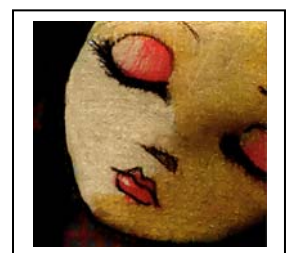
Introducción: El Síndrome de la Apnea del Sueño (SAHS) es un trastorno común que afecta entre el 2 y el 4 % de la población adulta. Los pacientes con este diagnóstico tienen episodios repetidos de paradas respiratorias seguidas por despertares durante el sueño. La excesiva somnolencia diurna (ESD) es el síntoma principal en los sujetos con este síndrome. Sin embargo, este síntoma no aparece en todos los pacientes con dicha patología. Los mecanismos por lo que esto ocurre todavía son desconocidos. Los determinantes de la ESD se desconocen y pueden ser diferentes según la edad de los pacientes con SAHS.

Objetivo: Analizar los determinantes de la excesiva somnolencia diurna (ESD) en pacientes con SAHS en relación a la edad. **Metodología:** Se incluyeron de forma consecutiva 229 hombres con SAHS (IAH \geq 15), evaluados mediante polisomnografía (PSG). Se agruparon según la edad \leq 51 años (mediana de la muestra) y $>$ 51 años. Ambos grupos se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de ESD. La somnolencia fue evaluada mediante la escala de somnolencia de Epworth. Se evaluaron variables polisomnográficas, clínicas, antropométricas, analíticas, hormonas metabólicas y neuropéptidos.

Resultados: 125 pacientes pertenecen al grupo \leq 51 años y 104 al grupo $>$ 51 años. De estos, padecían somnolencia 63 pacientes del grupo \leq 51 años y 51 del grupo $>$ 51 años. En el grupo de pacientes \leq 51 años, los niveles plasmáticos de hipocretina-1 y de grelina, la dosis de alcohol y el índice de *arousal* se asociaron a ESD (R^2 de Nagelkerke = 0.706). Esta asociación se observó independientemente del TTS. En el grupo de $>$ 51 años, el índice de *arousal*, el TTS y los niveles plasmáticos de hipocretina-1 se asociaron a ESD (R^2 de Nagelkerke = 0.6). Esta asociación se observó independientemente de la dosis de alcohol. **Conclusión:** El índice de *arousal* y los niveles plasmáticos de hipocretina-1 se asocian con ESD independientemente de la edad del paciente SAHS. Los niveles plasmáticos de grelina resultó ser un determinante de la ESD en el grupo de hombres \leq 51 años.

Roure N, Sánchez-de-la-Torre M, Barbé, F. Determinantes de la somnolencia en pacientes con síndrome de apnea del sueño en relación a la edad. 2012.

5. DISCUSIÓN



La presente tesis doctoral tiene como objetivo principal analizar los factores que determinan la ESD en los pacientes con SAHS y la influencia que tienen sobre ellos la edad y el género, para ello realizamos diversos estudios con el objetivo de conocer, en primer lugar, las características polisomnográficas del SAHS según el género y la edad, para posteriormente, analizar los determinantes clínicos, polisomnográficos y analíticos de la ESD en pacientes SAHS según la edad y el género. Para abordar los objetivos propuestos se llevaron a cabo varios estudios. En el primer estudio, de carácter exploratorio, se evaluaron las características clínicas, antropométricas y polisomnográficas, de una gran cohorte de pacientes (2888 pacientes) con síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS), clasificados en función del género y la edad. Una vez observadas las diferencias en las características de los pacientes con SAHS en función del género y la edad, el siguiente estudio consistió en una primera aproximación al análisis de los determinantes polisomnográficos de la ESD clasificando los pacientes según la presencia o ausencia de ESD. Para profundizar más en el conocimiento de los determinantes de la ESD en este grupo de pacientes, en los siguientes estudios se analizaron los determinantes polisomnográficos, clínicos y analíticos de la ESD según el género o según la edad. Asimismo, unos de los objetivos de estos estudios fue evaluar si dichos determinantes eran diferentes según el género o la edad del paciente con SAHS. Estos fueron clasificados según la presencia o ausencia de ESD. De los estudios se excluyeron los pacientes con valores de escala de Epworth entre 9 y 13 con el objetivo de mejorar la capacidad discriminadora de la puntuación de ESS, incluyendo pacientes en cada grupo con o sin somnolencia diurna bien definida. Los pacientes de estos estudios estaban aparejados por distintas variables de confusión determinadas en el primer estudio exploratorio (como la edad y el IMC). Además, por primera vez, se incluyeron distintos marcadores biológicos relacionados con el control metabólico y con el ciclo sueño-vigilia.

En el primer estudio, en el que se evaluó las características antropométricas, polisomnográficas y clínicas de la patología en pacientes con SAHS clasificados según el género, los resultados demuestran que, a igual gravedad de la patología (igual IAH), las mujeres son mayores y más obesas. Otros autores también han observado que las mujeres son mayores que los varones cuando acuden a consulta^{16, 23} y más obesas^{16, 28, 243}.

Quintana-Gallego et al¹⁶ señalan que el hecho de que las mujeres de su estudio fueran mayores en el momento del diagnóstico está asociado a una mayor prevalencia de trastornos respiratorios durante el sueño después de la menopausia. En esta misma línea, Vagiakis et al²³ concluyen en su estudio que la edad avanzada y los cambios hormonales asociados a ella son factores que predisponen a la aparición de la enfermedad en las mujeres. A favor de esta hipótesis está el hecho de que en el grupo de pacientes más jóvenes la relación varón:mujer es de 10:1, mientras que en los mayores de 45 años (entre los que se agrupan las mujeres posmenopáusicas) es de 5:1. En nuestra serie se confirman los resultados de otros estudios^{3, 244, 245}, en el sentido que la relación varón:mujer en las series clínicas es muy superior a la que podría esperarse por los datos de los estudios poblacionales. Esta discrepancia se ha explicado por diferencias relacionadas con el género en la percepción de los síntomas, así como por factores socioculturales²⁴⁵.

La gravedad del SAHS, evaluada mediante el IAH, y el porcentaje de las diferentes fases de sueño son iguales en ambos géneros. A nivel polisomnográficas, los hombres presentan una menor latencia de sueño y presentan un mayor porcentaje de desaturación de oxígeno. Aunque en la gran mayoría de estudios se observan diferencias significativas entre ambos sexos en el IAH, con una mayor gravedad del SAHS en los varones, en el nuestro no se han encontrado diferencias significativas en este índice. Esta discrepancia puede deberse a que en nuestro estudio la

población observada tiene mayor edad que algunas de las referenciadas^{28, 243, 245, 246} y a que los criterios de definición del SAHS también son diferentes²⁴⁷. Es importante remarcar que las mujeres muestran mayor desaturación que los varones. Aunque esta observación podría estar relacionada con una diferencia en las características de los eventos respiratorios (mayor porcentaje de apneas o duración más larga), es probable que la desaturación esté relacionada con el mayor grado de obesidad y el efecto protector de las hormonas en la mujer. Entre la población joven no hay diferencias en cuanto a la desaturación, probablemente porque el efecto estimulante de la ventilación que ejercen las hormonas puede tener un papel protector en estas edades.

El objetivo del segundo estudio fue determinar las diferencias clínicas y polisomnográficas de los pacientes SAHS según la presencia o ausencia de ESD. Los resultados demuestran que los pacientes con ESD duermen más horas y más eficientemente que los pacientes sin ESD. No se observa desestructuración de las fases de sueño, aunque sí se muestra que los pacientes con ESD tienen más tiempo de sueño profundo y menos de superficial que los no presentan ESD. Aunque los pacientes con ESD muestran mayores índices de arousal y de apnea-hipopnea, esas diferencias, aunque estadísticamente significativas, no tienen relevancia clínica.

Nuestros pacientes con ESD tienen un mayor tiempo total de sueño y una menor latencia de sueño. Asimismo presenta una mejor eficiencia de sueño. Estos resultados también han sido observados en otros estudios ²³⁶⁻²³⁹. En esos pacientes, la ESD no es consecuencia de una privación de sueño o una peor estructura de sueño, como han demostrado otros estudios ²⁴⁰, ya que son el grupo de pacientes que duerme durante más tiempo y no presentan diferencias significativas que sugieran una peor calidad de sueño. Estos hechos apoyan la hipótesis de una somnolencia

diurna y nocturna en estos pacientes, es decir, muestran somnolencia durante las 24 horas.

Aunque el mecanismo exacto que subyace la somnolencia todavía no ha sido descrito, la presencia de ESD en pacientes con SAHS también se ha atribuido a la hipoxemia nocturna²⁴¹, fragmentación del sueño^{210, 242} o a ambas^{189, 199, 240}. En nuestro estudio se observa que los pacientes con ESD tienen más alteraciones respiratorias durante el sueño (mayor IAH y mayor índice de *arousals*) que conllevan a una mayor fragmentación del sueño y a una mayor hipoxia intermitente. Cabe mencionar que estos resultados, aunque presenten diferencias estadísticamente significativas, debido a la gran población de la muestra, no tienen relevancia clínica. En los estudios posteriores, con menor población, sí se observa que el índice de arousal es un determinante de la ESD. Esta determinación no se observa para el IAH.

En cuanto a los determinantes de la ESD en los pacientes SAHS según el género, los resultados de este estudio muestran que en el grupo de hombres con SAHS el índice de *arousal*, el TTS y los niveles plasmáticos de hipocretina-1 son determinantes de la somnolencia. El índice de arousal es un determinante de la ESD independientemente del género. Los pacientes con ESD presentan mayor fragmentación del sueño. Estudios previos también han encontrado asociación entre ESD e índice de *arousal*^{248, 249}. En nuestro estudio esta fragmentación no ha alterado la estructura del sueño, ni ha mostrado niveles de saturación ni de hipoxemia diferente a los pacientes sin ESD. Estudios previos han manifestado que el mejor predictor de la ESD es el índice de *arousal* y que la fragmentación del sueño es un determinante importante de la ESD^{248, 249}. En el grupo de hombres, los pacientes con somnolencia presentaban un tiempo total de sueño mayor que los no somnolientos. Estos resultados también han sido observados en otros estudios²³⁶⁻²³⁹. Del mismo modo, en ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias

significativas en el IAH. Esta relación entre IAH y ESD sí ha sido observada en otros estudios^{208-210, 214, 236, 237, 249-255}. En muchos de estos estudios ^{209, 236, 250, 252, 256} la ESD también se relacionaba con un mayor IMC o con una edad más joven^{209, 237, 255}. En nuestro estudio ambos grupos eran homogéneos tanto en edad como en IMC. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre el IAH y la ESD ^{211, 240, 257}. En nuestro estudio no se observan diferencias significativas en el IAH en ninguno de los dos grupos.

La hipocretina-1 es un neuropéptido que se relaciona con el mantenimiento del estado de alerta y la vigilia, control del ciclo vigilia-sueño, función cardiovascular, temperatura y actividad locomotora y metabólica. Tal y como se ha demostrado en estudios previos ²²⁶, en el presente estudio se observan mayores niveles plasmáticos de hipocretina-1 en los hombres SAHS con ESD. Este hecho podría explicarse porque los pacientes SAHS con ESD podrían activar distintos mecanismos compensatorios encaminados a promover el estado de vigilia y contrarrestar los efectos de la somnolencia. El modelo multivariado mostró que la hipocretina-1, el índice de *arousal* y tiempo total de sueño, se asocian con ESD independientemente de la dosis de alcohol (R^2 de Nagelkerke = 0.671); es decir, estas variables explican el 67% de la variabilidad de la ESD en este grupo de pacientes.

Esta diferencia en los niveles de hipocretina-1 solo se ha encontrado en el grupo de hombres, ya que en el grupo de mujeres no se han encontrado diferencias significativas en la concentración de hipocretina-1 entre las mujeres con y sin ESD. Sin embargo, en mujeres se observa un modelo de determinación de la ESD que incluye los niveles plasmáticos de grelina. La grelina es una hormona de control metabólico que se ha relacionado con la regulación del apetito y con el peso corporal ²⁵⁸⁻²⁶¹. Asimismo se ha demostrado que los sujetos con privación de sueño nocturno presentan mayores niveles plasmáticos de grelina ²⁶²⁻²⁶⁴. En nuestro estudio las

mujeres con ESD mostraban niveles más bajos de grelina que las que no presentaban ESD. En el modelo multivariado, la grelina y el índice de *arousal* se asociaron con ESD (R^2 Nagelkerke = 0.657); es decir, ambas variables explican casi el 66% de la variabilidad de la ESD en este grupo de pacientes. Otros autores han observado una correlación entre los niveles de grelina y de ESD ²⁶⁵. Asimismo, otros estudios han indicado que el efecto de la grelina en el ciclo sueño-vigilia difiere según el género y la edad²⁶⁶.

Asimismo, en el estudio de los determinantes de ESD según la edad, el índice de arousal y los niveles plasmáticos de hipocretina-1, se asocian con ESD en los hombres independientemente del grupo de edad. Además, en el grupo de pacientes ≤ 51 años, los niveles plasmáticos de grelina y la dosis de alcohol también se asociaban a ESD. (R^2 de Nagelkerke = 0.706). Estos resultados significan que este modelo explica el 70% de la variabilidad de la ESD en este grupo de pacientes. En el grupo de > 51 años, el índice de arousal, el TTS y los niveles plasmáticos de hipocretina-1 explican el 60% de la variabilidad de la somnolencia en este grupo de pacientes.

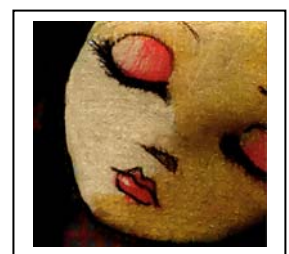
Mientras que el efecto de la hipocretina-1 se ha observado únicamente en ambos grupos de hombres SAHS, el efecto de la grelina se ha observado tanto en mujeres SAHS como en hombres ≤ 51 años. Estos resultados podrían explicarse por el hecho que la incidencia de la patología en las mujeres aumenta después de la menopausia. Este hecho podría hacer pensar que se encuentran en un estadio precoz de la patología, al igual que los hombres más jóvenes. La diferencia en la expresión de la síntesis de grelina en los ESD puede manifestarse en estadios iniciales de la patología y posiblemente la hipocretina-1 se expresa diferentemente en la ESD en un curso más avanzado de la patología.

Conclusión

El trabajo de investigación llevado a cabo durante el desarrollo de la presente tesis doctoral demuestra que las características antropométricas y clínicas de los pacientes con SAHS difieren según el género y la edad. Asimismo, los determinantes de la somnolencia difieren según el género y la edad del paciente con SAHS, aunque el índice de arousal es un determinante común de la ESD, independientemente del género y la edad.

Por último, se ha observado un papel destacado de marcadores relacionados con el control metabólico y el ciclo sueño-vigilia, indicando que los eventos que se desarrollan como consecuencia de las apneas pueden tener un efecto sobre la síntesis de dichos marcadores biológicos que participan en la regulación del sueño. Los niveles plasmáticos de hipocretina-1 se asocia a ESD únicamente en el grupo de hombres SAHS (independientemente de la edad) y los niveles plasmáticos de grelina se asocian a ESD en mujeres SAHS y en hombres \leq de 51 años. Este hecho demuestra que los efectos fisiológicos de los eventos que se producen como consecuencia de las apneas del sueño son diferentes entre los pacientes SAHS según el género y la edad de los mismos. Aunque existen variables específicas asociadas a ESD en cada grupo de pacientes, el índice de *arousal* se ha asociado a ESD independientemente del género y la edad. Nuevos estudios son necesarios con el objetivo de determinar las causas subyacentes de la somnolencia diurna excesiva y el papel que juega cada uno de los marcadores biológicos y su posible efecto en el desarrollo de la somnolencia.

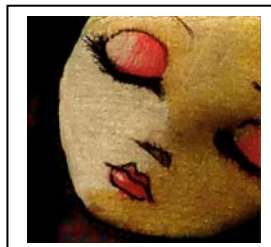
6. CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

1. Las mujeres con SAHS presenta un mayor grado de obesidad que los varones y consultan a edad más avanzada.
2. En pacientes > 45 años con SAHS, la latencia de sueño es superior en mujeres que en hombres.
3. En pacientes > 45 años con SAHS, la hipoxemia nocturna es más acentuada en mujeres que en hombres.
4. Los pacientes SAHS con ESD tienen mayor cantidad de sueño (mayor tiempo total de sueño y menor latencia) que los pacientes sin ESD.
5. No se observa alteración de la estructura del sueño en los pacientes con SAHS que presentan ESD.
6. Se ha observado que los pacientes con ESD tienen mayor índice de arousal y mayor IAH que los pacientes sin ESD. Sin embargo, estas diferencias, aún siendo estadísticamente significativas, no tienen relevancia clínica.
7. La gravedad de la enfermedad, medida mediante el IAH no se relaciona con ESD.
8. De las variables analizadas, el índice de *arousal* es la única variable que se asocia a ESD independientemente de la edad y el género.
9. La somnolencia en los pacientes con ESD no es causada por una privación ni una mala estructura de sueño, pudiendo ser causa de una fragmentación del sueño.
10. El nivel plasmático de hipocretina-1 es un determinante de la ESD en los hombres con SAHS, independientemente de la edad.
11. El nivel plasmático de grelina es un determinante de la ESD en mujeres y en hombres ≤ 51 años.
12. Los efectos fisiológicos de los eventos que se producen como consecuencia de las apneas del sueño son diferentes entre los pacientes SAHS según el género y la edad de los mismos.

7. BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.
2. Kurtz D, Krieger J. [Respiratory arrest during sleep. Facts and hypotheses]. *Rev Neurol (Paris)* 1978;134(1):11-22.
3. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979;300(10):513-7.
4. ASDA. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
5. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María-Cano J, Sueño GE. Documento de consenso nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch. Bronconumol.* 2005;41((supl. 4)):12-29.
6. AASM. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
7. Duran 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.
8. 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(17):1230-5.
9. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1459-65.
10. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):608-13.
11. Ip MS, Lam B, Launder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119(1):62-9.
12. Ip MS, Lam B, Tang LC, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125(1):127-34.
13. Kim J, In K, You S, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1108-13.
14. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-43.
15. Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(2):168-73.
16. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004;98(10):984-9.
17. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99(6):2440-50.
18. Douglas NJ. Recent advances in the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31(6):697-701.

19. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14(6):486-95.
20. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996;156(21):2445-51.
21. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Gender differences in symptoms related to sleep apnea in a general population and in relation to referral to sleep clinic. *Chest* 2003;124(1):204-11.
22. Leech JA, Onal E, Dulberg C, Lopata MA. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988;94(5):983-8.
23. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006;7(5):424-30.
24. Ambrogetti A, Olson LG, Saunders NA. Differences in the symptoms of men and women with obstructive sleep apnoea. *Aust N Z J Med* 1991;21(6):863-6.
25. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004;27(2):305-11.
26. Krishnan V, Collop NA. Gender differences in sleep disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12(6):383-9.
27. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep* 2007;30(3):312-9.
28. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1465-72.
29. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *Jama* 2000;283(14):1829-36.
30. Shahar E, Whitney CW, Redline S, 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(1):19-25.
31. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003;289(17):2230-7.
32. Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004;164(4):406-18.
33. Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Rhoads NP, Clerk A. Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1992;1(1):51-3.
34. Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26(3):702-9.
35. Kyzer S, Charuzi I. Obstructive sleep apnea in the obese. *World J Surg* 1998;22(9):998-1001.
36. Valencia-Flores M, Orea A, Castano VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res* 2000;8(3):262-9.

37. Candiotti K, Sharma S, Shankar R. Obesity, obstructive sleep apnoea, and diabetes mellitus: anaesthetic implications. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i23-30.
38. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology* 2009;110(4):908-21.
39. Horner RL, Bradley TD. Update in sleep and control of ventilation 2006. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):426-31.
40. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007;132(1):325-37.
41. Sato M, Suzuki M, Suzuki J, et al. Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci* 2008;55(1):43-7.
42. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax* 2008;63(8):738-46.
43. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2009;123(1):13-8.
44. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007;11(2):117-24.
45. 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(20):2408-13.
46. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99(4):1592-9.
47. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-21.
48. Charuzi I, Lavie P, Peiser J, Peled R. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short- and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):594S-6S.
49. Kansanen M, Vanninen E, Tuunainen A, et al. The effect of a very low-calorie diet-induced weight loss on the severity of obstructive sleep apnoea and autonomic nervous function in obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 1998;18(4):377-85.
50. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Sleep disturbance and obesity: changes following surgically induced weight loss. *Arch Intern Med* 2001;161(1):102-6.
51. Sugerman HJ, Fairman RP, Sood RK, Engle K, Wolfe L, Kellum JM. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55(2 Suppl):597S-601S.
52. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest* 1982;82(3):291-4.
53. Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, Saltz H, Weitzman S, Lavie P. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery* 1985;97(5):535-8.
54. Lettieri CJ, Eliasson AH, Greenburg DL. Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss. *J Clin Sleep Med* 2008;4(4):333-8.
55. 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(6):535-42.

56. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8(7):1161-78.
57. Theolade R, Seibert R, Goerlich E, et al. [Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1995;44(9):507-16.
58. McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53(5):524-9.
59. Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(4):1031-41.
60. Esteller E. Anatomía de las vías aéreas superiores. Mecanismos de producción del SAHS. *Vigilia Sueño* 1995;7:32-24.
61. van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med* 1986;7(2):171-88.
62. van Lunteren E, Arnold JS, Haxhiu MA. Abdominal muscle length during respiratory defensive reflexes. *Respir Physiol* 1991;86(2):199-213.
63. Hudgel DW. The role of upper airway anatomy and physiology in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13(3):383-98.
64. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101(2):541-9.
65. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol* 1991;70(6):2574-81.
66. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983;54(3):773-7.
67. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;56(1):133-7.
68. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol* 1985;59(2):328-35.
69. Decary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. *Sleep* 2000;23(3):369-81.
70. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S102-8.
71. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59(7):618-22.
72. Dealberto MJ, Pajot N, Courbon D, Alperovitch A. Breathing disorders during sleep and cognitive performance in an older community sample: the EVA Study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(11):1287-94.
73. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987;10(3):254-62.
74. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, et al. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. *J Neurol Sci* 1998;159(1):45-50.
75. Montplaisir J, Bedard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 1992;15(6 Suppl):S17-9.

76. Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998;21(4):392-7.
77. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995;18(1):43-52.
78. Beebe DW, Goesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003;26(3):298-307.
79. Kim HC, Young T, Matthews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(6):1813-9.
80. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med* 2006;7(6):498-507.
81. Quan SF, Chan CS, Dement WC, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance--the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2011;34(3):303-14B.
82. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160(6):521-30.
83. Ryan S, McNicholas WT. Inflammatory cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009;7(1):76-81.
84. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290(14):1906-14.
85. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25(9):735-41.
86. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343(2):591-6.
87. 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(3):120-5.
88. Bhushan B, Guleria R, Misra A, Pandey RM, Luthra K, Vikram NK. Obstructive sleep apnoea correlates with C-reactive protein in obese Asian Indians. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(3):184-9.
89. Chien MY, Lee P, Tsai YF, Yang PC, Wu YT. C-reactive protein and heart rate recovery in middle-aged men with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011.
90. Firat Guven S, Turkkani MH, Ciftci B, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011.

91. Lee LA, Huang CG, Chen NH, Wang CL, Fang TJ, Li HY. Severity of obstructive sleep apnea syndrome and high-sensitivity C-reactive protein reduced after relocation pharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(4):632-8.
92. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:22.
93. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9(2):149-56.
94. Otake K, Sasanabe R, Hasegawa R, et al. Glucose intolerance in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 2009;48(21):1863-8.
95. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157(21):2413-46.
96. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
97. Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108(1):9-12.
98. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007;11(2):69-76.
99. Escrig AC, Vergara DG, Rebollo JC, Barbe F. [Sleep apnea-hypopnea syndrome 2009]. *Arch Bronconeumol* 2009;45 Suppl 3:14-21.
100. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(5):434-51.
101. Barbe F, Amilibia J, Capote F, et al. [Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. Consensus report from the Respiratory Insufficiency and Sleep Disorders Group]. *Arch Bronconeumol* 1995;31(9):460-2.
102. American Sleep Disorders Association Review. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997;20(6):406-22.
103. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28(4):499-521.
104. Rechtschaffen A, Kales A, editors. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/ Brain Research Institute, 1968.
105. American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):559-68.
106. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest* 2003;124(4):1543-79.

107. Chesson AL, Jr., Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003;26(7):907-13.
108. Strohl KP. When, where and how to test for sleep apnea. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S99-101.
109. US Department of Health and Human Services. Systematic Review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. In: Agency for Health Care Policy and Research, ed. AHCPR, 1999.
110. Esnaola S, Durán J, Rubio R, Drommer C, Castanedo A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in obstructive sleep apnea *Eur Respir J* 1996;9:2597-605.
111. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1994;17(4):372-7.
112. García E, Capote F, Cano S. Poligrafía respiratoria en el diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Arch Bronconeumol* 1997;33(Supl 1):2.
113. Durán J, Amilibia J, Barbé F, et al. [Availability of technical resources for diagnosis and treatment of sleep obstructive apnea syndrome in state hospitals in Spain] *Arch Bronconeumol* 1995;31:463-9.
114. Camarasa A, González D, Serrano JC, Barbé F. El síndrome de apnea-hipopnea del sueño en 2009. *Arch Bronconeumol* 2009;45(Supl 3):14-21.
115. American Thoracic Society. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1944. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1738-45.
116. Basner RC. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2007;356(17):1751-8.
117. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep Apnea/Hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):461-7.
118. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;343(8897):572-5.
119. Krieger J, Meslier N, Lebrun T, et al. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure: a prospective study. The Working Group ANTADIR, Paris and CRESGE, Lille, France. *Association Nationale de Traitement a Domicile des Insuffisants Respiratoires. Chest* 1997;112(6):1561-6.
120. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862-5.
121. Monasterio C, Vidal S, Duran J, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):939-43.
122. Sanders MH, Strollo PJ, Stiller RA. Positive airway pressure in the treatment of sleep-related breathing disorders. *Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects*. 2 ed. Chokroverty Sudhansu, 1999:355-426.

123. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, 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(1):96-105.
124. Douglas NJ, Engleman HM. Effects of CPAP on vigilance and related functions in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S147-9.
125. Stradling J, Jenkinson C, Davies RJO, Mullins B. Randomised, sham placebo, parallel study of nasal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive apnoea. *Thorax* 1998;53(A3).
126. Durán J, Rueda JR, Mar J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G. Calidad de vida en pacientes con síndrome de apneas durante el sueño y su modificación con tratamiento con CPAP. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 1):2.
127. Barbe F, Sunyer J, de la Pena A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the risk of road accidents in sleep apnea patients. *Respiration* 2007;74(1):44-9.
128. 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(12):2606-11.
129. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344-8.
130. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(1):68-73.
131. Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on BP in untreated hypertension. *Chest* 2002;122(4):1125-32.
132. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21(2):241-7.
133. Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22(7):849-53.
134. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359(9302):204-10.
135. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997;20(9):794-806.
136. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1598-604.
137. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007;185(2):67-72.
138. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello 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(8):757-64.

139. 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(2):417-23.
140. Chesson AL, Jr., Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20(6):423-87.
141. An American Sleep Disorders Association Review. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep* 1997;20(6):406-22.
142. Alonso Alvarez ML, Fernández Martínez de Septiem C, Alonso Mediavilla C, et al. [Validation of half-night polysomnography for sleep apnea/hypoapnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 2000 36(4):180-5.
143. Sanders MH, Black J, Costantino JP, Kern N, Studnicki K, Coates J. Diagnosis of sleep-disordered breathing by half-night polysomnography. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(6):1256-61.
144. Yamashiro Y, Kryger MH. CPAP titration for sleep apnea using a split-night protocol. *Chest* 1995;107(1):62-6.
145. Strollo PJ, Jr., Sanders MH, Costantino JP, Walsh SK, Stiller RA, Atwood CW, Jr. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep* 1996;19(10 Suppl):S255-9.
146. McArdle N, Grove A, Devereux G, Mackay-Brown L, Mackay T, Douglas NJ. Split-night versus full-night studies for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;15(4):670-5.
147. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep—a population-based study in adults. *Sleep* 2001;24(4):392-400.
148. Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. *Sleep* 1983;6(4):319-25.
149. Guilleminault C, Rosekind M. The *arousal* threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation, and obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1981;17(3):341-9.
150. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D, Jr. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. *Am Rev Respir Dis* 1985;132(6):1242-5.
151. Pracharktam N, Hans MG, Strohl KP, Redline S. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *Angle Orthod* 1994;64(1):63-73.
152. Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, Caldarelli D, Alder G. A comparative study of treatments for positional sleep apnea. *Sleep* 1991;14(6):546-52.
153. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999;115(3):771-81.
154. Robin P. Glosptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible. *Am J Dis Child* 1934;48:541-7.
155. Cartwright RD, Samelson CF. The effects of a nonsurgical treatment for obstructive sleep apnea. The tongue-retaining device. *JAMA* 1982;248(6):705-9.
156. Cartwright RD. Predicting response to the tongue retaining device for sleep apnea syndrome. *Arch Otolaryngol* 1985;111(6):385-8.

157. Soll BA, George PT. Treatment of obstructive sleep apnea with a nocturnal airway-patency appliance. *N Engl J Med* 1985;313(6):386-7.
158. Bear SE, Priest JH. Sleep apnea syndrome: correction with surgical advancement of the mandible. *J Oral Surg* 1980;38(7):543-9.
159. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18(6):511-3.
160. Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995;18(6):501-10.
161. Schmidt-Nowara WW, Meade TE, Hays MB. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with a dental orthosis. *Chest* 1991;99(6):1378-85.
162. Clark GT, Blumenfeld I, Yoffe N, Peled E, Lavie P. A crossover study comparing the efficacy of continuous positive airway pressure with anterior mandibular positioning devices on patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109(6):1477-83.
163. Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2003;7(3):119-30.
164. O'Sullivan RA, Hillman DR, Mateljan R, Pantin C, Finucane KE. Mandibular advancement splint: an appliance to treat snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(1):194-8.
165. Metha A, Quian J, Petocz P. A randomized controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1457-61.
166. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104(3):781-7.
167. Loube DI, Andrada T, Shanmagum N, Singer MT. Successful treatment of upper airway resistance syndrome with an oral appliance. *Sleep Breath* 1997;2(4):98-101.
168. Perelló E, Galletti F, Encarnación LF. Antecedentes históricos. In: Quesada P, Perelló E, Lorente J, eds. *Roncopatía crónica. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño*. Ponencia Oficial al XVII Congreso Nacional de la SEORL: Editorial Garsi. Grupo Masson 1998:15-24.
169. Esteller E. La cirugía en los roncadors y en las apneas nocturnas por obstrucción de la vía respiratoria alta. *Jano* 1999;LVII:71-5.
170. Powell NB, Zonato AI, Weaver EM, et al. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy in subjects using continuous positive airway pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical pilot trial. *Laryngoscope* 2001;111(10):1783-90.
171. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2(6):375-86.
172. Roehrs T, Carskadon MA, Dement WC, Roth T. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed: Saunders, 2005:39-49.
173. Shen J, Barbera J, Shapiro CM. Distinguishing sleepiness and fatigue: focus on definition and measurement. *Sleep Med Rev* 2006;10(1):63-76.
174. Silber MH. The investigation of Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2006;1(1):1-7.

175. Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev* 2002;6(2):83-96.
176. Vgontzas AN, Kales A. Sleep and its disorders. *Annu Rev Med* 1999;50:387-400.
177. Roehrs T, Roth T. Sleep and pain: interaction of two vital functions. *Semin Neurol* 2005;25(1):106-16.
178. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry* 1979;136(10):1257-62.
179. Martikainen K, Hasan J, Urponen H, Vuori I, Partinen M. Daytime sleepiness: a risk factor in community life. *Acta Neurol Scand* 1992;86(4):337-41.
180. Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1997;157(22):2645-52.
181. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adults. *Am J Public Health* 1997;87(10):1649-53.
182. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA* 1989;262(11):1479-84.
183. Resnick HE, Carter EA, Aloia M, Phillips B. Cross-sectional relationship of reported fatigue to obesity, diet, and physical activity: results from the third national health and nutrition examination survey. *J Clin Sleep Med* 2006;2(2):163-9.
184. Theorell-Haglow J, Lindberg E, Janson C. What are the important risk factors for daytime sleepiness and fatigue in women? *Sleep* 2006;29(6):751-7.
185. 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(8):4510-5.
186. Johnson EO. Sleep in America. In: Results from the National Sleep Foundation's 2000 Omnibus sleep poll, ed. Washington, D.C.: The National Sleep Foundation, 2000.
187. Friedman NS. Determinants and measurements of daytime sleepiness. In: Pagel JF, Pandi-Perumal SR, eds. *Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide*. Totowa, N.J.: Humana Press, 2007:61-82.
188. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med* 1998;158(12):1333-7.
189. Punjabi NM, O'Hearn D J, Neubauer DN, et al. Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing. A novel approach using survival analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1703-9.
190. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(5):669-75.
191. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med* 2003;253(5):536-43.
192. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999;22(5):667-89.

193. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986;9(4):519-24.
194. Benbadis SR, Mascha E, Perry MC, Wolgamuth BR, Smolley LA, Dinner DS. Association between the Epworth sleepiness scale and the multiple sleep latency test in a clinical population. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):289-92.
195. Roehrs T, Roth T. Multiple Sleep Latency Test: technical aspects and normal values. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(1):63-7.
196. Thorpy MJ. The clinical use of the Multiple Sleep Latency Test. The Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15(3):268-76.
197. Doghramji K, Mitler MM, Sangal RB, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103(5):554-62.
198. Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest* 1992;101(4):898-902.
199. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993;103(1):30-6.
200. Izquierdo-Vicario Y, Ramos-Platon MJ, Conesa-Peraleja D, Lozano-Parra AB, Espinar-Sierra J. Epworth Sleepiness Scale in a sample of the Spanish population. *Sleep* 1997;20(8):676-7.
201. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. [Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1999;35(9):422-7.
202. Abad A, Aizpuru F, Rubio R, Ibáñez L, De La Torre G, Durán-Cantolla J. Evolución de la escala de Epworth y del cumplimiento con CPAP en el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño. *Arch Bronconeumol* 2004;40(Supl 2):55.
203. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):279-89.
204. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10(4):431-6.
205. Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152(3):538-41.
206. Hosselet J, Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rapoport DM. Classification of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):398-405.
207. Goncalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. *Chest* 2004;125(6):2091-6.
208. Chen R, Xiong KP, Lian YX, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2010.
209. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Shneor O, Radwan H, Silverberg DS. Severe obstructive sleep apnea: sleepy versus nonsleepy patients. *Laryngoscope* 2010;120(3):643-8.
210. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(2):502-7.

211. Svensson M, Franklin KA, Theorell-Haglow J, Lindberg E. Daytime sleepiness relates to snoring independent of the apnea-hypopnea index in women from the general population. *Chest* 2008;134(5):919-24.
212. Li JR, Chen X, Sun JJ, et al. [Value of Epworth sleepiness scale in assessment the degree of sleep disordered breathing]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2007;42(4):258-62.
213. Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res* 1998;7(4):248-53.
214. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, Gottlieb DJ, Nieto FJ. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28(4):472-7.
215. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(2):337-40.
216. Barbe, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):18-22.
217. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez 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(11):847-51.
218. Connor J, Whitlock G, Norton R, Jackson R. The role of driver sleepiness in car crashes: a systematic review of epidemiological studies. *Accid Anal Prev* 2001;33(1):31-41.
219. 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(4 Pt 1):1407-12.
220. Masa Jimenez JF, Rubio Gonzalez M, Findley LJ, Riesco Miranda JA, Sojo Gonzalez A, Disdier Vicente C. [Sleepy drivers have a high frequency of traffic accidents related to respiratory effort-related *arousals*]. *Arch Bronconeumol* 2003;39(4):153-8.
221. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997;20(8):608-13.
222. Orth M, Leidag M, Kotterba S, et al. [Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation]. *Pneumologie* 2002;56(1):13-8.
223. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knight H, Norcross BB, LaForte AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(2):529-30.
224. National Sleep Foundation. State of the states report on drowsy driving. November 2007 [cited October 17, 2008]; Available from: <http://www.drowsydriving.org/2008-state-of-the-states-report-on-drowsy-driving/>
225. N.T.S.B. Factors that affect fatigue in heavy truck accidents safety study. Washington, DC: National Transportation Safety Board, 1995.
226. Sanchez-de-la-Torre M, Barcelo A, Pierola J, et al. Plasma levels of neuropeptides and metabolic hormones, and sleepiness in obstructive sleep apnea. *Respir Med* 2011.
227. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008;63(11):946-50.
228. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9(3):211-24.

229. Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, et al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2011.
230. 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(7):824-30.
231. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1756-62.
232. Nishino S, Ripley B, Mignot E, Benson KL, Zarcone VP. CSF hypocretin-1 levels in schizophrenics and controls: relationship to sleep architecture. *Psychiatry Res* 2002;110(1):1-7.
233. Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, Takahashi K. Plasma orexin-A-like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypopnea syndrome. *Peptides* 2003;24(3):407-11.
234. Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet* 2007;8 Suppl 1:S9.
235. White J, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane Data base Reviews The Cochrane Library* 2002. (2).
236. Sun Y, Ning Y, Huang L, et al. Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing* 2011:1-7.
237. Roure N, Gomez S, Mediano O, et al. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2008;9(7):727-31.
238. Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, Gozal D, Agustí A, Barbe F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2007;30(1):110-13.
239. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med* 2004;5(4):339-43.
240. Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988;94(1):32-7.
241. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Malo J. Nocturnal hypoxemia as a determinant of vigilance impairment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1991;100(2):367-70.
242. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991;100(6):1542-8.
243. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing : role of upper airway dimensions. *Chest* 2001;120(5):1442-7.
244. 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(3 Pt 1):722-6.
245. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28(3):309-14.
246. Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, et al. Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity. *Eur J Clin Invest* 2003;33(12):1084-9.
247. Resta O, Carpanano GE, Lacedonia D, et al. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Respir Med* 2005;99(1):91-6.

248. Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T. Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest* 1989;95(6):1202-6.
249. Miliauskas S, Sakalauskas R. [Obstructive sleep apnea: factors important for severe daytime sleepiness]. *Medicina (Kaunas)* 2003;39(3):232-6.
250. Lee SJ, Kang HW, Lee LH. The relationship between the Epworth Sleepiness Scale and polysomnographic parameters in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011.
251. Ye L. Factors influencing daytime sleepiness in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Behav Sleep Med* 2011;9(2):117-27.
252. Koehler U, Apelt S, Augsten M, et al. [Daytime sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - pathogenetic factors]. *Pneumologie* 2010;65(3):137-42.
253. Zhong ZQ, Tao Y, Zhang ZP, et al. [Relationship between excessive daytime sleepiness and oxygen saturation in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011;91(1):40-3.
254. Basta M, Lin HM, Pejovic S, Sarrigiannidis A, Bixler E, Vgontzas AN. Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):19-25.
255. Hayashida K, Inoue Y, Chiba S, et al. Factors influencing subjective sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(5):558-63.
256. Chen R, Xiong KP, Lian YX, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2011;15(1):129-35.
257. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1512-7.
258. Knutson KL. Impact of sleep and sleep loss on glucose homeostasis and appetite regulation. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):187-97.
259. Kirchner H, Heppner KM, Tschop MH. The role of ghrelin in the control of energy balance. *Handb Exp Pharmacol* 2012;209:161-84.
260. Nogueiras R, Williams LM, Dieguez C. Ghrelin: new molecular pathways modulating appetite and adiposity. *Obes Facts* 2010;3(5):285-92.
261. Chen CY, Asakawa A, Fujimiya M, Lee SD, Inui A. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev* 2009;61(4):430-81.
262. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1(3):e62.
263. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141(11):846-50.
264. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-78.
265. Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Ann Thorac Med* 2010;5(3):161-5.
266. Steiger A, Dresler M, Schussler P, Kluge M. Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol* 2011;340(1):88-96.

-
267. Wilasco MI, Goldani HA, Dornelles CT, et al. Ghrelin, leptin and insulin in healthy children: Relationship with anthropometry, gender, and age distribution. *Regul Pept* 2012;173(1-3):21-6.